

MYKOLO ROMERIO UNIVERSITETAS

TEISĖS FAKULTETAS

BIOTEISĖS KATEDRA

LINA ŠIURKIENĖ

BIOTEISĖS IŠTĖSTINĖS STUDIJOS

FARMAKOLOGINIO BUDRUMO TEISINIS

REGULIAVIMAS

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas:

Prof. habil. dr. Donatas Stakišaitis

Vilnius, 2012

## TURINYS

SANTRUMPOS.....	4
ĮVADAS.....	5
I. FARMAKOLOGINIS BUDRUMAS: ISTORIJA, SAMPRATA, RŪŠYS .....	9
1.1. Trumpa farmakologinio budrumo istorija .....	9
1.2. Farmakologinio budrumo samprata.....	13
1.2.1. Vaistiniai preparatai.....	14
1.2.2. Nepageidaujamas vaistų poveikis.....	17
1.2.3. Nepageidaujamų reakcijų ir kitų su vaistiniu preparatu susijusių problemų nustatymas, vertinimas, pranešimas.....	20
1.3. Su farmakologiniu budrumu susijusios informacijos pateikimo reglamentavimas.....	22
1.4. Farmakologinio budrumo rūšys .....	23
1.4.1. Pasyvusis farmakologinis budrumas .....	24
1.4.2. Aktyvusis farmakologinis budrumas.....	25
II. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO REGLAMENTAVIMAS EUROPOS SĄJUNGOJE.....	28
2.1. Nepageidaujamo poveikio kuriant vaistą reglamentavimas.....	29
2.2. Registruotų vaistų farmakologinio budrumo reglamentavimas .....	32
2.2.1. Europos vaistų agentūros ir Europos Komisijos su farmakologiniu budrumu susijusių pareigų reglamentavimas.....	35
2.2.2. Valstybių narių pareigų farmakologinio budrumo srityje reglamentavimas.....	41
2.2.3. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo pareigų vykdant farmakologinį budrumą reglamentavimas.....	46
2.2.4. Direktyvoje 2010/84 įvedami pakeitimai, susiję su siekimu gauti daugiau pranešimų apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas.....	50
2.2.5. Poregistracinių saugumo tyrimų reglamentavimas.....	53
2.2.6. Eudravigilance duomenų bazė.....	55
III. LIETUVOS TEISĖS AKTŲ, REGLAMENTUOJANČIŲ FARMAKOLOGINĮ BUDRUMĄ, ANALIZĖ.....	58
3.1. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos pareigų, susijusių su farmakologiniu budrumu, reglamentavimas.....	58
3.2. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo pareigų vykdant farmakologinį budrumą reglamentavimas Lietuvos teisės aktuose.....	61
3.3. Sveikatos priežiūros specialistų ir farmacijos specialistų vaidmuo Lietuvos farmakologinio budrumo sistemoje.....	66
IŠVADOS.....	72
REKOMENDACIJOS.....	73
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	74
SANTRAUKA.....	85
SUMMARY.....	86
PRIEDAS.....	87

## ANOTACIJA

Magistro baigiamajame darbe nagrinėjamas farmakologinio budrumo teisinis reguliavimas. Pirmajame skyriuje analizuojama farmakologinio budrumo sąvoka, rūšys, pateikiama trumpa farmakologinio budrumo istorija. Antrame skyriuje analizuojami šiuo metu galiojantys Europos Sąjungos teisės aktai, reglamentuojantys farmakologinį budrumą, palyginant juos su 2012 m. liepą įsigaliosiančiais teisės aktais, pabrėžiant esminius pakeitimus ir jų reikšmę Europos Sąjungos farmakologinio budrumo sistemai. Trečiajame skyriuje yra atliekama Lietuvos Respublikos teisės aktų, reglamentuojančių farmakologinį budrumą, analizė bei įvertinamas nacionalinės farmakologinio budrumo sistemos efektyvumas.

Raktiniai žodžiai: *farmakologinis budrumas, vaistinis preparatas, nepageidaujama reakcija, direktyva 2001/83/EB.*

## ANOTATION

The legal regulation of pharmacovigilance is overviewed in this master thesis. In the first part the concept, sorts and history of pharmacovigilance are analysed. In the second part the current European Union legislation on pharmacovigilance is analysed, comparing it to legislation that will come into force in July, 2012, pointing to the main changes and its meaning to the European Union system of pharmacovigilance. In the third part Lithuanian legislation on pharmacovigilance is analysed and the efficiency of national system of pharmacovigilance is assessed.

Key words: *pharmacovigilance, medicinal product, adverse reaction, directive 2001/83/EC.*

## SANTRUMPOS

ES	Europos Sąjunga
FB	Farmakologinis budrumas
FBRVK	Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas
KT	Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai
LBEK	Lietuvos bioetikos komitetas
NR	Nepageidaujama reakcija
PASP	Periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas
RTT	Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas
PST	Vaistinio preparato poregistracinis saugumo tyrimas
VVKT	Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

## IVADAS

**Darbo problematika ir aktualumas.** Nepageidaujamos reakcijos yra neatsiejamos nuo gydymo vaistiniais preparatais. Jau tūkstantmečius žinoma, kad jos lemia vaistus vartojančių pacientų sergamumą ir mirtingumą.<sup>1</sup> Europoje bei JAV vaistų sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra tarp dešimties dažniausiai mirtį sukeliančių priežasčių.<sup>2</sup> Skirtingais duomenimis, nuo 0,7% iki 6,5 % suaugusių pacientų stacionarizuojama dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pavartojus vaistą; šių pacientų mirtingumas siekia 0,15%.<sup>3</sup> Panaši padėtis ir vaistais gydant vaikus: beveik 10% hospitalizuotų vaikų pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, iš kurių 12% yra retos, o 1 iš 20 – keliančios grėsmę gyvybei.<sup>4</sup> Gydant, hospitalizuojant, teikiant reabilitacijos, slaugos ar kitas paslaugas nepageidaujamas reakcijas patyrusiems pacientams, eikvojami milžiniški sveikatos priežiūros sistemos finansiniai ištekliai. Yra paskaičiuota, kad 700 lovų ligoninei su nepageidaujamomis reakcijomis susijusios išlaidos siekia 5,6 mln. JAV dolerių per metus; vien tik išvengiamos nepageidaujamos reakcijos (atsiradusios dėl paskyrimo, vartojimo ar kt. klaidų) iš ligoninės pareikalauja 2,8 mln. JAV dolerių per metus.<sup>5</sup> Siekiant išvengti ar bent sumažinti vaistų sukeltą žalą, būtinas vaistų nepalankaus poveikio sveikatai stebėjimas, o tai užtikrina įdiegta bei efektyviai vykdoma farmakologinio budrumo sistema. Esant efektyviai farmakologinio budrumo sistemai, daugelio su nepageidaujamomis reakcijomis susijusių problemų galima išvengti – gydytojas turi daugiau su vaistu susijusios informacijos ir gali parinkti pacientui labiau jo poreikius atitinkantį vaistą,<sup>6</sup> o jei gauta informacija rodo, kad vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra nepalankus, sprendžiamas vaisto pašalinimo iš rinkos klausimas. Farmakologinio budrumo subjektų – gydytojų, farmacijos specialistų, slaugos specialistų – kompetetingoms institucijoms teikiami pranešimai apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas yra pagrindinis informacijos, reikalingos atšaukti vaistą iš rinkos, šaltinis.<sup>7</sup> Gydytojų ir kitų sveikatos priežiūros specialistų vangumo vykdant su farmakologiniu budrumu susijusias

<sup>1</sup> D'Arcy, P. F.; Griffin, J. P. *Iatrogenic Diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1972, p.2

<sup>2</sup> World Health Organization. *Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.

<sup>3</sup> Von Laue, N. C., Schwappach, D. L., Koeck, C. M. The Epidemiology of Preventable Adverse Drug Events: a Review of Literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2003, 115(12):407-415; Pirmohamed, M.; James, S.; Meakin, S. *et al.* Adverse Drug Reactions as a Cause of Admission to Hospital: Prospective Analysis of 18 820 patients. *British Medical Journal.* 2004, 329: 15–19.

<sup>4</sup> Clarkson, A; Conroy, S.; Burroughs, K.; Choonara, I. Surveillance For Adverse Drug Reactions In Children: A Paediatric Regional Monitoring Centre. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy Archive.* 2004, 6:20-23.

<sup>5</sup> Bates, D. W. *et al.* The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA (The Journal of the American Medical Association).* 1997, 277(4): 307-311.

<sup>6</sup> Harmark, L.; van Grootheest, A. C. Pharmacovigilance: Methods, Recent Developments and Future Perspectives. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2008, 64: 743-752.

<sup>7</sup> Arnaiz, J. A. *et al.* The Use of Evidence In Pharmacovigilance. Case Reports As the Reference Source For Drug Withdrawals. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2001, 57(1): 89-91.

pareigas kaina – saugumo požiūriu nepriimtino vaisto buvimas rinkoje. Pabrėžtina, kad net dauguma tų vaistų, kurių atžvilgiu farmakologinis budrumas buvo vykdomas efektyviai, tai yra, jie buvo atšaukti iš rinkos, gavus pakankamai signalų apie jų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas, buvo labai plačiai paplitę ir vartojami ilgą laiką iki nepageidaujamų reakcijų nustatymo<sup>8</sup>. Štai keletas pavyzdžių. Rofekoksibas (firminis pavadinimas – Vioxx) išbrauktas iš vaistinių preparatų registro kaip stipriai padidinantis miokardo infarkto riziką po penkerių metų po registracijos, kai jį jau buvo vartoję arba tebevartojo daugiau kaip 80 000 pacientų, o jo metinė apyvarta siekė 2,5 mlrd. JAV dolerių.<sup>9</sup> Kitas pavyzdys – rosiglitazonas (firminis pavadinimas – Avandia), užregistruotas 2000 m. kaip vaistas diabetui gydyti. 2007 m. pasirodė tyrimų duomenys, teigiantys, kad vartojant rosiglitazoną padidėja miokardo infarkto rizika,<sup>10</sup> sukėlusius aršius debatus dėl šio vaisto likimo bei inicijavusius naujus tyrimus, patvirtinančius<sup>11</sup> ar paneigiančius<sup>12</sup> šią riziką. Vis dėlto 2007 m. Europos vaistų agentūra padarė išvadą, kad rosiglitazono nauda didesnė už potencialią riziką<sup>13</sup> ir vaistas išbuvo rinkoje dar trejus metus, iki 2010 m., kai buvo nuspręsta pašalinti jį iš rinkos dėl nesaugumo širdies ir kraujagyslių sistemai.<sup>14</sup>

Efektyvios farmakologinio budrumo sistemos užtikrinimui pirmiausia būtinas tinkamas teisinis reglamentavimas, kuris ir bus analizuojamas šiame darbe. Teisiniu požiūriu farmakologinio budrumo tema yra aktuali, kadangi 2012 metų liepą Europos Sąjungoje įsigalios naujas farmakologinio budrumo reglamentavimas, tad tikslinga išnagrinėti, kodėl reikalingi šiuo metu galiojančio reglamentavimo pokyčiai ir kuo naujasis reglamentavimas bus pranašesnis už dabar galiojančią.

**Darbo naujumas.** Lietuvoje farmakologinio budrumo tema nagrinėta nedaug. D.Stakišaitis, E.Danila leidinio „Farmakologinio budrumo pagrindai. Metodinės rekomendacijos“ tikslu įvardijo „suteikti minimalią gydytojui reikalingą informaciją apie

---

<sup>8</sup> Mann, R. D.; Andrews, E. B. *Pharmacovigilance, Second edition*. England: John Wiley and Sons Ltd, p.5

<sup>9</sup> Topol, E. Failing the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *New England Journal of Medicine*. 2004, 351(17): 1707–1709.

<sup>10</sup> Nissen, S. E.; Wolski, K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007, 356: 2457–2471

<sup>11</sup> Singh, S.; Loke, Y. K.; Furberg, C. D. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: a Meta-analysis. *JAMA*. 2007, 298: 1189–1195.

<sup>12</sup> Home, P.D.; Pocock, S. J.; Beck-Nielsen, H. *et al.* Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – an Interim Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2007, 357: 28–38.

<sup>13</sup> European Medicines Agency. *European Medicines Agency Confirms Positive Benefit–Risk Balance For Rosiglitazone and Pioglitazone* [interaktyvus]. 2007, London, [žiūrėta 2012-03-11].

<[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/11/WC500011009.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500011009.pdf)>

<sup>14</sup> European Medicines Agency. *European Medicines Agency Recommends Suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim* [interaktyvus]. 2010, London [žiūrėta 2012-03-11].

<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/09/news\\_detail\\_001119.js&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.js&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true)>

farmakologinį budrumą<sup>15</sup> bei paskatinti gydytojus dalyvauti farmakologinio budrumo sistemoje, suteikiant tam reikalingą informaciją. D.Bubnienės, J.Ruževičiaus straipsnyje „Kokybės valdymo sveikatos priežiūros institucijose ypatumai“ paminėtas menkas farmacijos specialistų indėlis į farmakologinį budrumą (79% farmacijos specialistų teigė nedalyvaujantys farmakologinio budrumo sistemoje) bei pacientų įtraukimo į farmakologinio budrumo sistemą svarba.<sup>16</sup> Latvijoje praktikuojančių farmacijos specialistų požiūris į farmakologinį budrumą bei aktyvumo teikiant pranešimus apie vaistų nepageidaujamas reakcijas stokos priežastys tyrinėtos bendrame Latvijos universiteto, Rygos Stradins universiteto bei Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos mokslininkų straipsnyje „Latvijos visuomenės vaistinių farmacininkų ir jų asistentų požiūris į pranešimus apie vaistų nepageidaujamas reakcijas“.<sup>17</sup> Mokslinių darbų, kur būtų nagrinėjami teisiniai farmakologinio budrumo aspektai, rasti nepavyko.

**Darbo tikslas** – išnagrinėti farmakologinio budrumo teisinio reguliavimo ypatumus.

**Darbo uždaviniai:**

1. Teisės aktų analizės būdu atskleisti farmakologinio budrumo sampratą, išanalizuoti farmakologinio budrumo rūšis.

2. Išanalizuoti galiojančius Europos Sąjungos teisės aktus, reglamentuojančius farmakologinį budrumą, palyginant su 2012 m. liepą juos pakeisiančiais teisės aktais, įvertinti galimus pasikeitimus Europos Sąjungos farmakologinio budrumo sistemoje, įsigaliojus naujam reglamentavimui.

3. Išanalizuoti Lietuvos teisės aktus, reglamentuojančius farmakologinį budrumą, įvertinti farmakologinio budrumo sistemos efektyvumą Lietuvoje.

**Darbe taikomi tyrimo metodai.** Farmakologinį budrumą reglamentuojančių teisės normų turinio analizavimui pasirinktas **lingvistinis** metodas; **lyginamasis** metodas leido palyginti dabartinį farmakologinio budrumo reglamentavimą su įsigaliosiančiu nuo 2012 m. liepos mėn.; **dokumentų analizės** metodas pasitelktas analizuojant farmakologinį budrumą reglamentuojančius teisės aktus; **istoriniu** metodu analizuota farmakologinio budrumo raida; darant išvadas bei teikiant rekomendacijas taikytas **apibendrinimo** metodas.

Darbe analizuojami lietuvių bei užsienio autorių straipsniai, Lietuvos bei Europos Sąjungos teisės šaltiniai, Pasaulinės sveikatos organizacijos išleisti leidiniai.

---

<sup>15</sup> Stakišaitis, D.; Danila, E. *Farmakologinio budrumo pagrindai. Metodinės rekomendacijos*. Vilnius: Žygimantų spaustuvė, 2003, p.9

<sup>16</sup> Bubnienė, D.; Ruževičius, J. Kokybės valdymo sveikatos priežiūros institucijose ypatumai. *Verslo ir teisės aktualijos*. 2010, 5: 17-35

<sup>17</sup> Vrublevska, K.; Brauere, Z.; Jekabsons, K.; Zile, I.; Tarasevičius, E.; Muceniece, E. Awareness and Attitudes of Latvian Community Pharmacists and Pharmacy Assistants Toward Reporting Adverse Drug Reactions. *Medicina (Kaunas)*. 2011, 47(2):85-90.

**Darbo struktūra.** Šis magistro baigiamąjį darbą sudaro įvadas, trys skyriai, smulkesni poskyriai, išvados, rekomendacijos, literatūros sąrašas, santrauka bei vienas priedas.



# I. FARMAKOLOGINIS BUDRUMAS: ISTORIJA, SAMPRATA, RŪŠYS

## 1.1 Trumpa farmakologinio budrumo istorija

Postūmiu farmakologinio budrumo atsiradimui tapo 1937 m. JAV įvykęs didžiausias dvidešimtojo amžiaus masinis apsinuodijimas vaistais. Ši tragedija įvyko tuoj po pirmojo antibakterinio vaisto – sulfanilamido – sukūrimo; sulfanilamidas buvo ištirpintas dietilenglikolyje ir gauta skysta vaisto forma pavadinta „Sulfanilamido eliksiuru“.<sup>18</sup> 105 sulfanilamido eliksiurą vartoję žmonės mirė. Dėl šio įvykio 1938 m. buvo pakeistos JAV Maisto ir vaistų agentūros (Food and Drug Administration, toliau – FDA) funkcijos – iš agentūros, užsiiminėjančios pagrinde falsifikuotų vaistų konfiskavimu, į naujų vaistų įvertinimo bei prižiūrėjimo agentūrą.<sup>19</sup> Po sulfanilamido eliksiuro nelaimės pirmą kartą istorijoje buvo nuspręsta, kad vaistų saugumas turi būti kontroliuojamas valstybiniu lygiu, tad 1938 m. JAV kongresas išleido „Federalinį maisto, vaistų ir kosmetikos aktą“, reikalaujantį įrodyti vaisto saugumą prieš išleidžiant jį į rinką; šis aktas suteikė galimybę FDA darbuotojai Frances O. Kelsey atmesti prašymą registruoti saugumo požiūriu nepriimtina vaistą talidomidą<sup>20</sup> ir tuo išgelbėti JAV vaikus nuo didelės nelaimės. Europa nepasimokė iš JAV patirties ir 1961–1962 metais įvyko talidomido tragedija. Talidomidas pirmą kartą buvo susintetintas 1953 m. ir tapo populiarus kaip raminamasis vaistas, skiriamas nėštumo toksikozės sukeltų rytinių pykinimų palengvinimui – apie 1958 metus jis jau buvo populiarus, plačiai skiriamas Pietų Amerikoje, Kanadoje, Europoje (Vokietijoje – netgi be recepto). Tuo metu buvo manoma, kad placenta yra barjeras, saugantis vaisių nuo motinos vartojamų vaistų poveikio.<sup>21</sup> Deja, vėliau pastebėtas talidomido teratogeninis poveikis, sukėlęs 10000–12000 vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo šį vaistą, sunkius galūnių defektus.<sup>22</sup> Viena iš penkių moterų, vartojusių talidomidą per pirmuosius tris nėštumo mėnesius, susilaukė neįgalaus vaiko. Apie 5000 žmonių, gimusių su talidomido sukeltais defektais, dar gyvi šiandien.<sup>23</sup> Yra atvejų, kai įgimtos galūnių deformacijos pasireiškė ir antroje kartoje, tačiau šiuo metu turimi duomenys nerodo, kad talidomidas būtų ne tik teratogenas, bet ir mutagenas, taigi, nėra įrodymų, kurie nustatytų ryšį tarp talidomido

<sup>18</sup> Wax, P. M. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Annals of Internal Medicine*. 1995, 122(6): 456- 461.

<sup>19</sup> *Ibid.*

<sup>20</sup> Kelsey, F. O. Thalidomide Update: Regulatory Aspects. *Teratology*. 1998, 38(3): 221- 226.

<sup>21</sup> Koren, G.; Pastuszak, A.; Ito, S. Drugs in Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1998, 338: 1128-1137

<sup>22</sup> Mann, R. D.; Andrews, E. B., *supra* note 8, p.3

<sup>23</sup> Thalidomide Victims Association of Canada [interaktyvus]. Kanada, 2012 [žiūrėta 2012-02-11].

<<http://www.thalidomide.ca/>>

vartojimo ir apsigimimų tolesnėse kartose.<sup>24</sup> Į galimą sąsają tarp talidomido vartojimo nėštumo metu bei įvairių įgimtų galūnių deformacijų ir apsigimimų pirmieji medicinos pasaulio dėmesį atkreipė akušeris ginekologas Williams G. McBride bei vokiečių pediatras Widukind Lenz.<sup>25</sup> Abu gydytojai patys išpėjo vaisto gamintoją, tačiau nebuvo sistemos, galinčios pašalinti rinkoje esantį vaistą, tad reikėjo ne vienerių metų, kol talidomidas buvo pašalintas iš rinkos: jį gaminanti kompanija pasidavė tik žiniasklaidai paviešinus vaisto sukeltus poveikius.<sup>26</sup> Talidomidas tapo pragaištingų padarinių, kilusių dėl aklo tikėjimo moderniosios medicinos galingumu ir saugumu, metafora.<sup>27</sup> Po talidomido tragedijos vartojami šūkių: „Prisimink mus... žinok, kokį vaistą vartoji“ („Remember us... know your medication“);<sup>28</sup> „Vaistas gali būti baisnesnis nei liga, nuo kurios jis vartojamas“ („The cure can be worse than the disease“).<sup>29</sup> Po talidomido tragedijos tapo privaloma prieš išleidžiant vaistą į rinką atlikti tyrimus su nėščiomis gyvūnų patelėmis, siekiant nustatyti galimą vaisto teratogeninį poveikį, o gydytojai gavo daugiau žinių ir ėmėsi didesnio atsargumo, skirdami vaistus besilaukiančioms moterims. Bet svarbiausias pasiekimas buvo tas, kad po šios tragedijos tapo privalomas ikiregistracinis (ikiklinikinių ir klinikinių vaistinių preparatų tyrimų atlikimas) ir poregistracinis vaistų stebėjimas (po vaisto išleidimo į rinką yra stebima, kokios dar nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė), kas neabejotinai sustiprino pacientų saugumą.

Po Europoje įvykusios talidomido tragedijos daugelyje pasaulio šalių buvo išskeltas tikslas – užtikrinti vaistų saugumą. Šio tikslo siekta tobulinant ikiklinikinių ir klinikinių vaistinių preparatų tyrimų teisinį reguliavimą bei poregistracinio vaistų saugumo kontroliavimo reglamentavimą. Daugelyje šalių 1960–1970 metais buvo pradėtos leisti gairės, teisės aktai, taisyklės, susijusios su vaistų saugumu, kokybės, efektyvumo nustatymu iki jiems patenkant į rinką.<sup>30</sup> JAV 1970 m. FDA išleido klinikinių tyrimų, atliekamų naujiems vaistams, taisyklės. Europos vaistų pramonė plėtėsi, siekė globalių rinkų, tačiau, laikydamasi griežtų klinikinių tyrimų taisyklių, FDA nepripažindavo kitose šalyse pagal kitokius reikalavimus nei galiojantys JAV atliktų vaistų tyrimų, ir atmesdavo prašymus registruoti vaistus JAV teritorijoje,

<sup>24</sup> Smithells, D. Does Thalidomide Cause Second Generation Birth Defects? *Drug Safety*. 1998, 19(5): 339-341.

<sup>25</sup> Vandenbroucke, J. P. Thalidomide: an Unanticipated Adverse Effect. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*. [interaktyvus] 2003. [žiūrėta 2012-02-11].

<<http://www.jameslindlibrary.org/illustrating/articles/thalidomide-an-unanticipated-adverse-effect> >

<sup>26</sup> Stephens, T., Brynner, R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing. 2001.

<sup>27</sup> Annas, G. J., Elias, S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *American Journal of Public Health*. 1999, 89(1): 98-101.

<sup>28</sup> Thalidomide Victims Association of Canada, *supra* note 23.

<sup>29</sup> European Medicines Agency. *Pharmacovigilance in the EU: Roles and Responsibilities* [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-15].

<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2010/03/WC500074882.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/03/WC500074882.pdf) >

<sup>30</sup> International Conference of Harmonisation [interaktyvus]. 2012 [žiūrėta 2012-02-16].

<<http://www.ich.org/about/history.html> >

reikalaujama pakartoti ilgai trunkančius bei brangius tyrimus pagal JAV patvirtintus standartus. Tad kitoms šalims beliko griežtinti savo nacionalinius vaistų tyrimų standartus, dėl ko pasaulyje buvo sukurta daugybė Geros klinikinės praktikos taisyklių variantų. Europoje iškilus vieningo reguliavimo būtinybei, 1990 m. patvirtintos suderintos Europos Geros klinikinės praktikos taisyklės, kurių pradėjo laikytis Europos šalių vaistų kompanijos. Tačiau GKP procedūros Europoje, JAV ir Japonijoje vis dar skyrėsi ir viename regione surinkti duomenys nebuvo automatiškai pripažįstami ir priimami kitame regione, nepaisant to, kad minėti duomenys buvo gauti atliekant tyrimus pagal vietines GKP taisykles, tad iškilo būtinybė sukurti visuotinai priimtinius klinikinių tyrimų standartus.<sup>31</sup> Po daugybės kompetetingųjų institucijų bei farmacijos kompanijų iš JAV, Europos bei Japonijos, derybų, dalyvaujant stebėtojams iš Skandinavijos šalių, Australijos, Kanados ir Pasaulinės sveikatos organizacijos, Tarptautinėje derinimo konferencijoje (The International Conference of Harmonisation) patvirtintos vieningos, visame pasaulyje priimtinos Geros klinikinės praktikos taisyklės<sup>32</sup> – medicininių tyrimų, kuriuose, kaip tiriamieji, dalyvauja žmonės, planavimo, vykdymo, aprašymo ir skelbimo tarptautinis etinės ir mokslinės kokybės standartas, kurio laikymasis užtikrina, kad klinikiniuose vaistinių preparatų tyrimuose (toliau – KT) dalyvaujančių asmenų teisės, saugumas bei gerovė bus ginami ir KT duomenys bus pakankamai patikimi.<sup>33</sup> 1996 m. šios GKPT įsigaliojo ir tapo klinikinių vaistų tyrimų standartu, pagal kurį atliktas KT bus pripažintas visame pasaulyje. Lietuvoje GKPT patvirtintos 1998 m. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“.<sup>34</sup>

Jau patekusių į rinką vaistų saugumo kontrolei užtikrinti šalys kūrė nepageidaujamų reakcijų monitoravimo, t.y., farmakologinio budrumo sistemas. Sveikatos priežiūros specialistai pradėti skatinti pranešti apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas nacionalinėms kompetetingoms institucijoms. Kiekvienos šalies kompetetingos institucijos kaupdavo, analizuodavo gautus pranešimus ir sprendavo dėl tolimesnio nepageidaujama reakciją sukėlusio vaisto likimo (papildyti informacinį lapelį nauju nepageidajamu poveikiu, laikinai sustabdyti prekiavimą vaistu ar atšaukti iš rinkos).<sup>35</sup> Tačiau laikui bėgant tapo aišku, kad tarptautinės

---

<sup>31</sup> World Health Organisation. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products [interaktyvus]. Who Technical Report Series, 1995 No.850(3) [žiūrėta 2012-02-16].

<<http://www.nus.edu.sg/irb/Articles/WHO%20GCP%201995.pdf> >

<sup>32</sup> Merican, I. Good Clinical Practice [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-02-16].< <http://www.vadscorner.com/gcp1.html> >

<sup>33</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. lapkričio 13 d. Įsakymas Nr. V-945 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 1998 m. birželio 12 d. Įsakymo Nr.320 „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“ pakeitimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr.125-4768.

<sup>34</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1998 m. birželio 12 d. Įsakymas Nr. 320 „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“. *Valstybės žinios*. 1998, Nr.57-1608

<sup>35</sup> Stenver, D. I. Pharmacovigilance: What To Do If You see An Adverse Reaction And The Consequences. *European Journal of Radiology*. 2008, 66: 184–186.

nepageidaujamų reakcijų pranešimų duomenų bazės ir institucijų, susijusių su vaistų saugumo klausimais, tinklo įkūrimas bei valdymas leis geriau susidoroti su retųjų nepageidaujamų reakcijų, nepastebėtų klinikinių tyrimų metu, nustatymo bei visos farmakologinio budrumo sistemos optimalaus veikimo užtikrinimo užduotimi, nei veikiant kiekvienai šaliai atskirai,<sup>36</sup> todėl buvo įkurtos tarptautinė bei Europos Sąjungos farmakologinio budrumo sistemos.

Tarptautinė farmakologinio budrumo sistema įkurta 1971 m. Dešimčiai šalių, jau turinčių nacionalines farmakologinio budrumo sistemas, sutikus pasidalinti turimais duomenimis apie nepageidaujamas reakcijas, Pasaulinė Sveikatos Organizacija įkūrė tarptautinį vaistų monitoringo centrą (Uppsala Monitoring centre) Upsaloje, Švedijoje.<sup>37</sup> Siekiant operatyvaus ir kokybiško apsisiekimo duomenimis apie nepageidaujamas reakcijas buvo sukurta vieninga pranešimo forma, išleistos informacijos pateikimo gairės, susitarta dėl vienodos terminologijos bei klasifikavimo naudojimo, suderintos duomenų apie nepageidaujamas reakcijas perdavimo, kaupimo, apdorojimo, skleidimo sistemos.<sup>38</sup> Šiuo metu Upsalos centro duomenų bazėje yra daugiau kaip trys milijonai pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas.<sup>39</sup>

Nors nepageidaujamų reakcijų monitoravimas buvo ir tebėra svarbus kiekvienos valstybės uždavinys, Europos Sąjungos mastu buvo nuspręsta, kad centralizuotai jį įvykdyti yra lengviau.<sup>40</sup> 1965 m. išleista direktyva 65/65/EB buvo pradėtas vaistų reglamentavimo derinimas Europos Sąjungos lygiu.<sup>41</sup> Tarybos reglamentu 2309/93/EEB buvo įsteigta Europos vaistų vertinimo agentūra, atsakinga už Europos Sąjungoje realizuojamų vaistų kokybės, saugos ir efektyvumo įvertinimo koordinavimą ir priemonių, reikalingų vaistų saugiam ir efektyviam vartojimui užtikrinti, ypač įvertinant ir per duomenų bazę pateikiant informaciją apie konkrečių vaistų sukeltas nepageidaujamas reakcijas, pateikimą.<sup>42</sup> Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu Nr.726/2004 Europos vaistų vertinimo agentūros pavadinimas buvo pakeistas į Europos vaistų agentūrą (toliau – Agentūra)<sup>43</sup> Su farmakologiniu budrumu susijusios informacijos perdavimui bei valdymui 1996 m. buvo įkurta EudraWatch sistema, o

---

<sup>36</sup> Olsson, S. The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts. *Drug Safety*. 1998, 19(1): 1- 10.

<sup>37</sup> World Health Organisation [interaktyvus]. 2012 [žiūrėta 2012-02-11]. <<http://www.who.int/en/>>

<sup>38</sup> *Ibid.*

<sup>39</sup> *Ibid.*

<sup>40</sup> European Observatory on Health Care Systems Series, edited by Mossialos, E.; Mrazek, M.; Walley, T. *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*. Berkshire, 2004

<sup>41</sup> Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. [1965] OJ L 22.

<sup>42</sup> Tarybos 1993 m. liepos 22 d. reglamentas 2309/93/EEB, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo bei priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų vertinimo agentūrą. [1993] OL L 214/1

<sup>43</sup> Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas 2004 m. kovo 31 d. Nr.726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą. [2004] OL L 136/1

farmakologinio budrumo duomenys tapo neatskiriama dalimi duomenų, kuriuos reikia pateikti norint gauti ar pratęsti leidimą prekiauti vaistu.<sup>44</sup> Eudrawatch sistema – pirmoji, kurios pagalba galima elektroniniu būdu keistis su farmakologiniu budrumu susijusiais duomenimis tarp Europos vaistų vertinimo agentūros, valstybių narių bei leidimo prekiauti vaistu turėtojo; 1999 metais Eudrawatch duomenų bazę pasiekė daugiau kaip 100000 pranešimų apie nacionaline procedūra registruotų vaistų nepageidaujamas reakcijas bei 15250 pranešimų dėl centralizuotai registruotų vaistų sukeltų nepageidaujamų reakcijų.<sup>45</sup>

Paskutinis Europos Sąjungos farmakologinio budrumo sistemos tobulinimas – Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2010/84/EB bei Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr.1235/2010 – įsigalios 2012 m. liepos mėnesį ir, tikėtina, dar labiau sustiprins šią itin svarbią visuomenės sveikatos apsaugai sritį.

Lietuvos farmakologinio budrumo sistemos pradininku laikomas docentas medicinos daktaras Albinas Vidugiris (1937 – 2002). Dirbdamas Valstybinėje vaistų kontrolės tarnyboje, docentas parengė teisinius farmakologinio budrumo pagrindus, labai rūpinosi šio darbo baro naujų specialistų rengimu Lietuvai.<sup>46</sup>

## 1.2. Farmakologinio budrumo samprata

Farmakologinio budrumo terminas (angl. – „pharmacovigilance“) kildinamas iš graikų kalbos žodžio „pharmakon“ – vaistas, receptas; ir lotyniško žodžio „vigilare“ – būti budriam, būti pasirengusiam.<sup>47</sup>

Lietuvos Respublikos Farmacijos įstatymo (toliau – farmacijos įstatymas) 2 straipsnio 16 dalyje pateikiama farmakologinio budrumo sąvoka: „Farmakologinis budrumas – nepageidaujamų reakcijų ar kitų su vaistiniu preparatu susijusių problemų nustatymo, vertinimo, pranešimo ir tokios rizikos prevencijos sistema.“<sup>48</sup> Taigi, farmakologinis budrumas (toliau – FB) apima: vaistinius preparatus, vaistinių preparatų sukeltas nepageidaujamas reakcijas, kitas su vaistiniu preparatu susijusias problemas, šių problemų bei nepageidaujamų reakcijų nustatymą,

---

<sup>44</sup> European Commission Enterprise Directorate- General. *Pharmaceuticals in the European Union* [interaktyvus]. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2000 [žiūrėta 2012-02-11].

<<http://www.kfd.org.tr/files/avrupa%20birliginde%20ilac.pdf> >

<sup>45</sup> The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *EudraWatch-European Reporting System (EudraWatch-ERS) Global Implementation Plan* [interaktyvus]. London, 2000 [žiūrėta 2012-02-16].

<<http://ec.europa.eu/idabc/servlets/Doc59c7.pdf?id=1934> >

<sup>46</sup> Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. *Farmakologinis budrumas*. I tomas, Nr.4-5. Vilnius: Žygimantų spaustuvė, 2002

<sup>47</sup> Luteijn, J. M. et al. State of the Art in Benefit-Risk Analysis: Medicines. *Food and Chemical Toxicology*. 2012, 50: 26-32.

<sup>48</sup> Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 78-3056.

vertinimą, pranešimą bei rizikos prevenciją. Tolimesniuose poskyriuose bus nagrinėjama kiekviena iš šių sričių.

Farmakologinio budrumo sistemoje dalyvauja šie subjektai: kompetetinga institucija, vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas, sveikatos priežiūros specialistai, farmacijos specialistai bei vaisto vartotojai (pacientai). Tik glaudus visų šių subjektų bendradarbiavimas užtikrina visų reguliavimo reikalavimų vykdymą bei farmakologinio budrumo sistemos funkcionavimą, įgyvendinant svarbiausią – visuomenės sveikatos saugojimo – tikslą.<sup>49</sup>

### 1.2.1. Vaistiniai preparatai

Pagal farmacijos įstatymo 2 straipsnio 50 dalį, vaistas (sinonimas – vaistinis preparatas) yra „vaistinė medžiaga arba jų derinys, pagaminti ir teikiami vartoti, kadangi atitinka bent vieną šių kriterijų: 1) pasižymi savybėmis, dėl kurių tinka žmogaus ligoms gydyti arba jų profilaktikai; 2) dėl farmakologinio, imuninio ar metabolinio poveikio gali būti vartojamas ar skiriamas atkurti, koreguoti ar modifikuoti žmogaus fiziologines funkcijas arba diagnozuoti žmogaus ligas.“<sup>50</sup> Minėto įstatymo 2 straipsnio 52 dalis paaiškina vaisto apibrėžime vartojamo termino „vaistinė medžiaga“ sąvoką: tai yra „bet kuri medžiaga, kurios kilmė gali būti: 1) žmogaus, pvz.: žmogaus kraujas ir žmogaus kraujo produktai; 2) gyvūninė, pvz.: mikroorganizmai, gyvūnai, organų dalys, gyvūnų išskyros, toksinai, ištraukos, kraujo produktai; 3) augalinė, pvz.: mikroorganizmai, augalai, jų dalys, augalų išskyros, ištraukos; 4) cheminė, pvz.: elementai, natūralios cheminės medžiagos ir cheminiai produktai, gauti cheminės sandaros keitimo ar sintezės būdu.“<sup>51</sup> FB privalo būti vykdomas visiems vaistiniams preparatams, visą jų egzistavimo laiką: pradedamas vaisto kūrimo metu, tęsiamas atliekant ikiklinikinius kuriamo vaisto saugumo tyrimus su gyvūnais. Esant patenkinamiems rezultatams, galima vykdyti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus (toliau – KT). KT yra trijų fazių, kurias sėkmingai užbaigus, vaistas gali būti registruojamas, kaip atitinkantis šiuos kriterijus:<sup>52</sup>

- a) vaistas yra efektyvus. T.y., atlikti KT įrodė, kad vaistas tinka žmogaus ligų gydymui ir/arba jų profilaktikai, ir/arba jų diagnostavimui, ir/arba žmogaus fiziologinių funkcijų atkūrimui, koregavimui ar modifikavimui.

<sup>49</sup> Hanlz-Dujmovic, I.; Sulic-Milišic, Z.; Starešinis-Šernhorst, I. Issues with regulatory pharmacovigilance in East European countries: The industry perspective. *Toxicology letters*. 2007, 168(3): 228-235.

<sup>50</sup> *Supra* note 48.

<sup>51</sup> *Ibid.*

<sup>52</sup> World Health Organization. *The Importance Of Pharmacovigilance- Safety Monitoring of medicinal products*. United Kingdom: Who Library Cataloguing-in-Publication Data, 2002, p.13

b) vaistas yra saugus tam tikslui ar tiems tikslams, kuriems buvo sukurtas. Tai svarbiausias kriterijus. Vis dėlto vaisto saugumas gali būti tik sąlyginis; jis yra įvertinamas vaistinio preparato naudos ir rizikos santykiu. Pagal farmacijos įstatymo 2 straipsnio 27 dalį: „Naudos ir rizikos santykis – vaistinio preparato palankaus terapinio poveikio ir keliamo pavojaus asmens ir visuomenės sveikatai santykis, nustatytas vertinant to preparato kokybę, saugumą ir veiksmingumą“. Vaistas negali patekti į rinką esant neigiamam naudos ir rizikos santykiui, t.y., jei vaisto sukeliama žala yra didesnė už jo teikiamą naudą. Jei santykis yra teigiamas, t.y., vaisto teikiama nauda yra didesnė už potencialią riziką, vaistas gali būti registruojamas, jo charakteristikų santraukoje bei informaciniame lapelyje nurodant galimą nepageidaujamą poveikį. Gydytojas, turėdamas pakankamai informacijos apie konkretaus vaisto naudą bei keliamą žalą, gali nuspręsti, ar tikslinga juo gydyti konkretų pacientą. Vienas pacientas gali vartoti vaistą ir nepatirti jokių ar patirti nereikšmingų sveikatos sutrikimų (t.y., šiam pacientui vaistas yra sąlyginai saugus), kitam gi, vartojančiam tą patį medikamentą, gali pasireikšti gyvybei pavojinga nepageidaujama reakcija ar net ištikti mirtis. Ar pasireikš konkrečiam pacientui nepageidaujama reakcija, priklauso nuo daugelio priežasčių. Įrodyta, kad nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo tikimybė, kaip, beje, ir vaistų sąveikos tikimybė, didėja pacientui vartojant daugiau nei vieną medikamentą.<sup>53</sup> Amžius taip pat turi įtakos: maži vaikai ir seni žmonės patiria daugiau nepageidaujamų reakcijų. Pavyzdžiui, morfinas paprastai yra gerai toleruojamas suaugusių ir vyresnių vaikų, tačiau ypatingai dažnai sukelia sunkių nepageidaujamų reakcijų naujagimiams.<sup>54</sup> Kalbant apie vaikus, pažymėtina ir tai, kad iki 90% vaikams skiriamų vaistų (pvz., naudojamų reanimacijoje) nėra atlikti klinikiniai tyrimai su vaikais,<sup>55</sup> o tai padidina nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo tikimybę.<sup>56</sup> Tyrimai parodė, kad vyresnio amžiaus sukelti farmakodinaminiai pokyčiai padaro vyresnius žmones jautresniais vaistų poveikiui.<sup>57</sup> 45% visų pacientų, hospitalizuotų dėl pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą, yra 75 metų ir vyresni.<sup>58</sup> Ar vaistas bus saugus, ar pasireikš nepageidaujama reakcija, taip pat

---

<sup>53</sup> Cadieux, R. J. Drug Interactions in the Elderly. How Multiple Drug Use Increases Risk Exponentially. *Postgrad Med J.* 1989, 86(8): 179- 186.

<sup>54</sup> Lee, A. *Adverse Drug Reactions*. London: Pharmaceutical Press, 2002, p.5

<sup>55</sup> Shah, S.S. et al. Off-label Drug Use In Hospitalized Children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2007, 161: 282–290.

<sup>56</sup> Carleton, B.C.; Smith, M. A.; Gelin, M.N.; Heathcote, S. C. Paediatric Adverse Drug Reaction Reporting: Understanding And Future Directions. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*. 2006, 14(1):45–57.

<sup>57</sup> Jacobs, J. R. et al. Aging Increases Pharmacodynamic Sensitivity to the Hypnotic Effects of Midazolam. *Anesthesia and Analgesia*. 1995, 80(1): 143- 148.

<sup>58</sup> Wu, W.K.; Pantaleo, N. Evaluation of Outpatient Adverse Drug Reactions Leading to Hospitalization. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2003, 60(3):253-259.

priklauso nuo lyties (56% hospitalizuotųjų dėl nepageidaujamų reakcijų sudaro moterys<sup>59</sup>), gretutinių ligų, farmakokinetinių ir farmakogenetinių organizmo savybių. Taigi, vaisto saugumas negali būti absoliutus ir priklauso nuo daugelio aplinkybių.

c) vaistas yra geros kokybės. Šis kriterijus glaudžiai susijęs su pirmaisiais dviem: kokybė gali įtakoti tiek vaisto efektyvumą, tiek saugumą.<sup>60</sup>

Nors šiuolaikinė KT sistema užtikrina aukšto lygio tyrimus, kurių metu nepertraukiamai vykdomas FB, net praėjus išsamų tyrimų kelią negarantuojama, kad apie galimą kenksmingą vaisto poveikį žinoma viskas, ypatingai apie vaisto poveikį tokioms pacientų grupėms kaip pagyvenę žmonės ar nėščios moterys.<sup>61</sup> Tyrimai rodo, kad KT metu tiriami pacientai dažniau yra vyrai nei moterys, baltodžiai dažniau nei kitų rasių atstovai, jauno amžiaus dažniau nei vyresniojo, dažnai serga viena liga ir gauna monoterapinį gydymą testuojamu vaistu.<sup>62</sup> Registruotais vaistais gydomi įvairaus amžiaus, tame tarpe ir pagyvenę žmonės; taip pat pacientai, turintys gretutinių ligų, nuo kurių vartoja kitus vaistus, taigi, kyla vaistų sąveikos grėsmė; nėščios moterys; vaikai, kurie dažniausiai nebuvo įtraukiami į atliktus klinikinius tyrimus. Taip pat sunku ar net neįmanoma iki vaisto patekimo į rinką nustatyti retai pasitaikančias NR. KT iki vaistui patenkant į rinką dažniausiai dalyvauja nuo penkių šimtų iki penkių tūkstančių pacientų, o reikia mažiausiai trisdešimties tūkstančių pacientų, norint užtikrinti, kad būtų užfiksuotas bent vienas itin retos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vienam iš dešimties tūkstančių pacientų, atvejis.<sup>63</sup> Nustatyta, kad kuo griežtesnis KT reglamentavimas, kuo ilgiau jie užtrunka, tuo mažiau saugumo požiūriu nepriimtinių vaistų pasiekia rinką ir tuo pačiu mažiau atšaukiama iš rinkos dėl saugumo sumetimų,<sup>64</sup> taigi, vienas iš vaistų saugumo sustiprinimo kelių galėtų būti teisės aktais numatyti didesnę KT dalyvaujančių pacientų skaičių, tačiau beatodairiškas tiriamų pacientų skaičiaus didinimas bei tuo pačiu KT trukmės ilginimas turi ir neigiamų pusių: tai reiškia, kad pacientai, kurių gydymui kuriamas ir testuojamas vaistas, jo negauna, labai išauga KT kaštai. Todėl užregistravus vaistą, jo saugumas turi būti tiriamas toliau. Šiam tikslui yra sukurta rinkoje esančių vaistų farmakologinio budrumo sistema.

---

<sup>59</sup> Wu, W.K.; Pantaleo, N., *supra* note 58.

<sup>60</sup> Faden, L. B.; Milne, C- P. Pharmacovigilance Activities in the United States, European Union and Japan: Harmonic Convergence or Convergent Evolution? *Food And Drug Law Journal*. 2008, 63: 683-695.

<sup>61</sup> Hocine, M. N. *et al.* Sequential Case Series Analysis for Pharmacovigilance. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2009, 172(1): 213-236.

<sup>62</sup> Heiat, A.; Gross, C.P.; Krumholz, H. M. Representation of the Elderly, Women, and Minorities in Heart Failure Clinical Trials. *Archives of Internal Medicine*. 2002, 162(15): 1682–1688.

<sup>63</sup> Strom, B. L. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. Oxford, UK, John Wiley and Sons, Ltd., 1994, p.8

<sup>64</sup> Abraham, J.; Davis, C. A Comparative Analysis of Drug Safety Withdrawals in the UK and the US (1971–1992): Implications for Current Regulatory Thinking and Policy. *Social Science And Medicine*. 2005, 61(5): 881–892.



## 1.2.2. Nepageidaujamas vaistų poveikis

Lietuvos Respublikos Farmacijos įstatymas 1 skirsnio 2 straipsnyje apibrėžia tokias su nepageidajamu, nenorimu vaisto sukeltu poveikiu susijusias sąvokas: nepageidaujamas reiškinys, sunkus nepageidaujamas reiškinys, nepageidaujama reakcija, sunkus nepageidaujamos reakcijos padarinys bei netikėta nepageidaujama reakcija.

29 minėto straipsnio dalis apibrėžia nepageidajamo reiškinio sąvoką: tai yra „bet kuris nepalankus sveikatai reiškinys, kuris pasireiškia, kai tyrime dalyvaujantis pacientas ar tiriamasis asmuo vartoja tiriamąjį vaistinį preparatą, ir kuris nebūtinai turi priežastinį ryšį su jo vartojimu.“<sup>65</sup> Taigi ši sąvoka naudojama, kai kalbama apie klinikinį tyrimą, jame dalyvaujantį tiriamąjį asmenį ar pacientą. Nepageidaujamas reiškinys gali būti tik neigiamas, nepalankus sveikatai. Tačiau tai gali būti bet kurie nepageidautini ar nenumatyti požymiai (taip pat ir nenormalūs laboratorinių rodiklių pokyčiai), simptomai arba liga, pagal laiką siejami su vaistinio (tiriamojo) preparato vartojimu, neatsižvelgiant į tai, ar jie iš esmės susiję su vaistiniu (tiriamuoju) preparatu.<sup>66</sup> Nepageidaujamas reiškinys gali būti sukeltas ligos, kuriai gydyti vartojamas tiriamasis vaistas, gretutinių ligų, kuriomis pacientas serga, tai gali būti NRV į tiriamąjį vaistą, NRV į vaistą ar vaistus, vartojamus gretutinėms ligoms gydyti, taip pat tai gali būti vaistų sąveikos pasekmė.<sup>67</sup> Taip pat nėra svarbu, ar pasireiškė dideliame tiriamųjų skaičiui, ar buvo pavienis atvejis, sunkus ar lengvas<sup>68</sup>. Ši sąvoka neapima registruotų vaistų sukeltų nepalankių sveikatai reiškinų.

To paties straipsnio 45 dalis paaiškina sunkaus nepageidajamo reiškinio sąvoką: tai yra nepageidaujamas reiškinys, pasireiškiantis vartojant bet kokią tiriamojo vaistinio preparato dozę, dėl kurio ištinka mirtis, kyla pavojus gyvybei, tenka hospitalizuoti arba pailginti gydymo stacionare trukmę, atsiranda ilgalaikis ar reikšmingas neįgalumas arba apsigimimas. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakyme „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“ (toliau – GKP taisyklės) patikslinama, kad sunkus nepageidaujamas reiškinys gali atsirasti „vartojant bet kokią tiriamojo vaistinio preparato dozę ar nutraukus gydymą“<sup>69</sup> – taigi, sunkaus nepageidajamo reiškinio sąvoka apims ir po tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo užfiksuotus nepalankius sveikatai reiškinus. Pastebėtina, kad nepageidajamo reiškinio sąvokoje yra frazė „vartoja tiriamąjį vaistinį preparatą“, o sunkaus nepageidajamo reiškinio sąvokoje –

---

<sup>65</sup> *Supra* note 48.

<sup>66</sup> *Supra* note 34.

<sup>67</sup> Mann, R. D.; Andrews, E. B., *supra* note 8, p.7

<sup>68</sup> World Health Organization. *A practical handbook on the Pharmacovigilance of Antiretroviral Medicines*. France: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009, p.16

<sup>69</sup> *Supra* note 34.

„vartojant bet kokią tiriamojo vaistinio preparato dozę“. Nors nepageidaujamo reiškinių sąvokoje nenurodyta, nepageidaujamais reiškiniais laikytini nepalankūs sveikatai reiškiniai, atsiradę vartojant bet kokią tiriamojo vaistinio preparato dozę, kadangi saugi tiriamojo vaistinio preparato dozė klinikinių tyrimų pradžioje net nebūna žinoma.

Nepageidaujamos reakcijos sąvoka apibrėžiama farmacijos įstatymo 1 skirsnio 2 straipsnio 28 dalyje: „tai nenorimas ir neigiamas organizmo atsakas į vaistinį preparatą kuris pasireiškia vartojant registruoto vaistinio preparato įprastą dozę, skirtą žmogaus ligos profilaktikai, diagnostikai ar gydymui arba fiziologinei funkcijai grąžinti, koreguoti ar modifikuoti, arba bet kokią tiriamojo vaistinio preparato dozę.“<sup>70</sup> Tai jau yra atsakas į vaistinį preparatą, o ne visi vartojant vaistą užfiksuoti neigiami poveikiai, kaip nepageidaujamo reiškinių atveju. Nepageidaujamos reakcijos terminas vartojamas tik kalbant apie registruotus vaistinius preparatus (ne tiriamuosius vaistinius preparatus). Nepageidaujamos reakcijos terminas apima tik tą neigiamą organizmo atsaką, kuris pasireiškia tinkamai vartojant registruotą vaistą (nustatytą dozę, tinkamais laiko intervalais bei reikiamą laiko tarpą). Nepageidaujamos reakcijos terminas į nacionalinę teisę perkeltas iš šiuo metu galiojančios Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB. Nuo 2012 metų liepos įsigaliosiančioje Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2010/84/ES išplėstas nepageidaujamos reakcijos terminas. Jis apima ne tik normaliomis dozėmis vartojamų vaistų sukeltus kenksmingus ir nelauktus poveikius, bet ir kilusius dėl gydymo vaistais klaidų ar piktnaudžiavimo jais<sup>71</sup>. Pagal dabar galiojančius teisės aktus, sveikatos priežiūros bei farmacijos specialistai atsakingai institucijai privalo pranešti apie sunkius nepageidaujamos reakcijos padarinius ir netikėtas nepageidaujamias reakcijas<sup>72</sup>, net jei vaistinis preparatas buvo vartojamas ne taip, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje, ar juo buvo piktnaudžiauta<sup>73</sup>. Naujojoje direktyvoje pats terminas „nepageidaujama reakcija“ apims šiuos atvejus. Pažymėtina, kad nepageidaujama reakcija vadinami visi atvejai, kai sveikatos priežiūros specialistas įtaria, kad pastebėtas nepageidaujamas vaisto poveikis gali būti sukeltas vartojamo vaisto.<sup>74</sup>

---

<sup>70</sup> *Supra* note 48.

<sup>71</sup> Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. [2010] OJ L 348/74

<sup>72</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. lapkričio 20 d. įsakymas Nr. V-952 „Dėl duomenų apie sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų pastebėtas įtariamias nepageidaujamias reakcijas teikimo tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 127-4852

<sup>73</sup> *Supra* note 48.

<sup>74</sup> Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2002 m. lapkričio 27 d. įsakymas Nr.151 „Dėl Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos farmakologinio budrumo reikalavimų vaistinio preparato registravimo liudijimo turėtojui“. *Valstybės žinios*. 2002, Nr.116-5232

Galima ne viena nepageidaujamų reakcijų (toliau – NR) klasifikacija. Dažniausiai naudojama 1991 m. mokslininkų M.Rawlins ir W.Thompson pasiūlyta NR klasifikacija į A ir B tipus<sup>75</sup>:

1. A tipo NR dažniausiai yra priklausomos nuo dozės, nuspėjamos, dažnai pastebimos dar iki vaisto patekimo į rinką. Gali pasireikšti po ilgo latentinio periodo (kancerogeninis poveikis ar poveikis reprodukcinei sistemai). Šio tipo NR pasireiškimų dažnis yra didelis, tačiau jos retai sukelia mirtį. Dažnai nepageidaujamas poveikis sumažėja ar išnyksta pakoregavus vartojamą dozę. A tipo reakcijų pavyzdžiai – didelės dozės paracetamolio sukeltas kepenų pažeidimas, antihistamininių preparatų sukelta sedacija, antibakterinių preparatų sukeltas viduriavimas.
2. B tipo NR dažnai yra nenuspėjamos, nesusijusios su žinomu vaisto farmakologiniu poveikiu, dažniausiai susijusios su organizmo imunologiniais bei farmakogenetiniais mechanizmais. Dažniausiai nepriklauso nuo vartojamos vaisto dozės ir, nors pasireiškia žymiai rečiau nei A tipo NR, bet žymiai dažniau sukelia sunkius padarinius ar mirtį. Vaistai pašalinami iš rinkos dažniausiai būtent dėl B tipo NR pastebėjimo. B tipo NR pavyzdžiai: penicilino sukeltas anafilaksinis šokas, chloramfenikolio sukelta aplastinė anemija.

Galimas ir NR klasifikavimas pagal intensyvumą. NR intensyvumas gali būti apibūdinamas kaip: nedidelio laipsnio – netrikdo paciento kasdienės veiklos; vidutinio laipsnio – trikdo paciento kasdienę veiklą; sunkaus laipsnio – pacientas negali vykdyti savo kasdienės veiklos.<sup>76</sup> NR intensyvumo skirstymas yra sąlyginis, priklausantis nuo paciento požiūrio į pasireiškusią nepageidaujamą reakciją: vieniems pasireiškusi NR gali netrikdyti kasdienės veiklos, kiti gi dėl to paties poveikio nutrauks vaisto vartojimą, nes nebegalės vykdyti savo kasdienės veiklos. Lietuvos teisės aktuose ir mokslinėje literatūroje kaip NR sinonimas yra vartojamas terminas „nepalankus vaisto poveikis“.<sup>77</sup>

Pagal farmacijos įstatymo 1 skirsnio 2 straipsnio 44 dalį, „sunkus nepageidaujamos reakcijos padarinys – nepageidaujamos reakcijos nulemta mirtis, pavojus gyvybei, būtinybė hospitalizuoti arba pailginti gydymo stacionare trukmę, ilgalaikis ar reikšmingas neįgalumas arba apsigimimas.“

„Netikėta nepageidaujama reakcija – nepageidaujama reakcija, kurios pobūdis, padariniai arba jų sunkumas neatitinka nurodytų to vaistinio preparato informacijoje (pvz., registruoto vaistinio preparato charakteristikų santraukoje arba neregistruoto tiriamojo vaistinio preparato tyrėjo brošiūroje)“, teigiama farmacijos įstatymo 1 skirsnio 2 straipsnio 30 dalyje. Tai

---

<sup>75</sup> Rawlins, M. D.; Thompson, J. W. Mechanisms of adverse drug reactions. *Davies, D. Textbook of adverse drug reactions*. New York: Oxford University Press, 1991, p.18-45.

<sup>76</sup> *Supra* note 74.

<sup>77</sup> *Ibid.*

neigiamas organizmo atsakas į vaistinį preparatą, kuris iki šiol nebuvo pastebėtas bei įtrauktas į vaistinio preparato informaciją, arba neigiamas atsakas įtrauktas, tačiau ne tokio intensyvumo, koks stebimas dabar, ne tokios trukmės, pastebėti nauji simptomai ir sindromai<sup>78</sup>. NR, apibūdinta tiksliau negu pateikiama vaisto charakteristikų santraukoje NR, turėtų būti laikoma „netikėta“, pavyzdžiui, ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas (kaip NR į vaistą), kai vėliau pateikiamas pranešimas apie intersticinį nefritą; hepatitas, kai pranešama apie žaibinės formos hepatitą ir pan.<sup>79</sup>

Farmacijos įstatyme sąvoka „kitos su vaistų susijusios problemos“ nėra apibrėžta. „Kitos su vaistu susijusios problemos“ nurodomos vaistinio preparato charakteristikų santraukos 4.3 – 4.7 ir 4.9 punktuose.<sup>80</sup> 4.3 punktas – kontraindikacijos – padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, arba priemaišoms; 4.4 – specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės; 4.5 – sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika; 4.6 – įspėjimai dėl vaisto vartojimo nėštumo ir žindymo laikotarpiu; 4.7 – poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus; 4.9 – perdozavimas. Pasaulinė sveikatos organizacija prie kitų problemų, susijusių su vaistu, taip pat priskiria: vaistų sąveiką su maistu; gydymo klaidas; vaistų vartojimą pagal indikacijas, kurios nėra patvirtintos ir apie kurias stinga mokslinių duomenų; neteisingą vaistų vartojimą; piktnaudžiavimą vaistu; stiprų ūminį ar lėtinį apsinuodijimą vaistu ir kitas.<sup>81</sup> Kadangi „kitos su vaistu susijusios problemos“ įeina į FB sąvoką, duomenys apie jas privalo būti renkami, vertinami, pranešami taip pat kaip ir duomenys, susiję su NR.

### **1.2.3. Nepageidaujamų reakcijų ir kitų su vaistiniu preparatu susijusių problemų nustatymas, vertinimas, pranešimas**

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškia vaistą vartojančiam pacientui. Pacientas gali pats nustatyti jam pasireiškusį nepageidaujamą poveikį ir apie tai pranešti jį gydančiam gydytojui, slaugos specialistui, farmacijos specialistui. Tačiau dažnai pacientai nesugeba susieti savo negalavimų su vartojamais vaistais netgi pasireiškus NR sukeltoms sunkioms ar gyvybei

<sup>78</sup> Stakišaitis, D.; Danila, E., *supra* note 15, p.25

<sup>79</sup> *Supra* note 74.

<sup>80</sup> Lietuvos Respublikos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2003 m. gruodžio 8 d. įsakymas Nr. 1A-595 „Dėl preparato charakteristikų santraukos šablono ir informacijos apie vaistinius preparatus formavimo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2004, Nr.10-299.

<sup>81</sup> World Health Organization. *WHO Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines in Pharmacovigilance System* [interaktyvus]. Geneva, 2004 [žiūrėta 2012-03-17].

<<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s7148e/s7148e.pdf>>

grėsmingoms būklėms<sup>82</sup>. Todėl gydytojai, ypatingai ambulatoriškai gydantys pacientus, turi nuodugniai išklausinėti pacientą apie jam pasireiškusių nepageidaujamų poveikių. Kadangi pacientai dažnai nemoka apibūdinti savo būklės medicinine terminologija bei praneša apie nepageidaujamą poveikį, kuris nėra susijęs su vartojamais vaistais,<sup>83</sup> gautą iš pacientų informaciją gydytojui tenka „išversti“ į medicininę kalbą, įvertinti, jei reikia, pasitelkiant papildomus tyrimus, ar nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs pacientui, yra nepageidaujama reakcija į vartojamą vaistą. Taigi, gydytojo suformuluotas pranešimas apie NR – tai paciento nusakytos savo būklės, savijautos apibūdinimo interpretacija kartu su atliktais objektyviais tyrimais.<sup>84</sup> Pagal farmacijos įstatymo 11 skirsnio 52 straipsnio 4 dalį: „sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistai sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka privalo pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai apie sunkius nepageidaujamos reakcijos padarinius ar netikėtas nepageidaujamas reakcijas ir kitus atvejus, kurie galėjo paveikti gydytų pacientų sveikatos būklę, net jei vaistinis preparatas buvo vartojamas ne taip, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje, ar juo buvo piktnaudžiauta.“<sup>85</sup> Taigi, jei gydytojas įtaria, kad nepageidaujamas poveikis gali būti sukeltas vartojamo vaisto, tai yra, gydytojas nusprendžia, kad tai yra NR, lieka įvertinti, ar: NR yra netikėta (tokia reakcija nenurodyta vaisto charakteristikų santraukoje ir informaciniame lapelyje); jei NR yra nurodyta vaisto charakteristikų santraukoje ir informaciniame lapelyje – įvertinti, ar ji yra tokio intensyvumo ir trukmės, kaip nurodyta; ar nepageidaujama reakcija sukėlė sunkius padarinius. Jei nepageidaujama reakcija atitinka kurį nors iš šių kriterijų – apie tokią NR privaloma pranešti VVKT. Apie pasireiškusią žinomą nepageidaujamą reakciją (kuri yra nurodyta vaisto charakteristikų santraukoje ir informaciniame lapelyje ir yra tokio intensyvumo dažnio, trukmės, kaip nurodyta) pranešti nereikia, jei ji nesukėlė sunkių padarinių. Tas pačias pareigas, susijusias su gautos iš paciento informacijos apie jam pasireiškusį nepageidaujamą poveikį vertinimu bei pranešimu turi ir kiti sveikatos priežiūros specialistai: stomatologai, teisės medicinos gydytojai, bendruomenės slaugytojai, farmacijos specialistai. Siųsti pranešimą apie pastebėtą NR valstybinei vaistų kontrolės tarnybai sveikatos priežiūros specialistai gali paštu, elektroniniu paštu arba faksu, naudojant Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. lapkričio 20 d. įsakyme Nr. V-952 „Dėl duomenų apie sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų pastebėtas įtariamas nepageidaujamas reakcijas

---

<sup>82</sup> Gawert, L. *et al.* How Well Do Patient Reports Reflect Adverse Drug Reactions Reported By Rheumatologists? Agreement of Physician- And Patient-reported Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis Observed in the German Biologics Registre. *Rheumatology*. 2010, 50: 152-160.

<sup>83</sup> Jarernsripornkul, N.; Kakaew, W.; Loalukkana, W.; Krska, J. Adverse Drug Reaction Monitoring: Comparing Doctor And Patient Reporting For New Drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009, 18:240–245.

<sup>84</sup> World Health Organization, *supra* note 52.

<sup>85</sup> *Supra* note 48.

teikimo tvarkos aprašo patvirtinimo<sup>86</sup> pateiktą pranešimo formą. Gautus pranešimus VVKT registruoja bei dar kartą įvertina: nustato priežastinį ryšį tarp NR ir vartoto vaisto, įvertina, ar NR yra žinoma, ar netikėta, sukėlė sunkius padarinius ar ne bei priskiria kodą pagal medicininių terminų žodyną MedDRA.<sup>87</sup> Įvertintus, reikalavimus atitinkančius pranešimus VVKT persiunčia Europos vaistų agentūros duomenų bazei Eudragilance, kuri apima informaciją apie registruotų vaistų NR iš visų Europos Sąjungos valstybių nacionalinių vaistų kontrolės tarnybų ir registravimo liudijimų turėtojų. Nauja svarbi su vaistų saugumu susijusi informacija (vaisto skyrimo (indikacijų) apribojimai, naujos kontraindikacijos, įspėjimai, atsargumo priemonės, anksčiau nenustatytos NR) yra įrašoma į vaisto charakteristikų santrauką bei apie tai VVKT internetinėje svetainėje ar per farmacinių kompanijų atstovus informuojami gydytojai.<sup>88</sup>

### **1.3. Su farmakologiniu budrumu susijusios informacijos pateikimo reglamentavimas**

Direktyvos 2001/83/EB 8(3)(j) straipsnis bei Reglamento 726/2004/EB 6(1) straipsnis teigia, kad, norint gauti leidimą prekiauti vaistu, kartu su paraiška leidimui gauti šalia kitų dokumentų turi būti pateikiama pagal Direktyvos 2001/83/EB 11 straipsnio reikalavimus paruošta vaistinio preparato charakteristikų santrauka.<sup>89</sup> Vaistinio preparato charakteristikų santraukoje sveikatos priežiūros specialistams pateikiama informacija, kaip saugiai ir efektyviai vartoti vaistą. FB atžvilgiu svarbus vaistinio preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrius, kuriame turi būti nurodomas vaistinio preparato nepageidaujamas poveikis<sup>90</sup>; visi duomenys apie NR, gauti vykdant FB, atsispindi šiame punkte. Vaistinio preparato charakteristikų santrauka ruošiamą pagal Europos Komisijos išleistas „Gaires vaistinio preparato charakteristikų santraukai ruošti“.<sup>91</sup> Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba patvirtino standartinius terminus NR sukeliama poveikiui pagal organų sistemų klases apibūdinti, taip pat NR dažniui apibūdinti,

---

<sup>86</sup> *Supra* note 72.

<sup>87</sup> Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba [interaktyvus]. Vilnius, 2011 [žiūrėta 2012-03-25]. <<http://www.vvkt.lt/index.php?103192116>>

<sup>88</sup> *Ibid.*

<sup>89</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmoniems skirtus vaistus. [2001] OL L 311/67; Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas 2004 m. kovo 31 d. Nr.726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmoniems skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą. [2004] OL L 136/1.

<sup>90</sup> *Supra* note 80.

<sup>91</sup> European Commission. *A Guideline On Summary Of Product Characteristics* [interaktyvus]. 2009 [žiūrėta 2012-02-29].< [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf)>

kurie turi būti vartojami preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje.<sup>92</sup> 4.8 skyriuje privalo būti pateiktos visos NR: pastebėtos KT metu, poregistracinių saugumo tyrimų metu, taip pat tos, apie kurias sužinota iš sveikatos priežiūros specialistų pranešimų, kai yra bent pagrįsta priežastinio ryšio buvimo tarp nepageidaujamo poveikio ir vaisto vartojimo tikimybė.<sup>93</sup> Esant būtinybei, šis skyrius turi būti peržiūrimas ir atnaujinamas, siekiant užtikrinti tinkamos informacijos, susijusios su vaisto saugumu, pateikimą sveikatos priežiūros specialistams. Farmacijos įstatymo 15 straipsnio 5 dalis teigia, kad „vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas turi nedelsdamas pateikti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai visą naują informaciją, dėl kurios gali tekti papildyti vaistinio preparato charakteristikų santrauką, rinkodaros pažymėjimo sąlygas, ženklinį, pakuotės lapelį [...] ir pateikti visą naują informaciją, galinčią turėti įtakos vaistinio preparato naudos ir rizikos santykio vertinimui.<sup>94</sup> 4.8 skyrius būtinai peržiūrimas ir, jei reikia, papildomas ar taisomas pratęsiant leidimą prekiauti vaistu<sup>95</sup> bei po to kas trejus metus, teikiant periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus.<sup>96</sup>

Užregistravus vaistą, preparato charakteristikų santraukos pagrindu parengtame pakuotės lapelyje šalia kitos informacijos privalo būti pateikiama informacija apie galimą šalutinį poveikį tinkamai vartojant vaistinį preparatą ir (prireikus) ką daryti jam pasireiškus. Būtina nuoroda „Jeigu pasireiškia šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui“<sup>97</sup>

#### 1.4. Farmakologinio budrumo rūšys

Ankstesniame poskyryje išsiaiškinus FB sąvoką, tikslinga panagrinėti FB rūšis. Galimos kelios farmakologinio budrumo klasifikacijos: pagal atlikimo pobūdį – pasyvusis ir aktyvusis;

---

<sup>92</sup> Lietuvos Respublikos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2006 m. spalio 25 d. įsakymas Nr.1A-629 „Dėl vaistinio preparato rinkodaros pažymėjimo priedų formų, standartinių teiginių ir terminų, kurie turi būti vartojami preparato charakteristikų santraukoje, ženkliniame ir pakuotės lapelyje, patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 116-4431.

<sup>93</sup> European Commission, *supra* note 91.

<sup>94</sup> *Supra* note 48.

<sup>95</sup> Lietuvos Respublikos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2004 m. vasario 9 d. įsakymas Nr.1A-105 „Dėl vaistinio preparato perregistravimo paraiškės formos patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2004, 15-185.

<sup>96</sup> *Op. cit.* 94.

<sup>97</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr.V-596 „Dėl vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių, supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūrą aprašo, vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, vaistinių preparatų pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, vaistinio preparato rinkodaros teisės perdavimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2007, Nr. 78-3176.

pagal subjektą, vykdančią FB – gydytojo vykdomas FB, farmacijos specialisto vykdomas FB; pagal tai, kokiam etape atliekamas FB – FB, vykdomas vaisto kūrimo metu ir registruotų vaistų FB.

Pasaulinė sveikatos organizacija farmakologinį budrumą klasifikuoja į pasyvųjį ir aktyvųjį<sup>98</sup>. Toliau šiame poskyryje bus nagrinėjamas kiekvienas iš jų.

#### 1.4.1. Pasyvusis farmakologinis budrumas

Pasyvusis farmakologinis budrumas – visose Europos Sąjungos šalyse bei JAV taikomas farmakologinio budrumo modelis, pagrįstas pranešimų apie pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas perdavimu iš jas užfiksavusių sveikatos priežiūros specialistų kompetentingajai nacionalinei institucijai.<sup>99</sup> Šią FB rūšį galima būtų įvardinti kaip išpildančią reikalavimų minimumą. Tai reiškia, kad nėra imamasi jokių aktyvių veiksmų, siekiant kontroliuoti NRV, pasikliaujama sveikatos priežiūros bei farmacijos specialistų geranoriškumu bei jų kompetencija, apsiribojant paskatinimu stebėti ir pranešinėti apie šias reakcijas.<sup>100</sup> Pranešinėti apie NR yra sveikatos priežiūros specialistų pareiga, kuri nurodyta tiek nacionalinės, tiek Europos Sąjungos teisės aktuose, ir to pakanka pasyviajam FB vykdyti. Jis dar vadinamas savanoriškuoju (voluntary) ar spontaniniu (spontaneous) farmakologiniu budrumu. Tai paprasčiausiai ir pigiausiai įgyvendinamas variantas: užtenka įstatyminės bazės bei specialistų apmokymo. Spontaninis farmakologinis budrumas vykdomas visą vaisto buvimo rinkoje laiką – dažnai daugelį metų, vaistą vartojant dideliame skaičiui pacientų, todėl yra vienintelis būdas labai retų NR nustatymui, tinka tiek netikėtoms NR, tiek jau žinomų reakcijų sunkių padarinių dažniui fiksuoti. Sveikatos priežiūros specialistų praneštos NR kaupiamos bei analizuojamos vaisto rinkodaros teisės turėtojų bei kompetingųjų institucijų. Jei išanalizavus gautus pranešimus paaiškėja iki tol nežinomi, vaisto saugumo požiūriu nerimą keliantys aspektai, gali būti inicijuojami poregistraciniai vaistų saugumo tyrimai, nauji klinikiniai ar net ikiklinikiniai tyrimai. Vis dėlto tyrimai rodo, kad, nesant jokio papildomo paskatinimo, t.y., pasyviojo farmakologinio budrumo atveju, sveikatos priežiūros specialistai linkę pranešti tik neseniai į rinką išleistų vaistų sukeltas bei labai netikėtas nepageidaujamas reakcijas,<sup>101</sup> o tai gali sudaryti klaidingą įspūdį, kad vaistai, apie kurių sukeltas NR pranešimų negaunama, yra saugūs. Prie šio

<sup>98</sup> World Health Organization, *supra* note 68, p.5

<sup>99</sup> Zancan, A. et al. A New Model of Pharmacovigilance? A Pilot Study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2009, 63: 451-455.

<sup>100</sup> World Health Organization, *op. cit.*

<sup>101</sup> Cosentino, M.; Leoni, O.; Banfi, F.; Lecchini, S.; Frigo, G. Attitudes to Adverse Drug Reaction Reporting by Medical Practitioners in a Northern Italian District. *Pharmacological Research*. 1997, 35(2):85-88.



metodo trūkumų priskirtinas ir dažnas tų pačių NR pakartotinis pranešimas (ypač tai aktualu ilgai rinkoje esantiems vaistams)<sup>102</sup>, kadangi rodo esant didelę žalos riziką ten, kur jos iš tikrųjų nėra. Tačiau nepaisant minėtų trūkumų, tai yra labiausiai pasaulyje paplitęs farmakologinio budrumo būdas, gyvuojantis nuo pat FB sistemos sukūrimo, labai svarbus kontroliuojant NR. Dėl pasyviojo farmakologinio budrumo būdu užfiksuotų netikėtų ir sunkius padarinius sukėlusių nepageidaujamų reakcijų vaistų charakteristikų santraukos bei informaciniai lapeliai papildomi naujais duomenimis, kas sąlygoja saugesnį jų vartojimą ateityje. Didžioji dalis vaistų atšaukimų iš rinkos taip pat įvyko būtent dėl pasyviojo FB būdu gautų duomenų.<sup>103</sup>

#### 1.4.2. Aktyvusis farmakologinis budrumas

Po vaisto registracijos iš sveikatos priežiūros specialistų gautų pranešimų duomenys yra analizuojami, lyginami su KT metu gautais duomenimis. Jei užfiksuota papildoma informacija apie vaistą nekelia būtinybės persvarstyti vaisto naudos ir rizikos santykio, vaistas toliau stebimas pasyviojo farmakologinio budrumo būdu. Jei pastebimi iki tol nežinoti, detalesnio tyrimo reikalaujantys aspektai, imamasi aktyviojo farmakologinio budrumo: inicijuojami poregistraciniai saugumo tyrimai, siekiant sukonkretinti pastebėtos žalos mastą, inicijuojami nauji klinikiniai tyrimai arba vaistas pašalinamas iš rinkos. Farmakologinis budrumas, vykdomas KT metu, bus nagrinėjamas antrame magistro darbo skyriuje.

Lietuvoje FB, vykdomą poregistracinių saugumo tyrimų metu, reglamentuoja VVKT įsakymas „Dėl vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimų vykdymo tvarkos“<sup>104</sup> (toliau – PST įsakymas). Pagal PST įsakymą, vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimas (toliau – PST) apibrėžiamas kaip „registruoto vaistinio preparato tyrimas, kai vaistas skiriamas įprastu būdu pagal preparato charakteristikų santraukoje nustatytas indikacijas. Tai gydomų tam tikru vaistu pacientų stebėjimas, norint gauti išsamesnių duomenų apie vaistą.“ Pagal PST įsakymą, galimi tokie PST: grupių stebėjimo tyrimai, atvejo – kontrolės tyrimai (atliekami retrospektyviai, palyginant tiriamojo vaisto poveikį pacientams, sirgusiems konkrečia liga, su poveikiu kontrolinei grupei) bei atvejo – stebėjimo tyrimai (atliekami siekiant nustatyti galimą vaisto nepageidaujamą poveikį pacientams, turintiems simptomų, galimai susijusių su tiriamuoju vaistu). Pagal PST įsakymo 5 straipsnį, PST rekomenduotinas, kai: vaistas yra naujas savo

---

<sup>102</sup> Moride, Y.; Haramburu, F.; Requejo, A. A.; Begaud B. Under-reporting of Adverse Drug Reactions in General Practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997, 43(2):177-181.

<sup>103</sup> Harmark. L.; van Grootheest, A. C., *supra* note 6.

<sup>104</sup> Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2004 m. liepos 14 d. įsakymas Nr.1A-406 „Dėl vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimų vykdymo tvarkos“. *Valstybės žinios*. 2004, Nr.113-4265

struktūra ar veikimo būdu; kyla abejonių, ar ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtas toksinis poveikis gyvūnams pasireišk žmonėms; kyla abejonių dėl vaisto saugumo; yra būtinybė tiksliau apibrėžti nepageidaujamo poveikio dažnį, nustatytą KT metu, išsiaiškinti rizikos veiksnius; vaisto vartojimas yra labai specifinis, reikalaujantis specialisto priežiūros. PST nėra intervenciniai, vaistiniai preparatai pacientams negali būti skiriami siekiant įtraukti juos į tyrimą, netaikomos papildomos tyrimo procedūros – duomenys renkami tik stebėjimo būdu, analizuojami taikant epidemiologinius metodus. Pagal PST įsakymo 5 straipsnį, jei PST siekiama nustatyti retų ir labai retų NR dažnį, užsakovas įpareigojamas organizuoti tarptautinius PST. Atliekant šiuos tyrimus, ypatingas dėmesys kreipiamas duomenų apie pastebėtas NR analizavimui, jų palyginimui su turimais duomenimis (pavyzdžiui, gautais KT metu) bei pranešėjimui VVKT.

Pasaulinėje praktikoje PST (arba aktyvusis farmakologinis budrumas) rekomenduojamas visiems naujai išleidžiamiems vaistams nuo žmogaus imunodeficito viruso, taip pat antimaliariniams vaistams.<sup>105</sup> Tokiu atveju, išleidus vaistą į rinką, tam tikrą laiką stebėjimo (ne intervenciniu) būdu tiriami visi tą vaistą vartojantys pacientai (bet kokio amžiaus, lyties, su gretutinėmis ligomis ar be jų, vartojantys kitus vaistus ar ne), fiksuojamas jiems pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, kol bus pasiekta reikiama tyrimo apimtis ir padarytos išvados apie vaisto saugumą. Skirtingai nuo pasyviojo FB, kuris nenutrūksta visiems visą vaisto buvimo rinkoje laiką, aktyvusis FB vykdomas ribotą laiką tarpą: paprastai iš anksto nusistatoma, kokios apimties tyrimas bus vykdomas – koks skaičius NR reikalingas išvados suformulavimui bei kiek ilgai bus stebimas konkretus parinktas pacientas, gydomas dominančiais vaistais<sup>106</sup>. Jei FB vykdomas vaistams, skirtiems gydyti ligai, kurios trukmė yra sąlyginai trumpa, pašaliniai poveikiai stebimi visą gydymo vaistais laiką ir dar tam tikrą laiką tarpą po nustojimo vartoti (pavyzdžiui, vieną mėnesį)<sup>107</sup>. Tyrimas tęsiamas, kol gaunama pakankamai informacijos išvados suformuluoti. Vykdamas aktyvųjį FB vaistų, skirtų ilgos trukmės gydymui, tyrimas tęsis, kol bus gauta pakankamai informacijos apie trumpalaikes bei ilgalaikius vaisto nepageidaujamus poveikius (pavyzdžiui, antihipertenzinių vaistų atveju tai gali trukti ketverius metus)<sup>108</sup>, taip pat tol, kol bus pasiektas pakankama pacientų imtis.

Pastovus, sistemingas aktyviojo FB vykdymas pasaulyje nėra dažnas, kaip pavyzdį galima pateikti Didžiojoje Britanijoje ir analogiškai Naujojoje Zelandijoje vykdomą receptų stebėjimą (Prescription Event Monitoring), taikomą naujai į rinką išleistiems vaistams.

---

<sup>105</sup> World Health Organization, *supra* note 68, p.5

<sup>106</sup> *Ibid.*, p.18

<sup>107</sup> *Ibid.*

<sup>108</sup> *Ibid.*

Didžiojoje Britanijoje duomenys apie visus išrašytus receptus po vaistų išdavimo yra fiksuojami atsakingos institucijos (Prescription Pricing Authority), kuri duomenis apie naujai į rinką išleistų vaistų receptus perduoda vaistų saugumo tyrimų padalinii (Drug Safety Research Unit – DSRU). Praėjus pusei metų ar vieneriems metams nuo vaisto paskyrimo pacientui pirmą kartą, receptą išrašiusiam gydytojui DSRU atsiunčia anketą, kurioje prašo nurodyti visus nepageidaujamus poveikius, pastebėtus gydant pacientą dominančiu vaistu.<sup>109</sup> Anketas užpildo ir gražina 50–70% gydytojų, skyrusių naujai vartojamą vaistą savo pacientams.<sup>110</sup> Taigi gaunama daug objektyvios informacijos, susijusios su naujai į rinką išleistu vaistu, kurios labai trūksta tik pradėjus plačiai naudoti vaistą ir kuri gali skirtis nuo duomenų, gautų vykdant KT, kadangi šiuo atveju vaistą vartoja „tikri“ pacientai – sergantys gretutinėmis ligomis, vartojantys dar ir kitus vaistus. Tačiau pažymėtina ir tai, kad, nepaisant aktyviojo FB vykdymo, bendras pastarąjį dešimtmetį Didžiojoje Britanijoje gaunamų pranešimų skaičius išlieka pastovus (apie 20000 pranešimų per metus), nepaisant to, kad vaistų suvartojimas šioje šalyje auga.<sup>111</sup>

Tyrimų metu lyginant aktyviojo ir pasyviojo farmakologinio budrumo efektyvumą, nustatytas žymus aktyviojo metodo pranašumas – nors gydytojų aktyvumas nėra šimtaprocentinis, vis tiek gaunama nepalyginamai daugiau naudingos informacijos apie vaistus nei pasyviuoju FB būdu; vis dėlto pažymėtina, kad, atsižvelgiant į aktyviojo metodo vykdymui reikalingus ekonominius kaštus, jo taikymas visiems rinkoje esantiems vaistams sunkiai įgyvendinamas.<sup>112</sup> Kadangi duomenys renkami vaistu gydžius ribotą laiko tarpą (dažniausiai pusmetį ar metus), šis metodas netinka retų NR nustatymui.

---

<sup>109</sup> Mann, R. D.; Andrews, E. B., *supra* note 8, p.8.

<sup>110</sup> *Ibid.*

<sup>111</sup> Hitchen, L. Adverse Drug Reactions Result In 250 000 UK Admissions A Year. *British Medical Journal*. 2006, 332:1109.

<sup>112</sup> Zancan, A. et al., *supra* note 99.

## II. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO REGLAMENTAVIMAS EUROPOS SAJUNGOJE

Ankstesniame skyriuje išanalizuota FB sąvoka, rūšys. Šiame skyriuje bus nagrinėjamas FB reglamentavimas Europos Sąjungoje. Farmakologinis budrumas privalo būti vykdomas tiek iki vaisto patekimo į rinką, tiek visą vaisto buvimo rinkoje periodą. Į rinką gali patekti tik užregistruotas vaistinis preparatas – įrašytas į Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registrą<sup>113</sup> ar Bendrijos vaistinių preparatų registrą, pareiškėjui išduodant vaistinio preparato registravimo liudijimą. Vaistiniams preparatams rinkodaros teisė gali būti suteikiama pagal šias registravimo procedūras: nacionalinę procedūrą, savitarpio pripažinimo procedūrą, decentralizuotą procedūrą, supaprastintą procedūrą<sup>114</sup> ir centralizuotą procedūrą. Savitarpio pripažinimo procedūra – procedūra, kurios metu Europos ekonominės erdvės valstybė arba valstybės bendradarbiaudamos nagrinėja paraišką (tapačias paraiškas) pripažinti kitos Europos ekonominės erdvės valstybės suteiktą vaistinio preparato rinkodaros teisę.<sup>115</sup> Decentralizuota procedūra – procedūra, kurios metu Europos ekonominės erdvės valstybės bendradarbiaudamos nagrinėja tapačias paraiškas suteikti jose vaistinio preparato rinkodaros teisę, kai tokia teisė dar nesuteikta nė vienoje Europos ekonominės erdvės valstybėje.<sup>116</sup> Supaprastinta procedūra taikoma tradiciniams augaliniams bei homeopatiniais vaistams. Nacionaline procedūra suteikiama vaistinio preparato rinkodaros teisė tik Lietuvos Respublikoje, kai šio preparato rinkodaros teisė nesuteikta nė vienoje kitoje Europos ekonominės erdvės valstybėje. Vaistinius preparatus Lietuvoje registruoja ir perregistruoja valstybinė vaistų kontrolės tarnyba<sup>117</sup>, Europos Sąjungoje pagal centralizuotą procedūrą – Europos Komisija. Farmakologinis budrumas, vykdomas klinikinių vaistinių preparatų tyrimų metu, reglamentuojamas direktyva 2001/20/EC. Centralizuotai registruotų vaistų FB reglamentuojamas Reglamentu 726/2004, nacionaline procedūra (įskaitant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras) registruotų vaistų – direktyva 2001/83/EB, kurios pakeitimai nuo 2012 m. liepos 21 d. įsigalios su direktyva 2010/84/EB.

---

<sup>113</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2008 m. birželio 13 d. įsakymas Nr. V-582 „Dėl Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registro įsteigimo ir jo nuostatų patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2008, Nr.74-2884.

<sup>114</sup> *Supra* note 97.

<sup>115</sup> *Supra* note 48.

<sup>116</sup> *Ibid.*

<sup>117</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymas Nr.669 „Dėl bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2001, Nr. 8-297

## 2.1. Nepageidaujamo poveikio kuriant vaistą reglamentavimas

Informacijos apie NR pranešinėjimas – neatsiejamas nuo vaisto; apie galimą nepageidaujamą poveikį informacija pradedama rinkti dar vaisto kūrimo metu, toliau seka ikiklinikiniai tyrimai: tyrimai in vitro (trunka apie dvejus metus)<sup>118</sup>, tada tyrimai su gyvūnais: tiriamas farmakologinis poveikis organizmo sistemoms, ūminis (vienos dozės), poūmis (vartojant 2 – 4 savaites) ir lėtinis (vartojant 6 – 24 mėnesius) toksiškumas, įtaka vaisingumui, taip pat potencialus mutageninis, teratogeninis ir kancerogeninis poveikis<sup>119</sup> – šie tyrimai taip pat užtrunka apie dvejus metus<sup>120</sup>. Esant teigiamam ikiklinikinių tyrimų rezultatui, t.y. tiriamojo vaisto teikiama nauda yra didesnė už jo keliamą pavojų, pradedami klinikiniai vaistinio preparato tyrimai – su žmonėmis atliekami biomedicininiai tyrimai, skirti nustatyti, patikrinti ir patvirtinti tiriamojo preparato klinikinį, farmakologinį, kitokį farmakodinaminį poveikį, nustatyti nepageidaujamas reakcijas, iširti rezorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir išsiskyrimą, siekiant nustatyti tiriamojo vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą<sup>121</sup>. KT metu vykdomo FB subjektai – tyrėjas, užsakovas, atsakingoji valdžios institucija, suteikusi leidimą atlikti KT bei turinti teisę jį kontroliuoti (Lietuvoje – VVKT), etikos komitetas (Lietuvoje – Lietuvos Bioetikos Komitetas, toliau – LBEK). Pagrindinis Europos Sąjungos teisės aktas, reglamentuojantis FB klinikinių tyrimų metu, yra 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo<sup>122</sup> (toliau – direktyva 2001/20). Pagal šią direktyvą FB sistema KT metu vykdoma taip: nepageidaujamus reiškinius bei nepageidaujamas reakcijas KT metu pastebi, fiksuoja tyrėjas – gydytojas ar asmuo, kuris gali atlikti biomedicininį tyrimą, nes turi atitinkamą išsilavinimą ir pacientų priežiūros patirties; jis yra atsakingas už KT, atliekamą tyrimo vietoje<sup>123</sup>. Jei biomedicininį tyrimą tyrėjas atlieka vienas arba tyrimo atlikimo vietoje vadovauja tyrimą atliekančių asmenų grupei ir yra atsakingas už šios grupės veiklą, tyrėjas vadinamas pagrindiniu tyrėju. Pagal direktyvos 2001/20 16 straipsnį, tyrėjas privalo nedelsiant pranešti užsakovui apie sunkius nepageidaujamus reiškinius, išskyrus tuos, kurie protokole ar tyrėjo brošiūroje nurodyti

<sup>118</sup> Jankūnas, R. Naujų vaistų vartojimas Lietuvoje: teisiniai aspektai šiandien ir galimybės rytoj [interaktyvus]. 2008, [žiūrėta 2011-10-16] < [http://www.lrinka.lt/Pranesim/LLRI.ppt#256,1,Naujų vaistų vartojimas Lietuvoje: teisiniai aspektai šiandien ir galimybės rytoj](http://www.lrinka.lt/Pranesim/LLRI.ppt#256,1,Nauju_vaistu_vartojimas_Lietuvoje_teisiniai_aspektai_shandien_ir_galimybes_rytoj) >

<sup>119</sup> Stakišaitis, D.; Danila, E., *supra* note 15, p.17

<sup>120</sup> Jankūnas, R., *op. cit.*

<sup>121</sup> *Supra* note 34.

<sup>122</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo. [2001] OL L 121/34.

<sup>123</sup> *Op. cit.* 121.

kaip nereikalaujantys skubaus pranešimo. Po skubaus pranešimo būtina pateikti išsamų raštišką pranešimą. NR ir/ar laboratorinių tyrimų nukrypimai, protokole nurodyti kaip kritiniai saugumo požiūriu, pranešami užsakovui atitinkama pranešimo forma bei per laiką, nurodytą protokole. Esant mirties atvejui – tyrėjas privalo pateikti užsakovui bei etikos komitetui visą reikalaujamą informaciją. Tyrėjo vaidmuo FB sistemoje užsibaigia pranešus apie nepageidaujamus reiškinius bei NR užsakovui ir, kai kuriais numatytais atvejais, etikos komitetui. Toliau FB sistemą vykdo užsakovas: jis saugo pranešimus apie visus pastebėtus nepageidaujamus reiškinius bei pateikia juos kitoms šalims narėms, kuriose atliekamas to paties vaistinio preparato tyrimas, jei jos to pageidauja; užtikrina, kad visa svarbi informacija apie sunkią netikėtą NR, sukėlusią mirtį ar pavojų gyvybei būtų užfiksuota bei pranešta visiems tyrėjams, vietinei (Lietuvos atveju – VVKT) bei kitų valstybių narių atsakingoms institucijoms, taip pat etikos komitetui per septynias dienas, papildoma informacija – per ateinančias aštuonias dienas; apie kitas sunkias NR (nesukėlusias mirties ar pavojaus gyvybei) – per penkiolika dienų nuo sužinojimo. Dar viena užsakovo pareiga, susijusi su FB sistema – kartą per metus pateikti šalims narėms, kuriose vykdomas KT, metinį saugumo pranešimą, kuriame nurodomos visos įtariamoms NR, užfiksuotos per šį periodą. Kiekvienos valstybės narės pareiga, nurodyta direktyvos 2001/20 17(3)(a) straipsnyje – registruoti gautus pranešimus, taip pat įrašyti juos į Eudravigilance duomenų bazę, prie kurios priėjimą turi tik atsakingi valstybės pareigūnai, Europos Taryba bei Europos Komisija.

Lietuva įgyvendino direktyvą 2001/20, perkeldama jos nuostatas į Biomediciniųjų tyrimų etikos įstatymą, Farmacijos įstatymą ir lydimočius teisės aktus.<sup>124</sup> Biomediciniųjų tyrimų etikos įstatymas nėra aktualus fb požiūriu. Farmacijos įstatymo skirsnyje „Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai“ nurodoma, kad „užsakovas sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai ir Lietuvos bioetikos komitetui turi pateikti visą gautą svarbią informaciją apie klinikinio tyrimo metu pastebėtus nepageidaujamus reiškinius ar įtariamą nepageidaujamą reakciją į tiriamąjį vaistinį preparatą“<sup>125</sup>. Teisės akte nenurodoma, kas yra „svarbi informacija“ (ar visi nepageidaujami reiškiniai bei įtariamoms NR, ar tik sunkūs/sunkios, kaip nurodyta direktyvoje 2001/20); tai yra paaiškinama sveikatos apsaugos ministro įsakymo „Dėl leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“<sup>126</sup> 85 straipsnyje – pateiktina informacija: apie įtariamus sunkius netikėtus NR padarinius, kurie nulėmė mirtį ar pavojų gyvybei; apie visus kitus

<sup>124</sup> Lietuvos bioetikos komitetas. *Bioetikos aktualijos* [interaktyvus] [žiūrėta 2011-10-15] <<http://bioetika.sam.lt/>>

<sup>125</sup> *Supra* note 48.

<sup>126</sup> Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr.V-435 „Dėl leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 62-2292

įtariamus sunkius netikėtų NR padarinius; apie susijusius sunkius nepageidaujamus reiškinius bei tikėtinus susijusius sunkius NR padarinius, kurie nulėmė mirtį ar pavojų gyvybei; apie kitus saugumo klausimus, kurie gali iš esmės pakeisti tiriamojo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykio vertinimą arba būti svarbūs svarstant KT atlikimo pakeitimus. Taip pat Farmacijos įstatymo 18 straipsnio 13 dalyje blanketine norma VVKT skiriama pareiga kontroliuoti, kad „duomenys apie įtariamus sunkius nepageidaujamų reakcijų padarinius, susijusius su tiriamuoju vaistiniu preparatu, pastebėtus Lietuvoje klinikinių tyrimų metu, būtų nedelsiant įtraukti į pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją ir šios informacijos apdorojimo Europos ekonominėje erdvėje sistemos „Eudravigilance“ klinikinių tyrimų modulį sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka“<sup>127</sup>. Šią normą išaiškina Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko įsakymas „Dėl klinikinių vaistinių preparatų tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų reiškinių ir nepageidaujamų reakcijų į tiriamuosius vaistinius preparatus pranešimo tvarkos aprašo patvirtinimo“<sup>128</sup> (toliau – KT aprašas): 19 KT aprašo straipsnyje nurodoma, kad užsakovas turi pranešti apie įtariamus sunkius netikėtų NR padarinius Europos vaistų agentūrai, suvesdamas duomenis į „Eudravigilance“ duomenų bazės klinikinių tyrimų modulį; elektroniniu būdu, vadovaudamasis išsamiais Europos Bendrijos įtariamų sunkių netikėtų NR padarinių duomenų bazės gairėmis, atskirai elektroniniu būdu per „Eudravigilance“ sistemą pranešdamas ir VVKT. Išimtis taikoma nekomercinių KT užsakovams – suderinus su VVKT, anksčiau minėtus duomenis gali suvesti VVKT atsakingi darbuotojai (jei tyrimo rėmėjas nėra farmacinė kompanija). Apie sunkius nepageidaujamus reiškinius bei tikėtinus susijusius sunkius NR padarinius (ne netikėtus) užsakovas praneša tik VVKT. Farmacijos įstatymo skirsnis „Farmakologinis budrumas“ skirtas tik registruotiems vaistiniams preparatams.

KT aprašas nustato KT metu pastebėtų nepageidaujamų reiškinių ir NR pranešimų pateikimo tvarką. Lyginant su direktyva 2001/20, šiame teisės akte patikslinamos užsakovo pareigos, gavus informaciją apie nepageidaujamus reiškinius ir NR iš tyrėjo: 2 dalyje „Klinikinio tyrimo užsakovo pareigos“ nurodoma, kad užsakovas privalo apdoroti gautus duomenis, įvertinti nepageidaujamų reiškinių sunkumą, priežastinį ryšį su tiriamaisiais vaistiniais preparatais (tai yra įvertinti, ar pastebėtas nepageidaujamas reiškinys yra NR), su gretutiniu gydymu, identifikuoti atskirus atvejus, kuriems būtina specifinė priežiūra, atpažinti pavojaus signalus, įvertinti nepageidaujamų reiškinių tikėtinumą, remiantis tyrėjo brošiūra ar Europos Bendrijoje registruoto

---

<sup>127</sup> *Supra* note 48.

<sup>128</sup> Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2006 m. spalio 30 d. įsakymas Nr.1A-633 „Dėl klinikinių vaistinių preparatų tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų reiškinių ir nepageidaujamų reakcijų į tiriamuosius vaistinius preparatus pranešimo tvarkos aprašo patvirtinimo“. Valstybės žinios. 2006, Nr. 120-4579.

vaistinio preparato charakteristikų santrauka. Direktyvos 2001/20 nuostatos griežtinamos dar vienu aspektu – VVKT turi teisę prašyti ir gauti visą informaciją apie nepageidaujamus reiškinius, užsakovo gautą iš tyrėjo, nepriklausomai nuo to, ar reiškinys/reakcija turėjo sunkius padarinius, ar ne. Direktyva 2001/20 papildoma nurodant reikalavimus pranešimui apie įtariamus sunkius netikėtų NR padarinius, reikalavimus metiniam saugumo pranešimui. Taigi, galima teigti, kad kai kurios Lietuvos teisės aktų normos, reglamentuojančios KT, yra griežtesnės nei atitinkamos Europos Sąjungos teisės aktų normos.

KT apraše reglamentuojamos užsakovo bei VVKT pareigos, o tyrėjo pareigos pranešant apie NR bei nepageidaujamus reiškinius nurodomos Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo „Dėl leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“<sup>129</sup> 9 dalyje „Pranešimas apie nepageidaujamą reakciją ir nepageidaujamus reiškinius“ – pareigos perkeltos iš direktyvos 2001/20, neišplečiant ir nekonkretinant jų: tyrėjas privalo nedelsiant pranešti užsakovui apie bet kokius nepageidaujamus reiškinius ar NR, išskyrus atvejus, apie kuriuos pagal protokolą arba tyrėjo brošiūrą nedelsiant pranešti nereikia, po skubaus pranešimo pateikiant išsamų pranešimą raštu. Pagal minėtos dalies 82 ir 83 straipsnius, tyrėjas turi pranešti užsakovui apie svarbius saugumo vertinimui nepageidaujamus reiškinius arba laboratorinių tyrimų pokyčius, laikydamasis pranešimams nustatytų reikalavimų ir per protokole nurodytą laiką. Esant tiriamojo asmens mirčiai, tyrėjas privalo pateikti visą papildomą informaciją, jei užsakovas, VVKT ar LBEK paprašo.

## **2.2. Registruotų vaistų farmakologinio budrumo reglamentavimas**

Sėkmingai praėjęs KT, vaistas užregistruojamas ir patenka į rinką. Registruotą vaistinį preparatą vartoja didesnis kiekis žmonių bei didesnė žmonių įvairovė – pagyvenę žmonės, vaikai, nėščios moterys, turintys gretutinių ligų pacientai, vartojantys dar vieną ar keletą medikamentų, žmonės, turintys išskirtinai retų farmakogenetinių savybių, dėl kurių jų organizmui vaistas gali turėti išskirtinį, kitokį nei kitiems poveikį ir kurio neįmanoma buvo numatyti KT periode. Taigi, išleidus vaistą į rinką, FB būtina vykdyti toliau. Farmakologinis budrumas reglamentuojamas tiek Lietuvos, tiek Europos Sąjungos lygiu.

Siekiant susisteminti nuo 1965 m. išleistus teisės aktus, reglamentuojančius žmonėms skirtus vaistus, 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamentas ir Europos Sąjungos Taryba išleido

---

<sup>129</sup> *Supra* note 126.



direktyvą 2001/83/EB „Dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus“<sup>130</sup> (toliau – direktyva 2001/83). Direktyva 2001/83 skirta nacionaline registravimo procedūra užregistruotiems vaistiniams preparatams (įskaitant savitarpio ir decentralizuota procedūra užregistruotus vaistinius preparatus)<sup>131</sup>, jos nuostatos taikomos pramoniniu būdu pagamintiems žmonėms skirtiems vaistams, kurie yra pateikiami į valstybių narių rinką. Pirmojoje direktyvos 2001/83 dalyje apibrėžiamos su FB susijusios sąvokos, vartojamos ES teisėje. Šių sąvokų interpretacijos pateikiamos Europos Komisijos Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 9A tome paskelbtų Žmonėms skirtų vaistinių preparatų farmakologinio budrumo gairėse (toliau – 9A gairės).<sup>132</sup> Direktyva 2001/83 reglamentuoja vaistų pateikimą į rinką, vaistų gamybą ir importą, vaistų ženklimą ir informacinį lapelį, vaistų didmeninį platinimą, vaistų reklamą, farmakologinį budrumą, pateikia vaistų klasifikaciją bei direktyvos nuostatų vykdymo priežiūrą ir sankcijas, esant nuostatų nevykdymui.

Direktyvos 2001/83 pagalba, FB sistema organizuojama paskirstant funkcijas, atsakomybes bei atskaitomybę tarp valstybių narių, rinkodaros teisės turėtojų, Europos vaistų agentūros bei Europos Komisijos.<sup>133</sup> Išimtinai farmakologiniam budrumui skirta devintoji direktyvos 2001/83 dalis.

Centralizuota procedūra užregistruotiems vaistiniams preparatams reglamentuoti 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamentas ir Europos Sąjungos Taryba, atsižvelgiant į Europos bendrijos steigimo sutartį, į Komisijos siūlymus, į Europos ekonomikos ir socialinių reikalų komiteto nuomonę, pasikonsultavus su Regionų komitetu, priėmė Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą Nr.726/2004, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų agentūrą.<sup>134</sup> Reglamento 726/2004 tikslas – nustatyti ES leidimų dėl žmonėms skirtų vaistų ir veterinarinių vaistų išdavimo, priežiūros ir FB tvarką ir įsteigti Europos vaistų agentūrą. Šiame magistro darbe nagrinėjamas tik žmonėms skirtų vaistų farmakologinis budrumas. Šis reglamentas pakeitė iki jo galiojusį 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentą Nr. 2309/93, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo bei priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų

---

<sup>130</sup> Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus. [2001] OL L 311/67.

<sup>131</sup> European Commission. *The EU Pharmacovigilance System* [interaktyvus]. 2012 [žiūrėta 2011-11-05]. <[http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm)>

<sup>132</sup> VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in The European Union [interaktyvus]. 2008 [žiūrėta 2012-02-05]. <[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)>

<sup>133</sup> Hanzl-Dujmovic, I.; Sulic-Milišić, Z.; Starešiniš-Šernhorst, I., *supra* note 49.

<sup>134</sup> *Supra* note 43.

vertinimo agentūrą.<sup>135</sup> Reglamente 2309/93 buvo įtraukta nuostata, kad per šešerius metus nuo reglamento įsigaliojimo dienos Komisija turi paskelbti pranešimą apie įgytą patyrimą, taikant reglamente nustatytas procedūras. Komisija paskelbtame pranešime nurodė, kad reikia išlaikyti nustatytus bendruosius principus, kuriais grindžiama centralizuota tvarka (reglamento 726/2004 preambulės 3 dalis), tačiau, atsižvelgiant į mokslo ir technologijų plėtrą ir Europos Sąjungos būsimą plėtrą, būtina „pakeisti tam tikrus Europos vaistų vertinimo agentūros administravimo aspektus“ bei „tobulinti leidimų išdavimo vaistams, pateikiamiems į ES rinką, tvarką“ (preambulės 2 dalis). Dėl šių priežasčių išleistas naujas reglamentas 726/2004, nustatantis centralizuotą vaistų leidimų prekiauti išdavimo tvarką Europos Sąjungoje, nustatomos tų vaistų farmakologinio budrumo taisyklės ir įsteigiama Europos vaistų agentūra. Komisija yra kompetentingoji institucija, reguliuojanti pagal centralizuotą procedūrą registruotus vaistus.<sup>136</sup> Taikant centralizuotą procedūrą, farmacinės kompanijos (potencialūs rinkodaros teisės turėtojai) pateikia Agentūrai vieną paraišką dėl registravimo liudijimo, kuris galioja visoje Europos Sąjungoje bei Norvegijoje, Islandijoje ir Lichtenšteine, suteikimo.<sup>137</sup> Taikant centralizuotą procedūrą privalo būti patvirtinti visi biotechnologiniu būdu arba kitų aukštųjų technologijų pagalba gauti vaistai, visi vaistai nuo ŽIV bei AIDS infekcijų, vėžio, diabeto arba neurodegeneracinių susirgimų, visi retųjų ligų gydymui skirti vaistai; šiuo būdu taip pat gali būti registruojami nepriklausantys nė vienai iš anksčiau nurodytų kategorijų vaistai, jei jie yra svarbi gydymoji, mokslinė arba techninė naujovė arba šie vaistai yra kažkuo kitu svarbūs pacientų sveikatai.<sup>138</sup> Reglamento 726/2004 trečiasis skyrius skirtas žmonėms skirtų vaistų farmakologiniam budrumui.

Direktyva 2001/83, reglamentas 726/2004 bei 9A gairės sudaro dabartinį registruotų vaistų FB reglamentavimą Europos Sąjungoje. Šie teisės aktai ir visa ES farmakologinio budrumo sistema buvo sukurta prieš pakankamai ilgą laiko tarpą, taigi atėjo laikas jos tobulinimui.<sup>139</sup> Atlikusi FB sistemos vertinimą Europos Sąjungoje, Europos Komisija pateikė pasiūlymą priimti priemones, palengvinsiančias FB teisinio reguliavimo įgyvendinimą.<sup>140</sup> 2010 metų gruodžio 15 dieną, atsižvelgiant į Europos Komisijos pasiūlymą, Europos ekonomikos ir

---

<sup>135</sup> Tarybos reglamentas 1993 m. liepos 22 d. 2309/93/EEB, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo bei priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų vertinimo agentūrą. [1993] OL L 214/1

<sup>136</sup> *Supra* note 132.

<sup>137</sup> The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [interaktyvus]. London, 2012 [žiūrėta 2012-02-04]. <<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Marketingauthorisations/Typesofapplication/index.htm>>

<sup>138</sup> Portalas EUROPA [interaktyvus] [žiūrėta 2012-02-04]

<[http://europa.eu/agencies/regulatory\\_agencies\\_bodies/policy\\_agencies/ema/index\\_lt.htm](http://europa.eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ema/index_lt.htm)>

<sup>139</sup> European Commission [interaktyvus] [žiūrėta 2011 12 28]. <[http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm)>

<sup>140</sup> *Supra* note 71.

socialinių reikalų komiteto, Regionų komiteto bei Europos duomenų apsaugos priežiūros pareigūno nuomones, buvo išleista Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2010/84/EB, kuria iš dalies keičiamos direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, nuostatos dėl farmakologinio budrumo<sup>141</sup> (toliau – direktyva 2010/84). Siekiant geriau įgyvendinti žmonėms skirtų vaistų FB teisę, kartu su direktyva 2010/84 išleistas ir naujas reglamentas. 2010 m. gruodžio 15 d. Europos Parlamentas ir Taryba išleido reglamentą, Nr.1235/2010, kuriuo iš dalies keičiamos Reglamento Nr.726/2004, nustatančio Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančio Europos vaistų agentūrą, nuostatos dėl žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo ir Reglamentas Nr.1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų<sup>142</sup> (toliau – reglamentas 1235/2010). Institucijos dešimtmečius leido teisės aktus, reglamentuojančius FB, bet direktyva 2010/84 ir reglamentas 1235/2010 yra pirmas kartas, kai yra išleistas reglamentavimas, reguliuojantis (beveik) išskirtinai farmakologinį budrumą.<sup>143</sup> Direktyva 2010/84 įsigalioja dvidešimtą dieną po jos paskelbimo Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje (tai yra 2011m. sausio 20d.), tačiau priimti ir paskelbti įstatymus bei kitus teisės aktus, užtikrinsiančius Direktyvos įgyvendinimą, valstybės narės privalo 2012 m. liepos 21 d. Reglamentas 1235/2010 bus pradėtas taikyti 2012 m. liepos 2 d.

Toliau šiame skyriuje bus nagrinėjami minėti ES teisės aktai: analizuojamos subjektų, dalyvaujančių FB sistemoje, pareigos, poregistracinių saugumo tyrimų reglamentavimas, akcentuojami svarbiausi teisės aktų pakeitimai.

### **2.2.1. Europos vaistų agentūros ir Europos Komisijos su farmakologiniu budrumu susijusių pareigų reglamentavimas**

Reglamentu 2309/93 buvo įsteigta Europos vaistų vertinimo agentūra, kurios pavadinimas reglamentu 726/2004 pakeistas į Europos vaistų agentūrą (toliau – Agentūra). Agentūros funkcijos nurodomas 57 reglamento 726/2004 straipsnyje: Agentūra teikia valstybėms

---

<sup>141</sup> *Supra* note 71.

<sup>142</sup> Europos Parlamento ir tarybos reglamentas (ES) 2010 m. gruodžio 15 d. Nr.1235/2010, kuriuo iš dalies keičiamos Reglamento (EB) Nr.726/2004, nustatančio Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančio Europos vaistų agentūrą, nuostatos dėl žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo, ir Reglamentas (EB) Nr.1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų. [2010] OL L 348/1.

<sup>143</sup> Domenech, G. New European Legislation on Pharmacovigilance. *Pharmaceuticals Policy and Law*. 2011, 13(1-2): 7-27

narėms ir Bendrijos institucijoms geriausias įmanomas mokslines konsultacijas bet kuriuo klausimu, susijusiu su žmonėms skirtų ar veterinarinių vaistų kokybės, saugos ir efektyvumo įvertinimu. Veikdama per savo komitetus, Agentūra koordinuoja mokslinį kokybės, saugos ir efektyvumo įvertinimą; atlieka vaistų priežiūros esamomis vartojimo sąlygomis koordinavimą ir teikia patarimus dėl priemonių, reikalingų vaistų saugiam ir efektyviam vartojimui užtikrinti, ypač vertinant, koordinuojant įsipareigojimų dėl FB įgyvendinimą ir stebint tokį įgyvendinimą; koordinuoja tikrinimus, kaip laikomasi geros gamybos praktikos, geros laboratorinės praktikos ir geros klinikinės praktikos principų. Viena iš Agentūros pareigų – „atitinkamos informacijos skleidimas visuomenėje“.

Pagal reglamento 726/2004 2 dalies 3 skyriaus 22 straipsnį Agentūra glaudžiai bendradarbiauja su valstybių narių nacionalinėmis FB sistemomis, įkurtomis pagal direktyvos 2001/83 nurodymus, vystant FB sistemas, siekiant užtikrinti aukštą visuomenės sveikatos apsaugos visų vaistų atžvilgiu laipsnį, gauna visą reikalingą informaciją apie įtariamą NR, sukeliama vaistų, kuriems ES yra išdavusi leidimus pagal centralizuotą registravimo procedūrą. Prireikus Žmonėms skirtų vaistų komitetas gali suformuluoti išvadas dėl priemonių, reikalingų tokių vaistų saugiam ir efektyviam vartojimui užtikrinti.

Agentūra reglamento 726/2004 27 straipsniu taip pat įpareigojama bendradarbiauti su Pasauline sveikatos organizacija tarptautinio FB klausimais (jau preambulėje pabrėžiant, kad yra svarbu efektyviai dalyvauti tarptautiniame moksliniame dialoge) ir imtis reikalingų veiksmų skubiai pateikti Pasaulinei sveikatos organizacijai atitinkamą ir pakankamą informaciją apie ES priimtas priemones, kurios gali turėti įtakos žmonių sveikatos apsaugai trečiosiose šalyse, o šios informacijos kopiją siųsti Komisijai ir valstybėms narėms. Analizuojant šią teisės normą, pastebimi keli aspektai: pirma, pripažįstama, kad Europos Sąjunga ir jos sveikatos (tame tarpe ir FB) sistema nėra ir negali būti izoliuota ir daro įtaką trečiųjų šalių žmonių sveikatos apsaugai; antra, ES, priėmusi priemones, kurios gali turėti įtakos trečiųjų šalių žmonių sveikatos apsaugai, privalo bendradarbiauti su Pasauline sveikatos organizacija ir suteikti jai informaciją; bei trečia, informacija turi būti „atitinkama ir pakankama“. Nenumatoma galimybė Pasaulinei sveikatos organizacijai kreiptis su prašymu gauti daugiau arba visą informaciją, susijusią su ES priimtomis priemonėmis, kurios įtakoja žmonių sveikatos apsaugą trečiosiose šalyse. Taigi, Agentūrai paliekama plati diskrecija spręsti, kokią informaciją reikėtų atskleisti, o kokios ne. Reglamente 1235/2010 praplečiamas dalyvavimas tarptautiniame moksliniame dialoge. Paliekant reglamente 726/2004 buvusią minėtą normą, reikalaujančią skubiai pateikti Pasaulinei sveikatos organizacijai atitinkamą ir pakankamą informaciją apie ES priimtas priemones, kurios gali turėti įtakos visuomenės sveikatos apsaugai trečiosiose šalyse, 28c straipsnyje pridedamas

reikalavimas Agentūrai skubiai perduoti Pasaulinei sveikatos organizacijai pranešimus apie visas ES pasireiškusias įtariamąs NR – taigi, Pasaulinė sveikatos organizacija bus ne tik informuojama apie atliktus veiksmus, kurie galimai keičia trečiųjų šalių visuomenės sveikatos apsaugą (tokios informacijos pateikimą galima vertinti ir siekimo apsaugoti nuo galimai kilsiančių pasekmių, įtakojus trečiųjų šalių sveikatos sistemas, aspektu. Jei ES, neinformavus Pasaulinės sveikatos organizacijos, būtų priimti sprendimai, kurie sukeltų kokiu nors aspektu nepriimtinas trečiosioms šalims pasekmes, galėtų kilti grėsmė tarptautiniam moksliniam bendradarbiavimui), bet ir einama informacijos apie pastebėtas NR pasidalijimo su trečiosiomis šalimis linkme. Šiuo atveju imperatyviai nurodoma, kad Agentūra „skubiai“ perduoda informaciją „apie visas ES įvykusias“ NR, taigi nepaliekama Agentūrai diskrecijos spręsti, kokią dalį minėtos informacijos perduoti. Keitimasis informacija apie pasireiškusias NR ne tik ES viduje, bet ir su trečiosiomis šalimis, manytina, pagreitins su vaistais susijusių problemų (neveiksmingumo, toksiškumo, netikėtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo ir kt.) aptikimą bei suteiks skubaus reagavimo į šias problemas galimybę. Agentūra pagal 28c straipsnį taip pat įgalinama bendradarbiauti ir keistis informacija Europos narkotikų ir narkomanijos stebėsenos centru, kas turėtų pagerinti piktnaudžiavimo vaistais nustatymo atvejų ir reagavimo į juos kontrolę.

Analizuojant Direktyvą 2010/84, pastebimas siekis įnešti daugiau skaidrumo į FB sistemą: direktyvos 2001/83 123 straipsnyje buvo įvardinta Komisijos pareiga kasmet viešai paskelbti ES uždraustų vaistų sąrašą, o direktyvoje 2010/84 minėtas straipsnis pataisomas, įvedant reikalavimą Agentūrai viešai kasmet skelbti ne tik uždraustų vaistų, bet ir vaistų, dėl kurių buvo atsisakyta išduoti leidimą prekiauti, jis buvo atšauktas ar sustabdytas, arba kurie buvo pašalinti iš rinkos, sąrašą. Manytina, kad ši informacija padės susidaryti nuomonę apie vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtoją (toliau – RTT) ir jo tiekiamus vaistus – iki šiol atvejai, kai potencialus RTT kreipėsi dėl leidimo išdavimo vaistui, kuriam dėl kurių nors reikalavimų neišpildymo nebuvo išduotas leidimas pateikti į rinką, nebuvo žinomi sveikatos priežiūros specialistams bei visuomenei, o direktyva 2010/84 suteiks šią galimybę; taip pat vienoje vietoje pateikta informacija apie konkretaus RTT vaistus, leidimai prekiauti kuriais buvo sustabdyti, atšaukti ar panaikinti, leis vartotojams susidaryti aiškesnę įspūdį.

FB požiūriu svarbus kaip Agentūros dalis direktyvos 2001/83 121 straipsniu įsteigtas Žmonėms skirtų vaistų komitetas. Jis yra atsakingas už Agentūros išvados rengimą bet kokiu moksliniu klausimu, susijusiu su žmonėms skirtų vaistinių preparatų įvertinimu, taip pat su paraiškos dokumentų, pateiktų pagal centralizuotą tvarką, priimtinumu, leidimo pateikti žmonėms skirtą vaistą į rinką išdavimu, keitimu, sustabdymu ar panaikinimu.

Reglamentu 1235/2010 kaip viena iš Agentūros sudedamųjų dalių įkuriamas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (toliau – FBRVK), kuris, anot 61a straipsnio, sudarytas iš valstybių narių paskirtų atstovų, turinčių vaistų saugumo srities kompetenciją, įskaitant rizikos nustatymo, vertinimo, mažinimo ir informacijos teikimo apie riziką, poregistracinių saugumo tyrimų projektų kūrimo ir FB audito atlikimo kompetenciją, ir Komisijos paskirtų narių, kurie yra nepriklausomi moksliniai ekspertai, arba sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų atstovai. Pagal reglamento 1235/2010 56 straipsnį, FBRVK yra atsakingas už rekomendacijų teikimą Žmonėms skirtų vaistų komitetui ir koordinavimo grupei visais žmonėms skirtų vaistų FB veiklos klausimais, taip pat už rizikos valdymo sistemų efektyvumo stebėseną. Žmonėms skirtų vaistų komitetas, atlikdamas FB užduotis, privalo vadovautis FBRVK moksliniu vertinimu ir rekomendacijomis. Reglamento 1235/2010 28 straipsnyje išdėstyta svarbi FBRVK funkcija – dalyvauti periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (toliau – PASP) vertinimo procese. Pagal minėtą straipsnį, PASP vertinimą atlieka pranešėjas, kurį skiria FBRVK, glaudžiai bendradarbiaudamas su pranešėju, kurį skiria Žmonėms skirtų vaistų komitetas arba atitinkamus vaistus įregistravusi valstybė narė. Pranešėjo parengta įvertinimo ataskaita siunčiama Agentūrai ir FBRVK nariams, o Agentūra persiunčia RTT. FBRVK kitame posėdyje patvirtina įvertinimo ataskaitą su tolesniais pakeitimais ar be jų ir parengia rekomendaciją, ar reikalinga imtis reguliavimo veiksmų, susijusių su leidimu prekiauti – tokiu atveju ataskaitą persvarsto ir nuomonę dėl atitinkamo leidimo prekiauti palikimo galioti, pataisų, sustabdymo ar atšaukimo priima Žmonėms skirtų vaistų komitetas. Ši Žmonėms skirtų vaistų komiteto nuomonė gali skirtis nuo FBRVK rekomendacijos, tokiu atveju Žmonėms skirtų vaistų komitetas prie savo nuomonės turi pridėti paaiškinimą, jame nurodant mokslinius šio skirtingo požiūrio pagrindus. Pagal tą patį straipsnį, jeigu nuomonė siūlo imtis reguliavimo veiksmų, susijusių su leidimu prekiauti, sprendimą pakeisti leidimo prekiauti sąlygas, sustabdyti ar atšaukti jį priima Komisija. Vis dėlto, reglamento 1235/2010 preambulėje nurodyta, kad, „siekiant saugumo vertinimų nuoseklumo ir tęstinumo“, galutinai atsakingais už nuomonės dėl vaistų naudos ir rizikos santykio vertinimo rengimą turėtų išlikti Žmonėms skirtų vaistų komitetas ir leidimą prekiauti išduodančios kompetetingos institucijos. Mokslininkų S.Garattini ir V.Bortele teigimu, faktas, kad tas pats Žmonėms skirtų vaistų komitetas patvirtino leidimą prekiauti vaistu, gali nesąmoningai versti jį palaikyti savo anksčiau atliktu tyrimu pagrįstą sprendimą.<sup>144</sup> Kadangi sprendimas išleisti vaistą į rinką daugiausia remiasi vaisto efektyvumo nustatymu mažoje tiriamųjų pacientų grupėje, o poregistraciniai vaistinio preparato tyrimai atskleidžia patikimesnius vaisto saugumo duomenis, gautus iš žymiai didesnio kiekio pacientų,

---

<sup>144</sup> Garattini, S.; Bortele, V. Anything New in EU Pharmacovigilance? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011, 67(11):1199-1200.

potencialaus interesų konflikto galima būtų išvengti tik minėtų dviejų tyrimų įvertinimus kaip skirtingas funkcijas priskyrus dviem nepriklausomiems subjektams.<sup>145</sup> Pritartina ir minėtų autorių nuomonei dėl Agentūros nepriklausomumo: reglamento 1235/2010 preambulės 13 dalyje nurodoma, kad, „siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, Agentūros FB veikla turėtų būti tinkamai finansuojama“, Agentūrai (kontroliuojant Valdančiajai tarybai) renkant rinkliavas iš RTT. Preambulės 14 dalyje pažymima, kad pranešėjams, atliekantiems ES farmakologinio budrumo procedūrų, PASP, poregistracinių saugumo tyrimų protokolų ir rizikos valdymo sistemų vertinimą, atlyginimas yra mokamas per Agentūrą. Turint omenyje faktą, kad farmacijos kompanijos finansuos Agentūrą, o Agentūra savo ruožtu finansuos pranešėjus, kurie vertins farmacijos kompanijų produktus, gali kilti sunkumų įvykdant reglamente 1235/2010 iškeltą tikslą „garantuoti Agentūros nepriklausomumą“. Tiesioginiai finansiniai santykiai su farmacinėmis kompanijomis gali sumenkinti Agentūros nepriklausomumo įspūdį visuomenės akyse.<sup>146</sup> Pastebėtina, kad galimas „lenktyniavimas“ dėl finansavimo iš farmacinių kompanijų tarp Agentūros, kuri operuoja centralizuota procedūra, ir nacionalinių kompetetingų institucijų, registruojančių vaistus decentralizuotos procedūros būdu.<sup>147</sup> Siūloma, kad bet kokia Agentūros priklausomybė nuo farmacijos pramonės būtų vengtina; Komisija ar kita ES institucija turėtų rinkti rinkliavas iš farmacijos kompanijų ir skirti finansavimą Agentūrai.<sup>148</sup>

Dar vienas įpareigojimas Agentūrai nurodomas reglamento 1235/2010 26 straipsnyje – bendradarbiaujant su valstybėmis narėmis ir Komisija, sukurti ir prižiūrėti Europos vaistų interneto svetainę, kuri bus skirta informacijai apie leidžiamus prekiauti ES vaistus skleisti: apie komitetų ir koordinavimo grupės narius bei posėdžius; centralizuotai registruotų vaistų rizikos valdymo planų santraukas; vaistų, kurie turi būti papildomai stebimi, sąrašą; PST protokolus ir viešas rezultatų reziumė; vietų, kuriose saugomos vaistų FB sistemos pagrindinės bylos, sąrašą; informaciją, kaip nacionalinėms kompetentingoms institucijoms pranešti apie įtariamą NR, pacientų bei sveikatos priežiūros specialistų pranešimų standartines formas, taip pat nuorodas į nacionalines interneto svetaines ir kitą informaciją – nurodomas nebaigtinis sąrašas, Agentūra gali nuožiūra skelbti daugiau informacijos.

Su centralizuotai registruotų vaistų FB susijusios pareigos Agentūrai nurodomos ir reglamento 1235/2010 28a straipsnyje: stebėti rizikos valdymo planuose numatytų rizikos mažinimo priemonių ir sąlygų įgyvendinimo rezultatus, vertinti rizikos valdymo sistemos

---

<sup>145</sup> Garattini, S.; Bertele, V., *supra* note 144.

<sup>146</sup> *Ibid.*

<sup>147</sup> European Observatory on Health Care Systems Series, edited by Mossialos, E.; Mrazek, M.; Walley, T., *supra* note 40.

<sup>148</sup> *Ibid.*

atnaujinimus, taip pat stebėti Eudravigilance duomenų bazės duomenis siekiant nustatyti, ar yra naujų ar pakitusių rizikų ir ar tos rizikos daro poveikį vaisto naudos ir rizikos santykiui; esant naujų ar pakitusių rizikų ar pakitus naudos ir rizikos santykiui, Agentūra keičiasi informacija su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir RTT. FBRVK tuo pačiu straipsniu priskiriama pareiga atlikti pirminę analizę ir nustatyti naujų ar pakitusių rizikų ar pasikeitusio naudos ir rizikos santykio signalų prioritetinę eilę, vertinti minėtus signalus ir tartis dėl tolesnių su leidimu prekiauti susijusių veiksmų.

Reglamente 1235/2010 numatytos ir Agentūros kontrolės priemonės: Agentūra įpareigojama reguliariai atlikti jai priskiriamų FB pareigų vykdymo nepriklausomą auditą, rezultatus kas dveji metai pateikiant Valdančiajai tarybai. Audito rezultatų ataskaitą Komisija 29 straipsnio įpareigojama paskelbti viešai.

Reglamento 1235/2010 preambulėje nurodoma, kad tam tikriems vaistams (kurių sudėtyje yra nauja veiklioji medžiaga, taip pat biologiniai vaistai, kuriais prekiauti leista po 2011 m. sausio 1 d.) taikomi ypatingi FB reikalavimai – papildoma stebėseną. Šių vaistų sąrašą, remiantis 23 straipsniu, sudaro Agentūra, bendradarbiaudama su valstybėmis narėmis. Į šį sąrašą, Komisijai paprašius, po konsultacijos su FBRVK, gali būti įtraukti vaistai, kuriems išduodant leidimą prekiauti buvo nustatytos kokios nors sąlygos ir apribojimai, atsižvelgiant į saugų ir efektyvų vartojimą; nacionalinei kompetetingai institucijai po konsultacijos su FBRVK paprašius – vaistai, kurių leidimai prekiauti išduoti savitarpio pripažinimo ar decentralizuotos procedūros būdu, nustatant jiems papildomas sąlygas ar įpareigojimus, susijusius su vaisto saugumu. Sąrašas skelbiamas viešai, pateikiant elektroninę nuorodą į informaciją apie vaistą ir į rizikos valdymo plano santrauką. Vaistų, įtrauktų į šį sąrašą, vaisto charakteristikų santraukoje ir informaciniame lapelyje įrašomas sakiny: „Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną“ ir standartinis paaiškinamasis sakiny.

**Komisija** pagal direktyvos 2001/83 9 dalies 106 straipsnį bei reglamento 726/2004 2 dalies 3 skyriaus 26 straipsnį yra įpareigojama, konsultuodamasi su Agentūra, valstybėmis narėmis bei suinteresuotomis šalimis, parengti rekomendacijas, kaip rinkti, tikrinti ir pateikti pranešimus apie nepageidaujamas reakcijas, įskaitant techninius reikalavimus elektroniniam duomenų apsikeitimui, kad būtų palengvintas keitimasis su farmakologiniu budrumu susijusia informacija Europos Sąjungoje; taip pat išleisti informacinę medžiagą apie tarptautiniu mastu patvirtintą medicininę terminologiją. Šios rekomendacijos yra išleistos „Vaistų reglamentavimo Europos Bendrijoje taisyklių“ 9A tome (Volume 9A)<sup>149</sup> ir jose atsižvelgta į tarptautinio masto suderinimo darbus, nuveiktus farmakologinio budrumo srityje. 9A gairės susideda iš keturių

---

<sup>149</sup> *Supra* note 132.



dalių: gairių, liečiančių rinkodaros teisės turėtojus; gairių, liečiančių kompetentingas institucijas ir Agentūrą; gairių dėl elektroninio apsikeitimo su FB susijusia informacija ES bei gairių, susijusių su pranešimais.

Direktyvoje 2010/84 Komisija įpareigojama patvirtinti minimalius kokybės sistemos, skirtos nacionalinių kompetetingų institucijų ir rinkodaros teisės turėtojo FB veiklai vykdyti, reikalavimus, taip pat elektroninių pranešimų apie įtariamą NR perdavimo formą ir turinį.

### **2.2.2. Valstybių narių pareigų farmakologinio budrumo srityje reglamentavimas**

Direktyvos 2010/84 preambulės 4 dalyje nurodoma, kad esminis vaistų reguliavimo tikslas yra „saugoti visuomenės sveikatą“, tačiau kaip vienas iš naujo reglamentavimo tikslų įvardijamas dabartinių FB reglamentuojančių nuostatų sugriežtinimas ir racionalizavimas, siekiant išvengti laisvam vaistų judėjimui trukdančių kliūčių, kurios susidaro valstybėms narėms išskaidytai sprendžiant vaistų saugumo problemas. Minėta nuostata sudaro įspūdį, kad vaistai ES traktuojami kaip plataus vartojimo prekės. Preambulės 32 dalyje pažymima, kad laikantis ES sutarties 5 straipsnyje nustatyto subsidiarumo principo, į ES rinką tiekiamų vaistų vaistų saugumo gerinimo tikslo geriau siekti ES lygmeniu, kadangi dėl priemonių masto šio tikslo valstybės narės negali deramai pasiekti savarankiškai – toks yra visos FB sistemos, o kartu ir valstybių narių pareigų FB srityje, reglamentavimo tikslas. Esminė valstybių narių pareiga – turėti nacionalinę FB sistemą bei dalyvauti ES farmakologinio budrumo veikloje. 102 direktyvos 2001/83 straipsnyje nurodoma FB paskirtis – tai yra sistema, skirta informacijos, reikalingos vaistų priežiūrai, ypač žmonėms pasireiškusių NR, rinkimui, ypač atkreipiant dėmesį į NR, pasireiškusias žmonėms tinkamai vartojant vaistą, bet atkreipiant dėmesį ir į neteisingo vartojimo bei perdozavimo atvejus, bei šios informacijos moksliniam įvertinimui, naudojama, siekiant užtikrinti tinkamų ir suderintų reguliuojamo pobūdžio sprendimų priėmimą dėl vaistų, kuriais leista prekiauti ES. Direktyvos 2010/84 28(d) straipsnyje pateikiamas pakeistas FB sistemos terminas, patikslinantis, kad tai yra sistema, kurią naudoja RTT ir valstybės narės, kad galėtų įvykdyti direktyvos 2001/83 9 dalyje „Farmakologinis budrumas“ išvardytas užduotis ir pareigas, sukurta stebėti vaistų, kuriais leista prekiauti, saugumą ir pastebėti visus jų naudos ir rizikos santykio pokyčius. Taigi, terminas sukonkretinamas ir pagal naująjį reglamentavimą reikalauja ne tik „informacijos rinkimo ir įvertinimo“, bet kelia griežtesnę bei ambicingesnę uždavinį „stebėti vaistų saugumą“ ir fiksuoti „*visus* vaistų naudos ir rizikos santykio pokyčius“.

Kad šalyje narėje funkcionuotų FB sistema, į ją turi būti įtraukti visi subjektai. Su tuo susijusi kita valstybių narių pareiga: direktyvos 2001/83 9 dalies 101 straipsnyje nurodoma, kad

valstybės narės privalo imtis visų tinkamų priemonių, skatindamos gydytojus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus pranešti kompetentingoms institucijoms apie įtariamą NR; pabrėžiama, kad valstybės narės gali įvesti papildomus, specifinius (nenurodytus šioje direktyvoje) reikalavimus sunkių ar netikėtų NR pranešimams. Reglamento 726/2004 22 straipsnis įpareigoja dar ir skatinti pacientus siųsti informaciją apie bet kurią NR sveikatos apsaugos specialistams. Direktyva 2010/84 suteikia teisę pacientams tiesiogiai dalyvauti FB sistemoje. Apie tai plačiau bus nagrinėjama kitame poskyryje. Pagal direktyvą 2001/83 ir reglamentą 726/2004 valstybė narė privalo užtikrinti, kad visa gauta svarbi informacija apie įtariamą NR, taip pat apie nustatytus naujus pavojus ar pasikeitusius pavojus arba kai nustatomi naudos ir rizikos santykio pokyčiai patektų Agentūros žinion; įtariamų sunkių NR, pasireiškusių šalies narės teritorijoje, atveju – ne ilgiau kaip per 15 dienų nuo užfiksavimo apie jas pranešti RTT taip pat įkelti į Agentūros sukurtą duomenų bazę (Eudravigilance), iš kur minėti pranešimai bus nedelsiant prieinami Agentūrai bei kitoms valstybėms narėms. Pagal naująjį reglamentavimą gautus pranešimus apie pasireiškusias NR valstybei narei pakaks suvesti į Eudravigilance duomenų bazę, papildomai neinformuojant RTT, kadangi pastarasis turi prieigą prie jos. Labai svarbu RTT, kompetentingoms nacionalinėms institucijoms, šalims narėms ir Agentūrai nuolat keistis nauja aktualia informacija, kad visi FB sistemoje dalyvaujantys subjektai prisiimtų jiems priklausančias pareigas bei atsakomybę, taip pat kad būtų išvengta pranešimų dubliavimo, užtikrintas konfidencialumas bei sistemos ir duomenų kokybė.<sup>150</sup>

Direktyvos 2010/84 107(h) straipsnyje valstybės narės kompetetinga institucija įpareigojama, bendradarbiaujant su Agentūra, stebėti RTT sukurtuose rizikos valdymo planuose numatytų rizikos mažinimo priemonių įgyvendinimo rezultatus, vertinti rizikos valdymo sistemos atnaujinimus, stebėti Eudravigilance duomenų bazės duomenis ir nustatyti, ar yra naujų pavojų arba ar pavojai pakito, ir ar tie pavojai daro poveikį vaisto naudos ir rizikos santykiui.

Direktyvos 2001/83 104(9) straipsnyje nurodoma kompetetingų valstybių narių institucijų pareiga imtis reikiamų priemonių užtikrinimui, kad nevykdančiam savo pareigų RTT būtų skirtos efektyvios, proporcingos, atgrasančios sankcijos.

Direktyvos 2010/84 101(2) straipsnyje įvedama nauja pareiga valstybėms narėms – reguliariai atlikti savo FB sistemų auditą ir pranešinėti Komisijai jo rezultatus kas dvejus metus. Manytina, kad privalomas audito atlikimas ir jo duomenų pranešimas Komisijai padės pačioms valstybėms narėms tiksliau bei objektyviau įvertinti savo FB sistemą, kartu galėtų paskatinti valstybes nares užtikrinti efektyvesnę FB sistemą, nustatant tinkamas priemones pranešėjimui apie NR paskatinimui. Vis dėlto pažymėtina, kad teisės akte nenurodoma, ko valstybės narės

---

<sup>150</sup> *Supra* note 132.

turėtų imtis audito metu nustatytos nepakankamą FB sistemos efektyvumą, o tai mažina minėtos normos veiksmingumą.

Direktyvos 2010/84 102(d) straipsnyje nustatoma pareiga valstybėms narėms pateikti visuomenei svarbią informaciją FB klausimais, susijusiais su vaisto vartojimu, skelbiant tam sukurtoje ir prižiūrimoje nacionalinėje interneto svetainėje ir, prireikus, kitomis viešai prieinamomis priemonėmis. 106 straipsnis patikslina, kad nacionalinėje interneto svetainėje šalia būtinos informacijos – vaistų charakteristikų santraukų ir informacinių lapelių, vaistų rizikos valdymo planų santraukų, viešų įvertinimo ataskaitų, NR, pasireiškusių jos teritorijoje, sąrašo ir kitos, pateikiama informacija apie įvairius būdus, kuriais sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai nacionalinėms kompetetingoms institucijoms gali pateikti pranešimus apie įtariamą NR. Minėtos nuostatos rodo naujojo reglamentavimo siekius užtikrinti FB sistemos skaidrumą, suteikiant informaciją visuomenei bei gauti kuo daugiau pranešimų iš FB subjektų.

Direktyvos 2010/84 9 dalyje „Farmakologinis budrumas“ įterpiamas 4 skirsnis „Skubi Europos Sąjungos procedūra“ (toliau – skubi ES procedūra). Šią procedūrą, manant, kad įvertinus FB veiklos duomenis reikia imtis skubių veiksmų, gali inicijuoti valstybė narė arba Komisija, pranešdama kitoms valstybėms narėms, Agentūrai (pastarajai pateikiant visą jos turimą atitinkamą mokslinę informaciją ir visus savo atliktus įvertinimus) ir Komisijai, jei inicijuoja valstybė narė. Minėto skirsnio 107i straipsnis nurodo atvejus, kada inicijuojama skubi ES procedūra: a) kai nusprendžiama sustabdyti arba atšaukti leidimą prekiauti, b) kai nusprendžiama uždrausti tiekti vaistą, c) kai nusprendžiama atsisakyti pratęsti leidimą prekiauti, d) kai RTT praneša, kad dėl saugumo sustabdė vaisto patekimą į rinką arba ėmėsi veiksmų panaikinti leidimą prekiauti arba ketina tai padaryti, e) kai nusprendžiama, kad būtina nauja kontraindikacija, rekomenduojamos dozės sumažinimas arba indikacijų apribojimas. Tame pačiame straipsnyje nurodoma, kad Agentūra pagal gautus duomenis įvertina, ar saugumo problema susijusi su daugiau vaistų, nei nurodyta informacijoje, ir ar ji būdinga visiems to veikimo diapazono ar terapinės klasės vaistams – tokiu atveju atitinkamai išplečiama procedūros taikymo sritis. Jei leidimas prekiauti atitinkamu vaistu išduotas tik vienoje valstybėje narėje, pati valstybė narė ir sprendžia saugumo problemą. Jei leidimas prekiauti išduotas keliose valstybėse narėse, saugumo problema toliau sprendžiama ES lygiu, tačiau valstybė narė gali savo teritorijoje sustabdyti leidimą prekiauti ir uždrausti vartoti atitinkamą vaistą savo teritorijoje iki tol, kol bus priimtas galutinis sprendimas, jei mano esant reikalą imtis skubių veiksmų visuomenės sveikatai apsaugoti. Skubi ES procedūra atliekama viešai – pagal 107j straipsnį, Agentūra apie procedūros inicijavimą skelbia Europos vaistų interneto svetainėje, tuo pat metu valstybės narės gali viešai paskelbti apie iniciavimą nacionalinėse vaistų interneto svetainėse.

Taigi, valstybės narės pačios nusprendžia, ar skelbti viešai šią informaciją, ar pakanka, kad ją žino RTT, valstybė narė, Komisija bei Agentūra. Manytina, kad ši informacija labai svarbi asmenims, vartojantiems šį vaistą, bei gydytojams, skiriantiems atitinkamą vaistą pacientams, tad nacionaliniuose teisės aktuose reikėtų imperatyviai nurodyti skelbti reikiamą informaciją visuomenei. Tuo labiau, kad skelbiant nurodomas ne tik vaistas ar veikliosios medžiagos, bet ir informacija apie RTT, taip pat informuojama, kad sveikatos priežiūros specialistai ir visuomenė turi teisę teikti Agentūrai su procedūra susijusią informaciją, paaiškinant, kaip tokią informaciją galima teikti (107j straipsnis). Informacijos paskelbimas nacionalinėje vaistų interneto svetainėje padidintų atsako iš minėtų subjektų mastą.

Nagrinėjamuosiuose teisės aktuose nurodomos ir valstybių narių teisės. Pagal direktyvos 2001/83 107 straipsnį, jei įvertinus FB duomenis, valstybė narė mano, kad reikėtų laikinai sustabdyti, pakeisti ar panaikinti leidimą prekiauti vaistu, ji apie tai praneša Agentūrai, kitoms valstybėms narėms ir RTT, su tikslu gauti nuolatinio komiteto nuomonę šiuo atveju. Esant skubiam atvejui, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, valstybė narė gali laikinai sustabdyti leidimo prekiauti vaistu galiojimą, su sąlyga, kad Agentūra, Komisija ir kitos valstybės narės bus informuotos ne vėliau kaip kitą darbo dieną. Sąvoka „skubus atvejis“ nėra paaiškinta, kiekviena valstybė narė yra laisva nuspręsti, koks atvejis yra pakankamai skubus, kad reikėtų sustabdyti leidimo galiojimą, o kokių atveju tiesiog informuoti ir laukti nuolatinio komiteto nuomonės. Skirtingai nuo minėto atvejo, kai valstybė narė *gali* sustabdyti leidimo galiojimą, direktyvos 2001/83 116 ir 117 straipsniuose nurodoma, kada valstybių narių kompetetingos institucijos *privalo* laikinai sustabdyti ar visai panaikinti leidimą prekiauti vaistu. Tai atlikti reikia, jei įrodoma, kad: 1) tinkamomis vartojimo sąlygomis tie vaistai kenkia sveikatai („harmful“), 2) arba nepakankamas jų terapinis efektyvumas, 3) arba yra neigiamas naudos ir rizikos santykis tinkamai vartojant vaistą, 4) arba jų kokybinė ir kiekybinė sudėtis ne tokia, kokia nurodyta. Taigi, vertindamos turimus FB duomenis, valstybės narės gali taikyti sankcijas. Analizuojant pirmąjį punktą, pažymėtina, kad nėra apibrėžta, kas tai yra „kenksmingas poveikis“ („harmful“); nėra vaisto, kuris neturėtų kokio nors kenksmingo poveikio sveikatai, o vaisto tinkamumas rinkai apibrėžiamas per naudos ir rizikos santykį, tad šalims narėms paliekama plati diskrecija nuspręsti, ar vaisto poveikis yra tiek kenksmingas, kad jo leidimą prekiauti reikėtų sustabdyti ar panaikinti. Direktyvoje 2010/84 minėta norma iš dalies pakeičiama: sustabdyti, pakeisti ar atšaukti leidimą prekiauti reikia, jei įrodoma, kad „produktas yra kenksmingas ar jo gydymasis poveikis nepakankamas, arba kad naudos ir rizikos santykis nėra palankus, arba kad jo kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra ne tokia, kokia nurodyta“. Taigi, nelieka žodžių „tinkamomis vartojimo sąlygomis“, tuo žymiai išplečiant leidimo atšaukimo,

sustabdymo ar pakeitimo galimybes: vaistas negali likti rinkoje esamomis sąlygomis, jei jis yra kenksmingas ne tik tinkamai vartojant, bet ir neteisingai vartojant – esant gydymo klaidoms, piktnaudžiaujant vaistu ir panašiai. Atitinkamai ir naudos ir rizikos santykio atžvilgiu: santykis turi būti tinkamas ne tik teisingai vartojant vaistą, bet ir vartojant ne pagal nurodymus. Naudos ir rizikos santykis turi būti nebe „teigiamas“ (positive), kaip direktyvoje 2001/83, o „tinkamas“, „palankus“ (favourable) – vėlgi, tuo išplečiant galimybes taikyti pakeitimus leidimui prekiauti – teigiamas santykis reiškia, kad nauda turi kad ir šiek tiek viršyti potencialią riziką, o esant reikalavimui, kad santykis turi būti tinkamas, keliami jau gerokai aukštesni reikalavimai, paliekant kompetetingoms institucijoms nuspręsti, ar minėtas santykis yra tinkamas, palankus, ar ne (vartojama vertinamoji sąvoka, neapibrėžiant, kas tai yra „tinkamas“, „palankus“ santykis, kaip ir neapibrėžiama, kas tai yra „kenksmingas“ vaistas). Direktyvoje 2010/84 117 straipsnis papildomas 3 dalimi, leidžiančia valstybėms narėms uždraudus ar pašalinus iš rinkos vaistą, išimtiniais atvejais pereinamuoju laikotarpiu leisti teikti vaistą pacientams, kurie šiuo vaistu jau gydomi. Sąvoka „išimtinis atvejis“ nėra apibrėžta, taip pat nenustatyta pereinamojo laikotarpio trukmė – tai paliekama nuspręsti valstybės narės kompetetingai institucijai. Iš vienos pusės, ši išimtis palengvins vaisto išėmimą iš rinkos esant būtinybei, kadangi nebeliks kontrargumentų, kad jį išėmus nukentės dalis pacientų, kuriems gydymas tuo vaistu yra sėkmingas – galima bus laikinai tiekti išimamą vaistą šiems pacientams, kol bus pritaikytas gydymas kitais, rinkoje esančiais vaistais. Iš kitos pusės, gali būti nepagrįstai reikalaujama nenutraukti vaisto tiekimo grupei pacientų, nepagrįstai argumentuojant, kad tai yra „išimtinis atvejis“ ir tą daryti ilgą laiko tarpą, nes nėra nustatyta laiko limitas.

Dar viena poveikio priemonė, kurios gali imtis nacionalinė kompetetinga institucija, dėl priešasčių, susijusių su FB – leidimo prekiauti vaistu pratęsimas sutrumpintam laikotarpiui. Direktyvos 2001/83 24 straipsnyje nurodyta galimybė nacionalinei kompetetingai institucijai pratęsti leidimą prekiauti vaistu vienam papildomam penkerių metų laikotarpiui, o ne neribotam laikui, dėl pagrįstų priešasčių, susijusių su FB, direktyvoje 2010/84 patikslinama įterpiant sąvoką „įskaitant, kai atitinkamas vaistas vartotas nepakankamo pacientų skaičiaus“. Manytina, kad ši norma apima ir atvejus, kai vaisto FB sistema vykdoma neefektyviai – jei pranešimų apie pastebėtas įtariamas NR gauta labai mažai ar visai negauta, laikytina, kad vaistą vartojo labai mažas kiekis pacientų, o tai yra priežastis pratęsti leidimą trumpesniajam periodui. Šis pataisymas turėtų paskatinti RTT stengtis efektyviai vykdyti FB kiekvienam vaistui.

Direktyva 2010/84 įvedami pakeitimai, susiję su valstybės narės pareigomis, atliekant patikrinimus. Pagal 9 dalies „Priežiūra ir sankcijos“ 111 straipsnį, atlikdama tikrinimus (prireikus – ir neįspėjusi), ar laikomasi vaistams taikomų teisinių reikalavimų, nacionalinė

kompetentinga institucija privalės bendradarbiauti su Agentūra – dalintis informacija tiek apie planuojamus patikrinimus, tiek apie jau atliktus, tiek ir koordinuodamos tikrinimus trečiosiose šalyse. Įvedama prievolė tikrinti ne tik ar subjektas atitinka geros gamybos praktikos gaires, kaip nurodyta direktyvoje 2001/83, bet ir ar tikrinamas subjektas atitinka geros platinimo praktikos principus ir gaires, taip pat ar RTT tenkina direktyvos 9 dalyje „Farmakologinis budrumas“ nustatytus reikalavimus. Jei atlikus tikrinimą nustatoma, kad RTT neatitinka FB sistemos reikalavimų, kaip aprašyta FB sistemos pagrindinėje byloje, bei direktyvos devintojoje dalyje, atitinkamos valstybės narės kompetentinga institucija informuoja RTT apie trūkumus ir suteikia jam galimybę pateikti pastabas, tuo pačiu informuodama kitas valstybes nares, Agentūrą ir Komisiją, o prireikus taiko veiksmingas, proporcingas bei atgrasančias sankcijas. Minėti pakeitimai rodo naujojo reglamentavimo siekį sustiprinti nacionalinę FB sistemos kontrolę.

### **2.2.3. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo pareigų vykdant farmakologinį budrumą reglamentavimas**

Direktyvos 2001/83 preambulėje nurodoma, kad už į rinką pateikiamiems vaistams taikytiną FB yra atsakingas RTT. Direktyvos 2010/84 preambulėje nurodoma, kad būtina patikslinti RTT atsakomybę, įpareigojant atlikti nuolatinę jo tiekiamų vaistų stebėseną, pateikti visą turimą informaciją, įskaitant KT ar kitų tyrimų rezultatus, vaisto vartojimo nesilaikant leidimo prekiauti sąlygų atvejus, taip pat bet kokius pakeitimus, kurie gali turėti įtakos leidimui prekiauti, institucijoms ir užtikrinti, kad informacija apie vaistą būtų nuolat atnaujinama. Pagal direktyvos 2010/84 23 straipsnio 2 dalį, RTT privalo nedelsiant pranešti nacionalinei kompetetingai institucijai apie visus draudimus ar apribojimus, nustatytus kompetetingų institucijų bet kurios šalies, kurioje tas vaistas yra išleistas į rinką ir visą kitą informaciją, tokią kaip teigiami ir neigiami KT ar kitų tyrimų pagal visas indikacijas ir visose populiacijose rezultatai, neatitinkančio leidimo prekiauti sąlygų vaisto vartojimo duomenys, kuri galėtų turėti įtakos vaisto naudos ir rizikos santykio vertinimui. Pagal to paties straipsnio 4 dalį, nacionalinė kompetentinga institucija bet kuriuo metu gali pareikalauti, kad RTT atsiųstų duomenis, patvirtinančius, kad naudos ir rizikos santykis išlieka palankus. Taigi, pagal naująjį reglamentavimą RTT privalo suteikti institucijoms didesnę kiekį informacijos, nei pagal dabar galiojantį.

Su FB susiję reikalavimai RTT taikomi jau vaisto registracijos proceso metu: pagal direktyvos 2001/83 8 straipsnį, norėdamas užregistruoti vaistinį preparatą ES, potencialus RTT šalia kitų dokumentų turi pateikti FB ir tam tikrais atvejais rizikos valdymo sistemos, kuri bus

taikoma, išsamų aprašymą, taip pat įrodymus, kad turi kvalifikuotą asmenį, atsakingą už FB ir turi reikiamas priemones pranešinėjimui apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą poveikį, pasireiškiantį ES ar trečiojoje šalyje. Direktyvoje 2010/84 minėtas straipsnis pakeičiamas, nurodant, kad papildomai turi būti pateikiamas ir pareiškėjo pasirašytas pareiškimas, kad jis turi reikiamų priemonių, reikalingų direktyvos 9 dalyje „Farmakologinis budrumas“ išvardytoms užduotims ir pareigoms įvykdyti, taip pat rizikos valdymo sistemą apibūdinantis rizikos valdymo planas ir jo santrauka (nebe „tam tikrais atvejais“). Direktyvos 2001/83 9 dalies 103 straipsnis nurodo RTT žinioje esančio kvalifikuoto asmens pareigas. Šis asmuo atsakingas už įdiegimą bei tvarkymą sistemos, užtikrinančios informacijos apie NR, gautos kompanijos darbuotojų bei medicinos atstovų, rinkimą ir vertinimą, kad šia informacija būtų galima pasinaudoti bent vienoje ES institucijoje, taip pat už PASP rengimą sutinkamai su 9A gairėmis kompetetingoms institucijoms, šių institucijų pareikalautos bet kokios informacijos greitą bei išsamų pateikimą, įskaitant informaciją, reikalingą naudos ir rizikos santykio įvertinimui, taip pat informaciją apie konkrečių vaistų realizacijos mastą, jų išrašymų kiekį, informaciją, susijusią su PST. Atsakingas už FB kvalifikuotas asmuo RTT žinioje yra turimas nuolat, vienoje iš ES šalių. 9A gairėse paaiškinama, kad kvalifikuotas asmuo gali būti ne tik ES, bet taip pat ir Europos ekonominėje erdvėje (Islandija, Lichtenšteinas bei Norvegija), nes farmakologinio budrumo reglamentavimas neapsiriboja vien tik Europos Sąjunga.<sup>151</sup>

Direktyvos 2001/83 104 straipsnyje nurodoma RTT pareiga registruoti kiekvieną įtariamą NR, pasireiškusią ES ar trečiojoje šalyje. Pranešimus apie įtariamas sunkias NR, gautus iš sveikatos priežiūros specialisto, RTT privalo registruoti ir pranešti kompetetingai institucijai tos valstybės narės, kurioje ši reakcija pasireiškė, per ne ilgesnį kaip 15 dienų nuo atitinkamos informacijos gavimo periodą. Jei sunki ar netikėta NR pasireiškė trečiojoje šalyje – pranešti pagal 9A gairių reikalavimus, kad informacija būtų prieinama Agentūrai ir valstybių narių, kurių teritorijoje yra išduotas leidimas prekiauti vaistu, kompetetingoms institucijoms, ne vėliau kaip per 15 dienų. Minėtame straipsnyje taip pat nurodoma pareiga RTT registruoti ir pranešti visas kitas įtariamas sunkias NR, apie kurias, pagrįstai tikintis, jis turėjo žinoti ir kurios atitinka 9A gairėse išvardintus kriterijus. Tai rodo, kad RTT šalia NR, apie kurias gavo pranešimus iš sveikatos priežiūros specialistų, turi fiksuoti NR, pastebėtas PST metu, bei rastas mokslinėje literatūroje.<sup>152</sup> Direktyvos 2010/84 107 straipsnyje imperatyviai nurodoma RTT priimti „bet koku tinkamu būdu“, įskaitant elektroninę formą, gautus pranešimus apie įtariamas NR iš pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų. Informaciją apie visas įtariamas NR elektroniniu

---

<sup>151</sup> *Supra* note 132.

<sup>152</sup> Macfarlane, N. *et al.* Legal Basis – EU. In: Mann, R. D.; Andrews, E. B. *Pharmacovigilance, Second edition.* England: John Wiley and Sons Ltd, p.16

būdu RTT pateikia Eudravigilance duomenų bazei. Jei vaistas buvo registruotas abipusio pripažinimo procedūra, RTT turi užtikrinti, kad visos įtariamos sunkios NR, pasireiškusios ES, būtų praneštos tokiu būdu, kad būtų pasiekiamos valstybei narei, parengusiai vaistinio preparato farmacinių, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatų vertinimo protokolą, kurio pagrindu kitos savitarpio pripažinimo arba decentralizuotoje procedūroje dalyvaujančios valstybės priima sprendimą dėl to vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo<sup>153</sup> (referencinei valstybei) ar kompetingai institucijai, atstovaujančiai minėtą valstybę narę. Referencinė valstybė prisiima atsakomybę už gautų pranešimų apie įtariamas sunkias NR analizavimą bei reikalingų su tuo susijusių sprendimų priėmimą.

Pagal 104 direktyvos 2001/83 straipsnį, visi užregistruoti duomenys apie NR su moksliskai pagrįstu naudos ir rizikos santykio įvertinimu periodiškai arba nedelsiant, jei yra pareikalavimas, turi būti pateikiami kompetetingoms institucijoms kaip PASP ne rečiau kaip kas šešis mėnesius nuo leidimo išdavimo iki patekimo į rinką, nedelsiant pareikalavus arba kas šešis mėnesius per pirmuosius dvejus buvimo rinkoje metus ir kasmet per kitus dvejus metus, vėliau kas treji metai arba nedelsiant po pareikalavimo. Direktyvoje 2010/84 daugėja reikalavimų PASP, šie reikalavimai išdėstyti 9 dalies 3 skyriaus 2 skirsnyje „Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai“. Pagal minėto skirsnio 107b straipsnį, šalia vaisto naudos ir rizikos santykio mokslinio įvertinimo, visų vaistų, išskyrus generinius, homeopatinčius bei žolinius, PASP reikalaujama pateikti duomenų apie vaisto naudą ir keliamą riziką santrauką, visų tyrimų rezultatus ir jų galimo poveikio leidimui prekiauti vertinimą, visus duomenis apie parduodamą vaisto kiekį ir receptų skaičių, įvertinimą, kiek gyventojų vartoja vaistą (grindžiamą visais turimais duomenimis, įskaitant klinikinių tyrimų, naudojamų indikacijoms ir populiacijoms, kurioms neišduotas leidimas, duomenis). Taigi, kompetetingos institucijos (o Agentūra pagal 107b straipsnio 2 dalį leis su pateiktu PASP susipažinti nacionalinėms kompetetingoms institucijoms, FBRVK nariams, Žmonėms skirtų vaistų komitetui ir koordinavimo grupei) po direktyvos 2010/84 įsigaliojimo vertins ne tik RTT pateiktą vaisto naudos ir rizikos santykio įvertinimą, bet ir pirminius duomenis, kuriais remiantis minėtas santykis buvo įvertintas. Pagal 107f straipsnį, įvertinusios PASP, nacionalinės kompetetingos institucijos spręs, ar būtina imtis veiksmų dėl leidimo prekiauti atitinkamu vaistu ir leidimą prekiauti paliks galioti, pakeis, sustabdys arba atšauks. 107c straipsnis teigia, kad visų vaistų leidimuose prekiauti, išduotuose po 2012 m. liepos 21 d., bus nustatytas PASP teikimo dažnumas ir datos kaip leidimo prekiauti sąlyga. Taigi, naujasis reglamentavimas sugriežtina reikalavimus PASP, kas suteiks

---

<sup>153</sup> *Supra* note 48.



kompetentingoms institucijoms daugiau duomenų, kuriais remiantis reikės priimti sprendimą dėl leidimo prekiauti atitinkamu vaistu.

104 direktyvos 2001/83 straipsnyje nurodoma, kad RTT negali pranešti informacijos, susijusios su FB, visuomenei, prieš tai ar tuo pačiu metu neinformuojant kompetetingų institucijų. Taip pat pažymima, kad minėta informacija turi būti objektyvi ir neklaidinanti. Taigi, RTT gali savo nuožiūra atrinkti ir paskelbti visuomenei informaciją tik su kompetentingos institucijos žinia, tačiau iš kitos pusės, užtenka kompetentingą instituciją informuoti tuo pačiu metu skelbiant, taip pat nenurodoma, kad kompetentinga institucija galėtų uždrausti skelbti informaciją visuomenei. Tačiau informuojant, kompetentinga institucija turi galimybę paskelbti papildomą pareiškimą visuomenei, jei mano, kad paskelbta informacija nėra objektyvi arba yra klaidinanti. Direktyvos 2010/84 106a straipsnyje minėta norma šiek tiek pakeičiama, nurodant, kad tuo pačiu metu arba prieš paskelbimą reikia pranešti dar ir Agentūrai bei Komisijai. Manytina, kad toks įpareigojimas sulaikys RTT nuo informacijos (tuo pačiu ir subjektyviai parinktos) skelbimo. Reikia pažymėti, kad direktyvose nėra teisės normos, kuri įpareigotų RTT skelbti kokią nors su FB susijusią informaciją – ši teisė ir pareiga priskiriama Agentūrai, Komisijai bei nacionalinei kompetetingai institucijai.

Direktyvoje 2001/83 103 straipsnyje nurodyta RTT žinioje turimo kvalifikuoto asmens pareiga sukurti bei tvarkyti FB sistemą direktyvoje 2010/84 yra tikslinama: įdiegta turėtų būti vieno ar kelių jo leidžiamų prekiauti vaistų stebėsenai ir priežiūrai FB sistema. Pagal direktyvos 2010/84 104 straipsnį, naudodamasis FB sistema, RTT visą informaciją turi vertinti moksliskai, kad nustatytų, ar yra naujų pavojų arba pavojai pakito ir ar pakito vaistų naudos ir rizikos santykis, svarsto rizikos mažinimo ir prevencijos galimybes ir prireikus imasi atitinkamų priemonių. Direktyvos 2010/84 104 straipsnyje įvedamas naujas reikalavimas RTT – reguliariai atlikti savo FB sistemos auditą, rezultatus ir pastabas registruojant pagrindinėje byloje, o esant reikalui – užtikrinti, kad būtų parengtas ir įgyvendintas korekcinis veiksmų planas. Dar vienas naujas reikalavimas direktyvoje 2010/84 – turėti FB sistemos, skirtos vienam ar keliems vaistams, kuriais leista prekiauti, aprašą – pagrindinę bylą (1straipsnio 28e dalis), kurioje bus registruojami vaistų stebėsenos ir priežiūros duomenys; ši byla privalo būti nuolat prieinama kompetetingų institucijų tikrinimams. Jau teikiant paraišką leidimo prekiauti vaistu gavimui FB sistemos apraše turi būti nuoroda į vietą, kur yra saugoma atitinkamo vaisto FB sistemos pagrindinė byla, nurodoma direktyvos 2010/84 preambulėje. Komisija 108(a) straipsniu

įpareigojama patvirtinti FB sistemos pagrindinės bylos turinį ir jos tvarkymo reikalavimus. Taigi, direktyva 2010/84 leis nuolat tobulinti farmakologinio budrumo sistemas, taip jas stiprinat.<sup>154</sup>

Dar viena naujovė, susijusi su RTT pareigomis, nurodoma direktyvos 2010/84 1 straipsnio 28b dalyje bei analogiškai reglamento 1235/2010 2 dalies „Leidimų žmonėms skirtiems vaistams išdavimas ir priežiūra“ 3 skyriaus „Farmakologinis budrumas“ 21 straipsnyje: kaip viena FB sistemos dalių atsiranda rizikos valdymo sistema – „FB veiklos ir priemonių, skirtų su vaistu susijusiems pavojams nustatyti, jiems apibūdinti, neleisti jiems kilti arba jiems sumažinti, įskaitant tos veiklos ir priemonių veiksmingumo vertinimą, rinkinys“; atsižvelgdami į ją, RTT privalo planuoti kiekvieno vaisto FB priemones, proporcingas vaisto keliamiems nustatytiems bei galimiems pavojams. Rizikos valdymo sistema – tęstinis procesas, trunkantis visą vaisto buvimo rinkoje laiką, ji turi būti nuolat atnaujinama, atnaujinimus vertina kompetetinga nacionalinė institucija, bendradarbiaudama su Agentūra. Kompetetingos institucijos gali pareikalauti patikrinti įdiegtos rizikos valdymo sistemos efektyvumą poregistraciniu saugumo tyrimu. Paminėtina, kad pagal 104a straipsnį, rinkodaros teisės, suteiktos anksčiau nei 2012 m. liepos 21 d., turėtojai neprivalės turėti veikiančios rizikos valdymo sistemos kiekvienam vaistui. Taigi, kiekvienas vaistas, realizuojamas ES, turės savo rizikos valdymo sistemą vėliausiai 2017 m. liepos 21 d. (kadangi šis reikalavimas bus įtrauktas pratęsiant leidimą prekiauti). Tačiau esant abejonių dėl vaisto naudos ir rizikos santykio, nacionalinė kompetetinga institucija gali įpareigoti RTT turėti veikiančią rizikos valdymo sistemą ir vaistui, leidimas prekiauti kuriuo buvo išduotas iki 2012 m. liepos 21 d.

RTT keliami reikalavimai centralizuotai registruotų vaistų atžvilgiu, nurodyti reglamente 726/2004 bei reglamente 1235/2010 yra analogiški direktyvoje 2001/83 ir direktyvoje 2010/84 nurodytiems reikalavimams.

#### **2.2.4. Direktyvoje 2010/84 įvedami pakeitimai, susiję su siekimu gauti daugiau pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas**

Efektyviai vykdomos FB sistemos rodiklis – pranešimų apie pastebėtas NR kiekis. Direktyvos 2010/84 preambulėje pabrėžiamas labai svarbus sveikatos priežiūros specialistų vaidmuo FB sistemoje. Šia direktyva į FB sistemą įvedamas naujas subjektas – pacientas. Nors tyrimų metu pastebėta, kad pacientas apie pasireiškusias NR praneša skubiau ir dažniau nei

---

<sup>154</sup> Borg, J-J. *et al.* Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is the Europe Heading to?: A Review of the New Legislation on Pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2011, 34(3):187-197.

gydytojas,<sup>155</sup> pagal dabartinį ES reglamentavimą pacientas savarankiškai pranešti kompetentingai institucijai apie pasireiškusią NR negali, galioja tokia schema: pacientas praneša gydytojui (ar kitam sveikatos priežiūros specialistui), pastarasis gautą informaciją perduoda kompetentingajai institucijai. Tačiau tyrimai rodo, kad gydytojai dėl įvairių priežasčių kompetentingoms institucijoms perduoda tik nedidelę dalį iš pacientų gautų pranešimų.<sup>156</sup> Taigi, atrodytų, pacientų įtraukimas į FB sistemą gali padėti ją sustiprinti. 2012 m. liepą, įsigaliojus naujam reglamentavimui, visos ES pacientai įgis teisę patys tiesiogiai pranešti savo pastebėtas NR kompetentingoms institucijoms. Tačiau pabrėžtina, kad jau ne vienerius metus kai kurios šalys yra įtraukusios pacientus į savo nacionalines FB sistemas: Didžiojoje Britanijoje veikia „Geltonosios kortelės sistema“ (Yellow Card Scheme)<sup>157</sup>, pacientai įtraukti į JAV, Kanados, Australijos, Danijos, Nyderlandų, Švedijos nacionalines FB sistemas.<sup>158</sup> Kol kas nėra publikuota pakankamai duomenų, kurie įrodytų pacientų įtraukimo pagrįstumą.<sup>159</sup> Pacientų pranešinėjimo įtakos FB sistemai tyrimai parodė, kad pacientų pranešimai apie pasireiškusias NR yra naudingas informacijos, susijusios su vaistų saugumu, šaltinis: pacientai detalčiau apibūdina pasireiškusias NR, pateikdami informacijos ir apie tai, kaip konkreti NR įtakojo jų kasdienę veiklą,<sup>160</sup> nustatyta, kad pacientai operatyviau pateikia pranešimus nei gydytojai.<sup>161</sup> Kaip pagrindinę atsisakymo dalyvauti FB sistemoje priežastį pacientai nurodo baimę, kad nebus išsaugotas konfidencialumas, ypač, kai pranešama apie vaikams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas.<sup>162</sup> Taigi, pacientų pranešimai galėtų būti svarbus, bet vis dėlto pagalbinis su FB susijusios informacijos šaltinis. Įtraukiant pacientus į FB sistemą, būtina atsižvelgti ir į sunkiai išvengiamą pranešimų dubliavimosi galimybę – apie tą pačią NR gali pranešti tiek gydytojas,

---

<sup>155</sup> Basch, E. et al. Adverse Symptom Event Reporting By Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009, 101: 1624–1632.

<sup>156</sup> Jarernsiripornkul, N. et al. Patient Reporting of Potential Adverse Drug Reactions: A Methodological Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002, 53(3): 318–325.

<sup>157</sup> The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [interaktyvus]. London, 2011 [žiūrėta 2012-02-26]. <<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Reportingsuspectedadversedrugreactions/Patientreporting/index.htm#1>>

<sup>158</sup> Blenkinsopp, A.; Vilkie, P.; Wang, M.; Routledge, P. A. Patient Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions: A Review of Published Literature And International Experience. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007, 63(2): 148–156.

<sup>159</sup> van Grootheest, K.; de Jong-van den Berg, L. Patients' Role In Reporting Adverse Drug Reactions. *Expert Opinion On Drug Safety*. 2004, 3(4): 363–368.

<sup>160</sup> de Langen, J.; van Hunsel, F.; Passier, A.; de Jong-van den Berg, L.; van Grootheest, K. Adverse Drug Reaction Reporting By Patients in the Netherlands: Three Years of Experience. *Drug Safety*. 2008, 31: 515–524.

<sup>161</sup> Egberts, T.C.; Smulders, M.; de Koning, F. H.; Meyboom, R. H.; Leufkens, H. G. Can Adverse Drug Reactions Be Detected Earlier? A Comparison of Reports By Patients And Professionals. *British Medical Journal*. 1996, 313: 530–531.

<sup>162</sup> Tobaiqy, M. et al. Views Of Parents And Pharmacists Following Participation In A Paediatric Pharmacovigilance Study. *Pharmacy World And Science*. 2010, 32(3):334–338

tiek pacientas, o tai iškreips vaisto sukeltų NR statistiką.<sup>163</sup> Iš kitos pusės, manytina, žinojimas, kad pacientai taip pat gali tiesiogiai kompetentingajai institucijai pranešti jiems pasireiškusias NR, gali sumažinti gydytojų entuziazmą atlikti šią pareigą. Manytina, kad suteikimas teisės pacientams tiesiogiai dalyvauti FB sistemoje ilgainiui pakels pacientų sąmoningumą, pagerins medikamentų keliamų pavojų ir atsakomybės už savo sveikatą suvokimą.

Direktyvos 2010/84 9 dalies 2 skyriaus 102 straipsniu valstybės narės įpareigojamos sudaryti geresnes galimybes sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams pranešti apie įtariamą NR – naudojant alternatyvias pranešimų teikimo formas šalia pranešimų internetu formų. Direktyvoje 2001/83 buvusi nuostata, kad valstybės narės imasi „visų tinkamų priemonių“, skatindamos gydytojus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus pranešti kompetetingoms institucijoms apie įtariamą NR, minėtame direktyvos 2010/84 straipsnyje praplečiama, įtraukiant naujus subjektus – pacientus, taip pat nurodant, kad gali būti atitinkamai įtrauktos organizacijos, atstovaujančios vartotojus, pacientus ir sveikatos priežiūros specialistus; taip pat papildant, kad privaloma imtis „visų tinkamų priemonių, kad būtų gaunami tikslūs ir patikrinami duomenys, reikalingi moksliniam pranešimų apie įtariamą NR įvertinimui atlikti“. Pažymėtina, kad valstybėms narėms tame pačiame straipsnyje nurodoma galimybė (ne privalomybė) nustatyti konkrečias pareigas gydytojams, farmacijos specialistams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams siekiant pranešinėjimo ir duomenų kokybės tikslų – kiekviena valstybė narė gali sukonkretinti, sugriežtinti reikalavimus savo nuožiūra.

Direktyvos 2001/83 1 dalies 1 straipsnio 11 dalyje NR apibrėžiama kaip kenksmingas ir nelauktas organizmo atsakas į vaistą, atsirandantis jį vartojant tinkamomis dozėmis, siekiant žmogų išgydyti, diagnozuoti ligą, atkurti, pakoreguoti arba pakeisti žmogaus fiziologines funkcijas ar profilaktikos tikslais. Kadangi vaisto naudos ir rizikos santykis priklauso nuo to, kokiomis sąlygomis vaistas vartojamas, direktyvos 2010/84 atitinkamame straipsnyje apibrėžimas sutrumpinamas iki „kenksmingo ir nelaukto organizmo atsako į vaistą“, tuo išplečiant sąvoką taip, kad ji apimtų organizmo atsaką, pasireiškusį vaistą vartojant ne tik laikantis leidimo prekiauti sąlygų (tinkamomis dozėmis, nustatyta indikacija), bet ir nesilaikant leidimo prekiauti sąlygų, įskaitant organizmo atsaką, kilusį dėl gydymo vaistais klaidų, perdozavimo, piktnaudžiavimo vaistu, taip pat įtariamą NR, kilusias dėl profesinio poveikio dirbant su vaistais („associated with occupational exposure“); tuo pačiu preambulėje valstybės narės įpareigojamos užtikrinti, kad asmens duomenys, susiję su NR (ir tinkamai vartojant vaistą, ir piktnaudžiavimo ar gydymo klaidų atvejais), būtų pranešami ir tvarkomi konfidencialiai. Dar labiau NR išplečiama preambulėje įtraukus nuostatą, kad kalbant apie pranešimo įpareigojimus,

---

<sup>163</sup> Hazell, L.; Shakir, S. A. Under-reporting of Adverse Drug Reactions : A Systematic Review. *Drug Safety*. 2006, 29:385–396.

turėtų būti vartojamas terminas „įtariama nepageidaujama reakcija“ – pakankama priežastis pranešti yra *įtarimas*, kad vaistas sukėlė NR; tai yra, pranešti reikia, jei yra bent jau pagrįsta galimybė, kad egzistuoja priežastinis ryšys tarp vaisto ir nepageidaujamo poveikio. Darytina išvada, kad vienas iš Direktyvos 2010/84 siekių – užtikrinti kuo gausesnį duomenų apie ES realizuojamus vaistus kiekį. Minėtą išvadą patvirtina direktyvos 2010/84 11 straipsnyje įvedamas naujas reikalavimas visų vaistų charakteristikų santraukoje įrašyti standartinį tekstą, kuriame aiškiai prašoma sveikatos priežiūros specialistų pranešti apie visas įtariamas NR pagal nacionalinę pranešimų sistemą. Tuo pačiu reikalaujama, kad kiekvienoje valstybėje narėje būtų įmanoma naudotis įvairiais pranešimų teikimo būdais, įskaitant elektroninius pranešimus.

Direktyvos 2001/83 59 straipsnyje, kuriame kalbama apie informacinį vaisto lapelį, buvo nuostata, kad šalia nurodyto žalingo vaisto poveikio aprašymo „pacientas turėtų būti aiškiai raginamas savo gydytojui ar vaistininkui pranešti apie šiame lapelyje nepaminėtą žalingą poveikį“, nepaaiškinant, kaip konkrečiai. Direktyvoje 2010/84 ši 59 straipsnio nuostata patikslinama, kad visų vaistų informaciniame lapelyje turės būti įrašytas standartinis tekstas, kuriame aiškiai prašoma pacientų apie visas įtariamas NR pranešti savo gydytojui, vaistininkui, sveikatos priežiūros specialistui ar tiesiogiai nacionalinei spontaninių pranešimų sistemai, nurodant įvairius galimus pranešimo pateikimo būdus (elektroniniu paštu, paprastu paštu ir/arba kitus). Atkreiptinas dėmesys, kad pacientas raginamas pranešti apie *visas* jam pasireiškusias įtariamas NR („any suspected adverse reaction“), tai yra, net tas, kurios yra įrašytos vaisto informaciniame lapelyje; tada jau nuo gydytojo, vaistininko, kito sveikatos priežiūros specialisto ar nacionalinės kompetetingos institucijos kompetencijoje nustatyti (priklausomai nuo to, kam pacientas praneš apie pasireiškusią NR), ar tai sunki, ar netikėta NR. Galimų pranešimo būdų nurodymas, manytina, paskatins pacientus pasinaudoti savo teise. Tuo pačiu straipsniu Komisija įpareigojama iki 2013 m. sausio 1 d. Europos Parlamentui ir Tarybai pateikti įvertinimo ataskaitą dėl vaisto charakteristikų santraukos trūkumų ir kaip jie galėtų būti patobulinti tam, kad būtų geriau tenkinami pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų poreikiai.

### **2.2.5. Poregistracinių saugumo tyrimų reglamentavimas**

Direktyva 2010/84 bei reglamentu 1235/2010 įvedami svarbūs pakeitimai poregistracinių saugumo tyrimų, kurie atliekami siekiant papildyti duomenis, turimus rinkodaros teisės suteikimo metu, papildomais saugumo ar veiksmingumo duomenimis, reglamentavime. Keičiamas PST apibrėžimas: direktyvoje 2001/83 tai buvo leidime prekiauti vaistu nustatytais terminais atliekamas KT ar farmakoepidemiologinis tyrimas, atliekamas siekiant nustatyti arba

įvertinti vaisto, kuriuo leista prekiauti, keliamą pavojų. Direktyvos 2010/84 1 straipsnio 15 dalyje PST apibrėžiamas kaip „vaisto, kuriuo leista prekiauti, tyrimas, atliktas siekiant nustatyti, apibūdinti arba kiekybiškai įvertinti vaisto pavojų, patvirtinti vaisto saugumo pobūdį arba įvertinti rizikos valdymo priemonių veiksmingumą“. Taigi, pagal naująjį reglamentavimą, PST nebeapima KT ar kitų intervencinių tyrimų, o tik neintervencinius tyrimus, t.y., duomenų iš pacientų ar sveikatos priežiūros specialistų rinkimą bei analizavimą, neskatinant vaisto vartojimo tyrimo tikslais. Pagal reglamento 1235/2010 10a straipsnio 1 dalį ir direktyvos 2010/84 22a straipsnio 1 dalį, nacionalinė kompetetinga institucija (nacionaline procedūra registruotų vaistų atveju) arba Agentūra (centralizuotai registruotų vaistų atveju) gali reikalauti atlikti PST, jeigu kyla abejonių dėl leidžiamo prekiauti vaisto keliamų pavojų (ar jungtinį poregistracinį saugumo tyrimą, jei abejonės kyla dėl kelių vaistų) arba jei atsižvelgiant į žinias apie ligą arba į klinikinę metodiką akivaizdu, kad ankstesni veiksmingumo vertinimai galėtų būti iš esmės peržiūrėti. PST taip pat gali savanoriškai inicijuoti ir RTT.

Už PST priežiūrą atsakingas FBRVK, jei leidimą prekiauti vaistu yra išdavusios kelių valstybių narių kompetetingos institucijos ar jei tyrimas atliekamas keliuose valstybėse narėse; arba valstybės narės, kurioje vykdomas PST, nacionalinė kompetetinga institucija, jei tyrimas atliekamas tik vienoje valstybėje narėje, o leidimą prekiauti vaistu yra išdavusi tik viena kompetetinga institucija. Direktyvos 2010/84 4 skyriaus 107n straipsnyje nurodyta leidimo atlikti PST gavimo tvarka: RTT privalo pateikti PST protokolo projektą FBRVK arba nacionalinei kompetetingai institucijai. Šios institucijos RTT pritaria protokolo projektui – tokiu atveju RTT gali pradėti PST arba atmesti jį, išsamiai nurodant prieštaravimo priežastis (jeigu iš pateikto projekto matosi, kad tyrimu bus skatinama vartoti vaistą arba tyrimo projektas neatitinka tyrimo tikslų), arba informuoja, kad tyrimas pagal pateiktą projektą yra klinikinis tyrimas, kuriam taikoma Direktyva 2001/20/EB. Rinkodaros teisės turėtojas PST metu gautus duomenis analizuoja, nagrinėja šių duomenų poveikį atitinkamo vaisto naudos ir rizikos santykiui, informaciją, galinčią daryti poveikį vaisto naudos ir rizikos santykio vertinimui perduoda valstybių narių, kuriose išduotas leidimas prekiauti vaistu, kompetetingoms institucijoms. Surinkta informacija FBRVK arba nacionalinei kompetetingai institucijai PST eigoje pateikiama PASP, o pabaigus tyrimą – galutinėje ataskaitoje, kur nurodomas įvertinimas, ar tyrimo rezultatai turi poveikį leidimui prekiauti. Ataskaitas išanalizavęs FBRVK, esant reikalui, pasikonsultavęs su RTT, gali pateikti rekomendacijas dėl leidimo prekiauti sąlygų keitimo. Esant rekomendacijai pakeisti, sustabdyti arba atšaukti leidimą prekiauti vaistu, koordinavimo grupėje atstovaujamos valstybės narės sprendžia, ar pritarti FBVK nuomonei. Jeigu susitarimo negalima pasiekti bendru sutarimu, sprendimą priima Komisija.

PST atlikimas ateityje gali būti viena iš sąlygų, kurias būtina įvykdyti, norint gauti leidimą prekiauti vaistu.

### 2.2.6. Eudravigilance duomenų bazė

Direktyvos 2001/83 9 dalies 105 straipsnio 1 dalyje bei reglamento 726/2004 3 skyriaus 26 straipsnyje Agentūra, bendradarbiaudama su valstybėmis narėmis bei Komisija, įpareigojama sukurti duomenų apdorojimo tinklą, „kuris padėtų kompetetingoms institucijoms laiku ir operatyviai keistis farmakologinio budrumo informacija apie Bendrijoje realizuojamus vaistus“, o reglamento 726/2004 4 dalies 1 skyriaus 57(1)(d) straipsnis įpareigoja Agentūrą užtikrinti sklandų duomenų apie vaistų, kuriems išduotas leidimas ES, sukeliamas NR, sklaidimą per minėtą duomenų apdorojimo tinklą. Šią nuostatą Agentūra įgyvendino 2001 m. gruodį sukūrusi duomenų bazę Eudravigilance, skirtą pranešimams, gautiems iš įvairių kompetetingų institucijų ir iš farmacinių kompanijų, apie įtariamus NR į ES registruotus vaistus registruoti; nuo 2004 m. gegužės 1 d. Eudravigilance taip pat naudojama pranešimams apie KT metu pastebėtus nepageidaujamus reiškinius kaupti.<sup>164</sup>

Direktyva 2010/84 bei reglamentu 1235/2010 yra sustiprinama Eudravigilance duomenų bazė.<sup>165</sup> Kaip vienas iš naujojo reglamentavimo uždavinių reglamento 1235/2010 preambulėje nurodomas sudarymas galimybių visoms kompetetingoms institucijoms gauti ES registruotų vaistų FB informaciją, ja tuo pačiu metu naudotis ir keistis. Tam tikslui Eudravigilance duomenų bazė turėtų būti prižiūrima ir stiprinama kaip vienintelė prieiga prie tokios informacijos, tuo palengvinant informacijos apie įtariamus NR pateikimo procesą RTT ir valstybėms narėms – direktyvos 2010/84 preambulėje patikslinama, kad informacija apie įtariamus NR turėtų būti perduodama tik į Eudravigilance duomenų bazę, o ne, priklausomai nuo atvejo, kompetetingoms institucijoms, kitai valstybei narei ar RTT, kaip buvo reglamentuojama direktyvoje 2001/83. Vienos duomenų bazės naudojimas, palyginus su daugelio mažesnių imties duomenų bazių naudojimu, užtikrins duomenų saugumą, greitesnį vaistų toksiškumo signalų atpažinimą bei patikimesnį vaistų naudos ir rizikos santykio nustatymą.<sup>166</sup> Eudravigilance savo ruožtu turėtų būti patobulinta, kad galėtų nedelsiant persiųsti reikalingą informaciją atitinkamiems subjektams: reglamento 1235/2010 3 skyriaus 25 straipsnyje nurodoma, kad Agentūra, bendradarbiaudama su valstybėmis narėmis, privalo parengti vienodas,

<sup>164</sup> Macfarlane, N. *et al.*, *supra* note 152, p.17.

<sup>165</sup> Borg, J-J. *et al.*, *supra* note 154.

<sup>166</sup> Garattini, S.; Bertele, V., *supra* note 144.

visoje ES galiojančias internetines struktūrizuotas standartines sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų pranešimų apie įtariamas NR formas. Valstybėms narėms negalima nustatyti kokių nors papildomų pranešimo teikimo reikalavimų RTT, šalia nurodytų reglamente. Reglamento 1235/2010 3 skyriaus 24 straipsnio 1 dalyje nurodoma, kad Eudravigilance duomenų bazėje bus kaupiama „informacija apie įtariamas NR vartojant vaistą laikantis leidimo prekiauti sąlygų arba kai vartojimas neatitinka leidimo prekiauti sąlygų, ir apie reakcijas, pasireiškiančias PST metu arba susijusias su profesiniu poveikiu dirbant su vaistu.“ Ryšium su tuo, kad duomenų bazėje bus suvesti visi pranešimai apie pasireiškusias NR, direktyva 2010/84 papildoma anksčiau nagrinėtais reikalavimais PASP teikiamiems duomenims – po direktyvos 2010/84 įsigaliojimo bus reikalaujama pateikti vaisto naudos ir rizikos santykio analizę, o ne vien išsamius pranešimų apie individualius atvejus (kurie jau pateikti Eudravigilance duomenų bazei) išvardijimą.

Naujajame reglamentavime įvedamas reikalavimas papildyti Eudravigilance duomenų bazę informacija iš mokslinės literatūros: reglamento 1235/2010 3 skyriaus 27 straipsnyje Agentūrai priskiriamas uždavinys stebėti atrinktą medicininę literatūrą dėl pranešimų apie įtariamas NR į vaistus, kuriuose yra tam tikrų veikliųjų medžiagų, atitinkamą informaciją iš parinktos medicininės literatūros įvedant į Eudravigilance duomenų bazę.

Kaip ir dabar galiojančiame reglamentavime, direktyvoje 2010/84 bei reglamento 1235/2010 preambulėje yra nuostata, kad Eudravigilance duomenų bazė turėtų būti „laisvai ir nuolat prieinama valstybėms narėms, Agentūrai ir Komisijai“. Tačiau tik „tam tikru mastu prieinama“ rinkodaros teisės turėtojams ir visuomenei: RTT prieinama „tiek, kiek tai būtina jiems laikantis su FB susijusių įpareigojimų“, o sveikatos priežiūros specialistams ir visuomenei suteikiama „atitinkamų lygių prieiga“, nekonkretizuojant šios sąvokos, tik nurodant, kad „Agentūra, siekdama sveikatos priežiūros specialistams ir visuomenei nustatyti „atitinkamo lygio prieigą“ prie Eudravigilance duomenų bazės, dirba kartu su visais suinteresuotaisiais subjektais, įskaitant mokslinių tyrimų institucijas, sveikatos priežiūros specialistus ir pacientų bei vartotojų organizacijas“ (reglamento 1235/2010 3 skyriaus 24(2) straipsnis). Direktyvos 2010/84 3 skyriaus 1 skirsnio 107(5) straipsnyje patikslinama, kada galimas Eudravigilance prieinamumas visuomenei: pranešimais apie NR, kurios pasireiškė dėl klaidingo vaisto vartojimo, Eudravigilance duomenų bazėje taip pat gali naudotis už pacientų saugumą atsakingos institucijos, organai, įstaigos, organizacijos. Kai kurie autoriai kritikuoja ribotą Eudravigilance duomenų bazės prieinamumą ir klausia, ar ji neturėtų būti prieinama visiems, ar bent jau sveikatos priežiūros specialistams ir mokslininkams?<sup>167</sup> Gydytojai galėtų pranešti apie pastebėtas NR, kurių nesusiejo su konkrečiu vaisto vartojimu, kol neperskaitė apie kitus panašius atvejus,

---

<sup>167</sup> Garattini, S.; Bertele, V., *supra* note 144.



o nepriklausomos epidemiologų, medicinos mokslininkų įžvalgos galėtų nustatyti priežastinį ryšį tarp gaunamų pavienių pranešimų ir rizikos konkrečiai pacientų grupei – taigi, medikai ir tyrėjai turėtų ne tik turėti priėjimą prie Eudravigilance duomenų bazės, bet ir būti skatinami nuolat lankyti ją bei analizuoti joje esančius duomenis.<sup>168</sup> Su šia nuomone negalima nesutikti, juolab, kad vienas iš direktyvos 2010/84 bei reglamento 1235/2010 tikslų yra įnešti daugiau skaidrumo į FB sistemą.

---

<sup>168</sup> Garattini, S.; Bertele, V., *supra* note 144.

### **III. LIETUVOS TEISĖS AKTŲ, REGLAMENTUOJANČIŲ FARMAKOLOGINIŲ BUDRUMŲ, ANALIZĖ**

Lietuvoje farmakologinį budrumą reglamentuoja Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas bei poįstatyminiai teisės aktai. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – VVKT) reglamentuoja FB informacijos teikimo, kaupimo ir analizės tvarką.<sup>169</sup> Farmacijos įstatymas šalia kitų Europos Sąjungos teisės aktų įgyvendina ir anksčiau šiame magistro darbe analizuotus direktyvą 2001/83 bei reglamentą 726/2004. Farmacijos įstatymo paskirtis nurodyta 1 straipsnyje: „Šis įstatymas reglamentuoja farmacinę ir kitą veiklą, susijusią su vaistiniais, tiriamaisiais vaistiniais preparatais, veterinariniais vaistais, veikliosiomis ir kitomis vaistinėmis medžiagomis bei medicininės paskirties produktais, veterinarinės farmacijos veiklą, taip pat šios veiklos valstybinį valdymą ir kontrolę. Šis įstatymas nereglamentuoja su narkotinių ir psichotropinių medžiagų pirmtakais (prekursoriais) susijusios veiklos, šios veiklos valstybinio valdymo ir kontrolės.“<sup>170</sup> Vienuoliktasis farmacijos įstatymo skirsnis skirtas registruotų vaistinių preparatų FB reglamentavimui. Minėtame skirsnyje nurodomi FB sistemoje Lietuvoje dalyvaujantys subjektai: sveikatos priežiūros specialistai, farmacijos specialistai, valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, sveikatos apsaugos ministras. Toliau šiame skyriuje bus nagrinėjami farmacijos įstatymas ir poįstatyminiai teisės aktai pagal FB sistemoje dalyvaujančių subjektų pareigas.

#### **3.1. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos pareigų, susijusių su farmakologiniu budrumu, reglamentavimas**

Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai pagal 52 straipsnio 3 dalį priskiriamas uždavinys koordinuoti FB vykdymą ir tvarkyti su FB susijusią informaciją. Pagal to paties straipsnio 5 dalį, gavusi pranešimą apie Lietuvos Respublikoje nustatytą įtariamą sunkų NR padarinį, VVKT nedelsdama (ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos gavimo) apie tai turi pranešti Agentūrai, kitoms Europos ekonominės erdvės valstybėms ir RTT per pranešimo apie įtariamą NR ir šios informacijos apdorojimo Europos ekonominėje erdvėje sistemos „Eudravigilance“ poregistracinį modulį VVKT nustatyta tvarka.

Direktyvoje 2001/83 nurodyta pareiga valstybėms narėms taikyti poveikio priemonės RTT farmacijos įstatyme pavedama VVKT: pagal 56 straipsnį, jei, įvertinus FB duomenis,

---

<sup>169</sup> *Supra* note 74.

<sup>170</sup> *Supra* note 48.

VVKT mano, kad turi būti laikinai sustabdytas ar panaikintas rinkodaros pažymėjimo galiojimas arba pakeistos rinkodaros pažymėjimo sąlygos, apie tai ji turi skubiai pranešti Agentūrai, kitoms Europos ekonominės erdvės valstybėms ir RTT. Jei reikia skubiai imtis priemonių visuomenės sveikatai apsaugoti, VVKT pagal tą patį straipsnį suteikiama teisė laikinai sustabdyti rinkodaros pažymėjimo galiojimą, ne vėliau kaip per vieną darbo dieną pranešant apie tai Agentūrai, Komisijai ir kitoms Europos ekonominės erdvės valstybėms. Tolesnė procedūra (po informacijos pateikimo), nurodyta direktyvoje 2001/83, farmacijos įstatyme nepateikiama. Direktyvoje reikalaujama pranešti tik Europos Sąjungos valstybėms narėms, farmacijos įstatymas į minėtą normą įtraukia visas Europos ekonominės erdvės valstybes. Kaip ir direktyvoje 2001/83, farmacijos įstatyme nėra paaiškinama, kokiais atvejais reikia „skubiai imtis priemonių visuomenės sveikatai apsaugoti“, dar daugiau – teisės normoje nėra nurodyta, kas atsakingas už atvejų, kai reikia skubiai imtis priemonių visuomenės sveikatai apsaugoti laikinai sustabdant vaisto realizavimą šalies viduje, nustatymą. VVKT pateikta formuluotė tik įpareigoja imtis reikalingų priemonių, kai yra skubus atvejis, o kas ir iš kokių požymių nusprendžia, kad atvejis yra skubus – nenurodoma.

VVKT yra atsakinga už FB sistemų patikrinimų atlikimą įmonėse, kurios yra Lietuvos Respublikoje registruoto vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojai ar kiti asmenys, su kuriais RTT sudarė sutartį dėl FB įgyvendinimo, ir Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo nustatyta tvarka privalo vykdyti FB – tai reglamentuoja valstybinės vaistų kontrolės tarnybos viršininko įsakymo „Dėl farmakologinio budrumo patikrinimų taisyklių patvirtinimo“<sup>171</sup> (toliau – FB patikrinimų taisyklės) 1 straipsnis. Pagal FB patikrinimų taisyklių 2 straipsnį, patikrinimų atlikimo tikslas – įvertinti, ar įmonės FB sistema atitinka jai nustatytus teisės aktų reikalavimus ir ar tinkamai užtikrinamas FB veiklos vykdymas, taip pat informacijos apie įmonę vertinimas ir metodinės pagalbos įmonei teikimas. Pagal 4.1 ir 4.2 straipsnius, metinį planinių patikrinimų planą sudaro VVKT viršininkas ar jį pavaduojantis valstybės tarnautojas, planą skelbiant VVKT internetinėje svetainėje arba į šį planą įtrauktas įmones informuojant individualiai ne vėliau kaip per 3 darbo dienas po patikrinimų plano patvirtinimo ar jo pakeitimo. FB patikrinimų taisyklių 4.3 straipsnyje nurodoma, kad į planinį patikrinimų planą įmonės įtraukiamos, jei: įmonės FB sistemos patikrinimas niekada nebuvo atliktas; anksčiau atlikto įmonės FB sistemos patikrinimo metu buvo rasta kritinių trūkumų; po paskutinio patikrinimo pasikeitė įmonės kvalifikuotas asmuo, atsakingas už FB; įmonė turi vaisto, kuriam yra numatytos specialios rizikos valdymo ar rizikos mažinimo priemonės, rinkodaros teisę; įmonė per paskutinius kalendorinius metus buvo

---

<sup>171</sup> Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2010 m. gruodžio 7 d. įsakymas Nr. 1A-1323 „Dėl farmakologinio budrumo patikrinimų taisyklių patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2010, Nr. 145-7475.

reorganizuota; įmonės FB sistema per paskutinius kalendorinius metus reikšmingai keitėsi (sudaryta nauja sutartis dėl FB veiklos vykdymo, pasikeitė duomenų bazė ir pan.) Analizuojant šiuos kriterijus tampa aišku, kad į planinių patikrinimų planą neįtraukiamos įmonės, kurias anksčiau patikrinus nebuvo rasta kritinių FB sistemos trūkumų, jei jos neturi savo žinioje vaistinių preparatų, kuriems nustatytos specialios rizikos valdymo priemonės bei jų FB sistemoje nėra pokyčių – tokios įmonės tikrinamos tik neplaniniais patikrinimais. Manytina, kad tikslinga būtų įtraukti kriterijų, nustatantį planinių patikrinimų reikiamybę ir tokioms įmonėms, nurodant maksimalų leistiną laiko tarpą po paskutinio planinio patikrinimo. Pagal FB patikrinimų taisyklių 8 straipsnį, apie numatomą vykdyti planinį patikrinimą VVKT įmonę privalo informuoti raštu arba elektroniniu būdu prieš 30 dienų.

Neplaniniai patikrinimai, pagal 5 straipsnį, atliekami VVKT iniciatyva, kai VVKT viršininkas arba, jo nesant, jį pavaduojantis valstybės tarnautojas priima motyvuotą sprendimą atlikti šį patikrinimą. Motyvuotas sprendimas gali būti priimtas: gavus kito kompetentingo viešojo administravimo subjekto rašytinį motyvuotą prašymą ar pavedimą atlikti patikrinimą ar kitos valstybės kompetentingos institucijos prašymą; turint informacijos ar kilus pagrįstų įtarimų dėl įmonės veikos, kuri gali prieštarauti teisės aktams ar neatitikti teisės aktų reikalavimų; siekiant užtikrinti, kad buvo pašalinti įmonės veiklos ankstesnio patikrinimo metu nustatyti teisės aktų pažeidimai ir įgyvendinti priimti sprendimai; pagal gautą anoniminį skundą, jei yra motyvuotas VVKT viršininko ar jo įgalioto asmens sprendimas dėl konkretaus anoniminio skundo tyrimo.<sup>172</sup> Pagal FB patikrinimų taisyklių 30 straipsnį, įmonė gali apskusti sprendimą atlikti neplaninį patikrinimą, tačiau apskundimas nesustabdo patikrinimo atlikimo. Apie neplaninį tikrinimą įmonei iš anksto nepranešama, jeigu yra pagrindas manyti, kad toks pranešimas gali pakenkti tikrinimo rezultatams (9 straipsnis).

Patikrinimo (inspekcijos) metu nustatytų trūkumų klasifikacija pateikiama FB patikrinimų taisyklių 5 dalies „Patikrinimų rezultatų įforminimas ir patikrinimo metu nustatytų trūkumų klasifikavimas“ 21 straipsnyje: kritinis trūkumas – esminis galiojančių teisės aktų nustatytų reikalavimų pažeidimas, sąlygojantis nesugebėjimą užtikrinti tinkamo FB sistemos ar jos dalies funkcionavimo ir keliantis riziką visuomenės sveikatai; reikšmingas trūkumas – FB sistemos, veiklos ar proceso trūkumas, kuris nėra laikomas kritiniu, tačiau: parodo, kad įmonės FB sistema gali nesugebėti užtikrinti tinkamo FB veiklos vykdymo arba gali kelti riziką visuomenės sveikatai, arba yra kelių nereikšmingų trūkumų derinys, kuris gali būti laikomas reikšmingu trūkumu ir nereikšmingas trūkumas – FB sistemos, veiklos ar proceso trūkumas, kuris nelaikomas kritiniu ar reikšmingu, tačiau parodo įmonės FB sistemos neatitikimą

---

<sup>172</sup> Lietuvos Respublikos viešojo administravimo įstatymas. *Valstybės žinios*. 1999, Nr. 60-1945.

galiojančių teisės aktų nustatytiems reikalavimams. Pagal minėtos dalies 26 straipsnį, jei patikrinimo metu nustatoma FB sistemos trūkumų, patikrinimą atlikęs inspektorius patikrinimo pažymoje nurodo terminą, per kurį patikrinta įmonė turi juos pašalinti. 27 straipsnis nurodo, kad per nustatytą terminą nepašalinus minėtų trūkumų, įmonei taikytinos „teisės aktuose numatytos sankcijos“. Tačiau Lietuvos Respublikos teisės aktai nenumato jokių sankcijų už FB reikalavimų pažeidimus. Kadangi „sankcija reiškia valstybės gebėjimą priversti laikytis normos reikalavimų“<sup>173</sup>, nesant sankcijų, teisės aktai netenka efektyvumo. Kitų Europos Sąjungos šalių nacionaliniuose teisės aktuose yra numatytos sankcijos už FB pažeidimus: pavyzdžiui, Vokietijoje už FB reikalavimų pažeidimus, tokius kaip nepranešimą apie sunkius NR padarinius kompetentingai institucijai, RTT ar kvalifikuotam asmeniui taikoma administracinė atsakomybė ir bauda iki 25000 eurų.<sup>174</sup> Lenkijos farmacijos įstatymo 132 straipsnis už pranešimo apie NR neišsaugojimą ar informacijos, susijusios su FB skleidimą visuomenei prieš ar tuo pačiu metu neinformuojant kompetentingos institucijos numato baudą ar laisvės atėmimo iki 2 metų bausmę.<sup>175</sup> Italijoje RTT baudžiamas 30000 – 180000 eurų bauda už tokius nusižengimus kaip tarptautinės medicininės terminologijos nenaudojimas pranešant apie NR ar visų NR, pasireiškusių Italijoje, ES ar trečiojoje šalyje neregistravimas;<sup>176</sup> administracinė atsakomybė už FB pažeidimus taip pat numatyta Belgijoje.<sup>177</sup> Suomijoje su FB susijusių pareigų pažeidimas yra kriminalizuotas, kvalifikuotam asmeniui už tokius pažeidimus gresia bauda arba laisvės atėmimas iki 6 mėnesių.<sup>178</sup> Manytina, kad, įvedus sankcijas už FB reikalavimų pažeidimus Lietuvos teisės aktuose, FB sistema taptų efektyvesnė.

### **3.2. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo pareigų vykdančių farmakologinių budrumą reglamentavimas Lietuvos teisės aktuose**

Farmacijos įstatymo 2 straipsnio 66 dalyje apibrėžta, kad RTT yra „juridinis asmuo, kuriam suteikta vaistinio preparato rinkodaros teisė pagal teisės aktų nustatytus reikalavimus“. RTT turi laikytis tam tikrų VVKT nustatytų įpareigojimų tam, kad šalyje efektyviai

<sup>173</sup> Vansevičius, S. *Valstybės ir teisės teorija*. Vilnius, Justitia, 2000, p.138.

<sup>174</sup> Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln 24.08.1976 [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16]. <[http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg\\_1976/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf) >

<sup>175</sup> Polish Pharmaceutical Law, 6th September 2001 [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16]. <<http://www.gif.gov.pl/rep/gif/pliki/Pharmaceutical%20Law%20-%20June2009.pdf> >

<sup>176</sup> Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 129. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16]. <<http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm> >

<sup>177</sup> 25 Mars 1964.- Loi sur les médicaments [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16]. <[http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1964032530&table\\_name=loi](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1964032530&table_name=loi) >

<sup>178</sup> The Criminal Code of Finland (39/1889, amendments up to 940/2008 included) [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16]. <<http://www.finlex.fi/en/laki/kaannokset/1889/en18890039.pdf> >

funkcionuotų FB sistema renkant, lyginant ir vertinant informaciją apie įtariamą NR į vaistus, kad būtų išvengta dubliavimo, išlaikomas konfidencialumas ir užtikrinama sistemų ir duomenų kokybė.<sup>179</sup> Farmacijos įstatyme išdėstomos pareigos RTT. 53 vienuolikto farmacijos įstatymo skirsnio „Farmakologinis budrumas“ straipsnis abstrakčiai nurodo RTT savo atsakomybėje turimiems vaistams „nustatyti FB priemones ir jas vykdyti“, taip pat „garantuoti, kad prireikus imsis atitinkamų su VVKT suderintų veiksmų“. „Farmakologinio budrumo priemonės“ detalizuoja poįstatyminis teisės aktas – Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2010 m. gruodžio 9 d. įsakymas „Dėl Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2002 m. lapkričio 27 d. įsakymo Nr.151 „Dėl farmakologinio budrumo reikalavimų vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojui“ pakeitimo“<sup>180</sup> (toliau – įsakymo Nr.151 pakeitimas). Šio įsakymo 6.1 punkte nurodomas reikalavimas RTT turėti tinkamą FB veiklos vykdymą užtikrinančią FB sistemą, kurią turi sudaryti šie elementai: a) organizacinė schema, apibūdinanti Europos ekonominės erdvės ir pasaulinės FB sistemos sudedamąsias dalis, jų tarpusavio ryšius (tik RTT, kuris turi struktūrinius padalinius ne tik Lietuvoje, bet ir bent vienoje kitoje valstybėje); b) kompiuterinės sistemos bei programinė įranga, tinkamos FB veiklos vykdymui; c) ryšiai su kitomis organizacijomis (sutartys su kitais asmenimis dėl FB funkcijų įgyvendinimo, jei tokios yra sudarytos); d) personalo mokymai (darbuotojų gyvenimo ir darbo aprašymai; darbuotojų mokymus patvirtinantys dokumentai); e) kokybės vadybos sistema; f) nurodytos aiškios kvalifikuoto asmens, atsakingo už FB, pareigos, jo ryšiai su kitais RTT padaliniais, dalyvaujančiais FB veikloje (jei tokie yra), taip pat aiškios kiekvieno padalinio funkcijos FB srityje; g) RTT patvirtintos standartinės veiklos procedūros arba veiklos instrukcijos. Minėtos instrukcijos turi apimti personalo mokymo sistemos aprašymą; RTT palaikomus ryšius su kitomis organizacijomis; darbą su duomenų bazėmis ar kitomis įrašų sistemomis; mokslinės literatūros apžvalgą; dokumentų saugojimą ir kitas. Įsakymo Nr.151 pakeitimo 6.1.4.11 punktas įpareigoja RTT atlikti nuolatinę savo žinioje turimų vaistų, esančių rinkoje, saugumo stebėseną bei apie bet kokius naudos ir rizikos santykio pakitimus informuoti VVKT; 6.1.4.17 punktas – rengti bei papildyti FB planus bei rizikos valdymo sistemą, jei tokia yra būtina.

Farmacijos įstatymo 53 straipsnio 2 dalyje RTT priskiriama pareiga nuolat ir nepertraukiamai turėti nustatytos kvalifikacijos asmenį, atsakingą už FB. Direktyvoje 2001/83 vartojamas terminas „kvalifikuotas asmuo, atsakingas už farmakologinį budrumą“, nenurodant

---

<sup>179</sup> *Supra note 74.*

<sup>180</sup> Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2010 m. gruodžio 9 d. įsakymas Nr. 1A-1325 „Dėl Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2002 m. lapkričio 27 d. įsakymo Nr.151 „Dėl farmakologinio budrumo reikalavimų vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojui“ pakeitimo“. *Valstybės žinios*. 2010, 146-7506.

konkrečių reikalavimų kvalifikacijai. Farmacijos įstatyme asmenų, galinčių būti atsakingais už FB, ratas siaurinamas, keičiant terminą į „nustatytos kvalifikacijos asmenį“, 54 straipsnio 1 dalyje paaiškinant, kad minėtas asmuo turi turėti gydytojo ar vaistininko kvalifikaciją ir žinių apie FB. „Turėti žinių“ – abstrakti sąvoka, juo labiau, kad įstatymu nenumatyta žinių patikrinimo galimybė. Kadangi poįstatyminiame teisės akte – įsakymo Nr. 151 pakeitime – kaip ir direktyvoje 2001/83 naudojama sąvoka „kvalifikuotas asmuo“, manytina, kad, siekiant išvengti painiavos, ir farmacijos įstatyme reikėtų naudoti tą pačią sąvoką. Taigi, RTT savo nuožiūra gali paskirti vaistininko ar gydytojo kvalifikaciją turintį asmenį atsakingu už vaistinių preparatų, kurių rinkodaros pažymėjimą turi, FB bei pavesti jam atsakomybę „už sistemos, užtikrinančios, kad vaistinio preparato rinkodaros pažymėjimo turėtojo darbuotojams, įskaitant vaistų reklamuotojus, teikiama informacija apie visas įtariamąs NR būtų renkama ir lyginama bei prieinama bent vienoje Bendrijos vietoje, sukūrimą ir tvarkymą“ (farmacijos įstatymo 54(2)(1) straipsnis). Ši nuostata perkelta iš direktyvos 2001/83, jos nekeičiant, tik vietoje direktyvoje 2001/83 vartoto termino „medicinos atstovas“, įvedant terminą „vaistų reklamuotojas“, 2 straipsnio 71 dalyje paaiškinant, kad tai yra fizinis asmuo, RTT ir (ar) jo atstovo įgaliotas vykdyti vaistinių preparatų reklamą. Farmacijos įstatymo 54 straipsnio 2 dalyje nurodomos ir kitos nustatytos kvalifikacijos asmens pareigos: rengti ir teikti VVKT periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus; užtikrinti, kad į bet kokią VVKT reikalavimą pateikti papildomos informacijos, reikalingos vaisto naudai ir rizikai vertinti, būtų atsakoma išsamiai ir greitai, įskaitant informaciją apie tai, kiek šio vaisto parduota ar paskirta; atsakyti už kitos informacijos, svarbios vaisto naudai ir rizikai vertinti, įskaitant reikiamą informaciją apie PST, pateikimą VVKT – minėtos nuostatos, nesugriežtinant ir nedetalizuojant jų, perkeltos iš direktyvos 2001/83. Farmacijos įstatymo 53 straipsnio 2 dalyje nurodoma, kad nustatytos kvalifikacijos asmuo gali reziduoti ne tik kurioje nors Europos Sąjungos valstybėje, kaip nurodyta direktyvoje 2001/83, bet bent vienoje Ekonominės erdvės valstybėje – pagal 9A gairių išaiškinimą. RTT privalo paruošti bei patvirtinti standartines veiklos procedūras, apimančias kvalifikuoto asmens, atsakingo už FB, veiklą, taip pat kvalifikuoto asmens, atsakingo už FB, pavadavimą, esant reikalui.<sup>181</sup>

Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojui (ne nustatytos kvalifikacijos asmeniui, atsakingam už FB) farmacijos įstatymo 53 straipsnio 3 ir 4 dalyse nurodomos pareigos, vartojant tarptautiniu mastu pripažintą medicininę terminologiją, registruoti įtariamąs NR ir teikti periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus VVKT nustatyta tvarka. RTT privalo pagal pasitvirtintas procedūras rinkti, vertinti, koduoti, klasifikuoti NR, taikyti priemones pranešimų

---

<sup>181</sup> *Supra* note 180.

apie NR dubliavimui nustatyti bei jo išvengti, taip pat pranešimus apie NR perduoti per Eudragilance sistemą VVKT laikantis galiojančiuose teisės aktuose numatytų terminų.<sup>182</sup>

Farmacijos įstatymo 55 straipsnio 1 dalyje nurodomos RTT pareigos registruojant NR: apie visas užregistruotas įtariamus NR, pasireiškusias ES ar trečiojoje šalyje, RTT privalo pranešti Agentūrai ir VVKT. Esant įtariamais sunkiems NR padariniams, pasireiškusiems Lietuvoje, apie kurių pasireiškimą informavo sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistas, arba apie kuriuos, kaip pagrįstai manoma, RTT turėjo žinoti (taigi, ir sunkūs NR padariniai, pastebėti PST metu ar aptikti medicininėje mokslinėje literatūroje) ir kurie atitinka sveikatos apsaugos ministro nustatytus kriterijus, būtina pranešti VVKT ne vėliau kaip per 15 dienų nuo informacijos gavimo. Pažymėtina, kad RTT privalo pranešti VVKT visus iš sveikatos priežiūros specialistų gautus pranešimus, net jei jis nesutinka su pranešėjo pateiktu galimo priežastinio ryšio įvertinimu, tai yra, jei jis nemano, kad pasireiškęs nepageidaujamas poveikis yra susijęs su vartotu vaistu.<sup>183</sup> Jei įtariamus sunkus netikėtas NR padarinys ar įtariamus infekcijos sukėlėjo perdavimas per vaistinį preparatą įvyko trečiojoje šalyje, RTT šalia VVKT privalo informuoti ir Agentūrą. Pagal 55 straipsnio 2 dalį, jei vaistui taikyta savitarpio pripažinimo, decentralizuota arba Komisijos arbitražo procedūros, RTT turi papildomai užtikrinti, kad apie visus įtariamus sunkius NR padarinius, pasireiškiančius ES, būtų pranešta referencinei valstybei arba įgaliotai tos valstybės narės, kuri veikia kaip referencinė, institucijai. Referencinė valstybė narė yra atsakinga už šių NR analizę ir stebėseną.

Farmacijos įstatyme nurodyti reikalavimai yra identiški nurodytiesiems direktyvoje 2010/83. Direktyvoje 2010/83 nurodyta, kad valstybės narės gali įvesti papildomus, specifinius (nenurodytus šioje direktyvoje) reikalavimus sunkių ar netikėtų NR pranešimams.<sup>184</sup> RTT gautų duomenų apie pastebėtas NR teikimą VVKT tikslina Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2002 m. lapkričio 27 d. įsakyme „Dėl Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos farmakologinio budrumo reikalavimų vaistinio preparato registravimo liudijimo turėtojui“<sup>185</sup> (toliau – reikalavimų RTT įsakymas). Iš karto pažymėtina, kad šiame įsakyme naudojamas terminas „Registravimo liudijimo turėtojas“, o ne „Rinkodaros teisės turėtojas“, kaip farmacijos įstatyme. Siekiant išvengti painiavos, šiame magistro darbe bus naudojamas farmacijos įstatyme nurodytas terminas. Reikalavimų RTT įsakymo 7 straipsnyje nurodoma, kad RTT „turi skubiai pranešti VVKT apie visus gautus Lietuvoje pastebėtų spontaninių NR atvejus“. Magistro darbo

---

<sup>182</sup> *Supra* note 180.

<sup>183</sup> *Supra* note 74.

<sup>184</sup> *Supra* note 130.

<sup>185</sup> *Op. cit.* 183.



autorės nuomone, ši formuluo­te nėra tinkama, kadangi toliau nurodomi konkretūs terminai (dienomis), per kuriuos reikia pranešti apie NR, tad žodis „skubiai“ yra išmestinas. Taip pat naudojamas neaiškus, skyriuje „Pagrindinės sąvokos, jų aiškinimas“ neapibrėžtas bei kituose teisės aktuose neaptiktas terminas „spontaninės NR“. „Spontaninis“ vartojamas, kalbant apie pranešimą (tai – FB struktūros informavimas apie įtariamą NR į rinkoje esantį vaistą – reikalavimų RTT įsakymo 5.17 straipsnis). Žodis „spontaninis“ reiškia savaiminis, kylantis, atsirandantis be išorinio poveikio.<sup>186</sup> Manytina, kad tai nėra tinkamas žodis nepageidaujamai reakcijai apibūdinti, kadangi NR nėra savaiminė, ji sukeliama vartojamo vaisto. Vėlgi, kadangi po minėtos nuostatos padėtas dvitaškis ir toliau išvardinti konkretūs atvejai, apie kuriuos privaloma pranešti, nesuprantamas išsireiškimas, kad reikia pranešti „apie *visus* gautus Lietuvoje pastebėtų...“ Jei privaloma pranešti visą turimą informaciją, nereikalingas yra toliau nurodytas baigtinis sąrašas konkrečių praneštinių atvejų. Taigi, minėta norma turėtų skambėti taip: RTT turi pranešti VVKT apie gautus Lietuvoje pastebėtų NR atvejus: „1) NR, sukėlusias ligonio mirtį; 2) NR, sukėlusias vaisiaus mirtį nėštumo metu; 3) kai savižudybės atveju gydytojas, teisės medicinos gydytojas ar patologas nustato, kad miręs asmuo vartojo vaistus, kurie įtariamai susiję su NRV (gali būti savižudybės priežastimi); 4) sunkias įtariamai bei netikėtas NR, kurios nebuvo mirties priežastimi, bet sukėlė pavojų gyvybei, ligonį reikėjo gydyti stacionare arba hospitalizavimą pratęsti, kai gydymas vaistu sukėlė negalią, invalidumą, apsigimimą (įgimtą ydą), piktybinę (vėžio) ligą; 5) netikėtas NR, nepaminėtas 4 punkte; 6) vaisto neveiksmingumą, kai jis vartojamas dėl gyvybei pavojingos ligos; 7) vaisto perdozavimo atvejus (atsitiktinius ar sąmoningus), sukėlusius sunkias arba netikėtas NR, taip pat žymius vaisto perdozavimus, nors nepastebėta sunkių ar netikėtų NR; 8) įtariamą NR vaisiaus pažeidimo, nėštumo ir gimdymo patologijos atveju; 9) tokio intensyvumo NR, kuri sutrikdė ligonio kasdienę veiklą; 10) kai vaisto vartojimas nutraukiamas dėl NR; 11) kai teismo medicinos gydytojas ar patologas nustato morfologinių organų ar audinių pažeidimų, kurie įtariamai susiję su vartoto vaisto nepageidajamu poveikiu; 12) kai įtariama, jog aiškūs biocheminių tyrimų nukrypimai nuo normos yra susiję su vartotu vaistu.“<sup>187</sup> (Sąvoka „aiškūs nukrypimai“ nėra apibrėžta.)

Taigi, reikia pranešti apie bet kokią netikėtą NR, o sunkių NR sąrašas yra baigtinis. Netikėtų NR pranešimo reikalavimai išdėstyti 4 ir 5 punktuose. Tačiau nenurodyta, kad reikia pranešti tik apie sunkias arba netikėtas NR. Tad nuostatą „kai vaisto vartojimas nutraukiamas dėl NR“ galima interpretuoti plačiai – vaisto vartojimą galima nutraukti ir dėl informaciniame lapelyje nurodytos NR, bet apie ją pagal šį teisės aktą vis tiek reikia pranešti VVKT. „Sutrikdo

---

<sup>186</sup> Sudarytojai: Bendorienė, A; Bogušienė, V; Dagytė, E. ir kt. *Tarptautinių žodžių žodynas*. Vilnius: Alma littera, 2003, p. 698

<sup>187</sup> *Supra* note 74.

ligonio kasdienę veiklą“ – taip pat neapibrėžta nuostata: pirma, kiekvienas ligonis skirtingai vertina savo kasdienės veiklos sutrikdymą ir jo laipsnį (jau pati liga, nuo kurios vartojamas vaistas, sutrikdo kasdienę veiklą) ir antra, NR, sutrukdžiusi ligonio kasdienę veiklą, gali būti žinoma, įrašyta į vaisto informacinį lapelį bei neatitikti sunkios ar netikėtos NR kriterijų.

Tiesiogiai iš direktyvos 2010/83 į farmacijos įstatymą, negriežtinant ir nekonkretinant jų, perkelti ir reikalavimai, keliami PASP: pagal 55 straipsnio 3 dalį, juose turi būti pateikti pranešimai apie visas NR bei mokliškai įvertintas vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis, pagal to paties straipsnio 4 dalį, PASP pateikiami nedelsiant VVKT pareikalavus arba kas 6 mėnesius po pirmosios rinkodaros teisės suteikimo dienos iki preparato tiekimo rinkai, dvejus metus po pirmojo patiekimo rinkai ne rečiau kaip kas 6 mėnesius, vėliau dvejus metus vieną kartą per metus, po to kas 3 metus. RTT taip pat privalo atlikti vidinį FB sistemos auditą,<sup>188</sup> tačiau nenumatytos jokios sankcijos, audito metu nustatius FB sistemos netinkamą vykdymą.

Farmacijos įstatymo 55 straipsnio 6 dalyje yra iš direktyvos 2001/83 perkelta nuostata, kad RTT negali teikti visuomenei informacijos, susijusios su FB, iš anksto ar tuo pačiu metu nepranešęs VVKT. Tai turėtų apsaugoti visuomenę nuo neobjektyviai pateikiamos informacijos, tačiau pabrėžtina, kad nei minėta nuostata, nei kokia kita farmacijos įstatymo nuostata neįpareigoja ir neskatina RTT teikti jokios informacijos, susijusios su FB, visuomenei, o nesant informacijos, manytina, sudėtingai bus įgyvendinamas direktyvos 2001/83 pakeitimas, susijęs su pacientų įtraukimu į FB sistemą.

### **3.3. Sveikatos priežiūros specialistų ir farmacijos specialistų vaidmuo Lietuvos farmakologinio budrumo sistemoje**

Sveikatos apsaugos ministrui farmacijos įstatymo 52 straipsnio 2 dalyje nurodoma pareiga taikyti priemones, skatinančias sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistus teikti informaciją apie pastebėtas įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. 52 straipsnio 4 dalyje sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistams priskiriama pareiga sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka (po sveikatos apsaugos ministro taikomų priemonių paskatinimo) pranešti VVKT apie sunkius NR padarinius ar netikėtas NR ir kitus atvejus, kurie galėjo paveikti gydytų pacientų sveikatos būklę, net jei vaistas buvo vartojamas ne taip, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje, ar juo buvo piktnaudžiauta. Taigi, pranešti reikia tik apie NR, kurios nėra nurodytos vaisto informaciniame lapelyje (t.y., yra netikėtos) ir reakcijas, sukėlusias sunkius padarinius – mirtį, pavojų gyvybei, būtinybę hospitalizuoti arba pailginti gydymo stacionare trukmę, ilgalaiki

---

<sup>188</sup> *Supra* note 74.

ar reikšmingą neįgalumą arba apsigimimą. Nuoroda į „kitus atvejus, kurie galėjo paveikti sveikatos būklę“ yra netiksli ir labai išplečia praneštinios informacijos mastą – visi vaistiniai preparatai veikia į žmogaus organizmą, sukeldami vienokį ar kitokį (ir ne tik pageidaujamą) poveikį sveikatos būklei. Minėta nuostata netgi nenurodo, kad vaistinis preparatas turėtų *neigiamai* paveikti paciento sveikatos būklę ar būti netikėtas. Pagal minėtą normą bet koks sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pastebėto vaisto poveikio nepranešimas gali būti traktuojamas kaip su FB susijusių pareigų nevykdymas. Kadangi norma yra blanketinė, nukreipianti į sveikatos apsaugos ministro įsakymą, manytina, kad tikslingesnė „ir kitų atvejų“ formuluotė būtų, kad pranešti reikia „ir apie kitus sveikatos apsaugos ministro įsakyme nurodytus atvejus“. Sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų pareigas FB sistemoje tikslina sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Dėl duomenų apie sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų pastebėtas įtariamą nepageidaujamas reakcijas teikimo tvarkos aprašo patvirtinimo“<sup>189</sup> (toliau – aprašas). Pastebėtina, kad apraše, kaip ir farmacijos įstatyme, naudojami terminai „sveikatos priežiūros specialistas“ bei „farmacijos specialistas“, o anksčiau nagrinėtame VVKT įsakyme „Dėl Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos farmakologinio budrumo reikalavimų vaistinio preparato registravimo liudijimo turėtojui“ apibrėžta sveikatos priežiūros specialisto sąvoka apima ir farmacijos specialistus: „sveikatos priežiūros specialistai – gydytojai, stomatologai, teisės medicinos gydytojai, patologai, bendruomenės slaugytojai, farmacijos specialistai“<sup>190</sup>. Manytina, siekiant išvengti terminų painiavos, visuose Lietuvos teisės aktuose reikėtų naudoti vienodas sąvokas. Apraše sveikatos priežiūros specialisto sąvoka nėra paaiškinta, tačiau analizuojant šį teisės aktą tampa aišku, kad sveikatos priežiūros specialisto sąvoka galėtų apimti gydytojus, odontologus, bei slaugytojus: nurodytų NR, apie kurias reikia pranešti, teisės medicinos gydytojai bei patologai savo veikloje neturi galimybės pastebėti. Pagal aprašo 1 straipsnį, jis „nustato sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų pareigas, teikiant duomenis apie įtariamus sunkius NR padarinius, netikėtas NR ir visus kitus atvejus, kurie galėjo paveikti gydytų pacientų sveikatos būklę, duomenų pateikimo terminus ir tvarką bei duomenų pateikimo būdus“. Be anksčiau šiame skirsnyje nurodytų farmacijos įstatyme reglamentuotų pareigų, aprašas 5 straipsnyje įgalina sveikatos priežiūros bei farmacijos specialistus pranešamas NR „pagrįsti originaliais duomenimis, įrašytais į paciento ligos istoriją, ambulatorinę kortelę ar kitus paciento medicinos dokumentuose“, taip pat reikalaujamas su pranešama NR susijusių dokumentų saugojimas bei bendradarbiavimas su VVKT darbuotojais, atsakingais už FB. „Bendradarbiavimo“ aspektas nėra paaiškintas, manytina, kad tai susiję su papildomos

---

<sup>189</sup> *Supra* note 72.

<sup>190</sup> *Supra* note 74.

reikalingos informacijos teikimu VVKT darbuotojams. Pažymėtina, kad farmacijos specialistai neturi priėjimo prie daugumos nurodytų paciento duomenų (ligos istorijos, ambulatorinės kortelės), farmacijos specialistui prieinami tik gydytojo išrašyti receptai, kur pateikiama tik minimali su pacientu susijusi informacija. Juridinių asmenų, turinčių asmens sveikatos priežiūros veiklos ar vaistinės veiklos licenciją, vadovams aprašo 6 straipsnyje priskiriama pareiga „užtikrinti, kad sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistams būtų sudarytos sąlygos pranešti VVKT apie NR“ bei „VVKT prašymu ir nurodytu terminu būtų pateikta reikalinga papildoma informacija apie NR“. Kokios turėtų būti „sudarytos sąlygos“ nėra detalizuota, taigi minėtiems vadovams, vykdant šią aprašo nuostatą, pakanka užtikrinti sąlygų minimumą (tai galėtų būti prieinamas telefono ar internetinis ryšys, neieškant galimybių, pavyzdžiui suteikti specialistams papildomo laiko šiam tikslui, organizuoti apmokymus ar kaip kitaip daryti FB vykdymo pareigą lengvai ir patogiai išpildomą).

Aprašo 3 dalies „Duomenų apie nepageidaujamas reakcija teikimas“ 7 straipsnyje nurodoma, kad „sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistai privalo nedelsdami, bet ne vėliau kaip per 15 kalendorinių dienų, nuo pastebėjimo pranešti VVKT apie visus sunkius nepageidaujamos reakcijos padarinius: a) sukėlusius mirtį, pavojų gyvybei, būtinybę hospitalizuoti arba pailginti gydymo stacionare trukmę, ilgalaikį ar reikšmingą neįgalumą, apsigimimą; b) kitas kliniškai reikšmingas būkles, kurios buvo tokio intensyvumo, kad sutrikdė ligonio kasdienę veiklą; c) piktybinę (vėžio) ligą; d) vaisto neveiksmingumą, kai jis vartojamas dėl gyvybei pavojingos ligos, taip pat vakcinų ir kontraceptinių preparatų neveiksmingumą; e) vaisto perdozavimo atvejus (atsitiktinius ar sąmoningus); f) vaisto piktnaudžiavimo atvejus; g) ženklus laboratorinių tyrimų duomenų nukrypimo nuo normos atvejus, kurie įtariami susiję su vartotu vaistu; h) vaisiaus pažeidimą nėštumo ar gimdymo atveju; i) kai vaisto vartojimas nutraukiamas dėl sunkaus NR padarinio.“ Pirmiausia pabrėžtina, kad reikalaujama pranešti apie išvardintus „sunkius NR padarinius“. Taigi, nereikalaujama pranešti apie netikėtas NR. Pagal aprašo pirmosios dalies „Bendrosios nuostatos“ išaiškinimą, NR terminas apima „sunkius NR padarinius, netikėtas NR ir visus kitus atvejus, kurie galėjo paveikti gydytų pacientų sveikatos būklę“. Tačiau skyriuje „Duomenų apie nepageidaujamas reakcijas teikimas“ kalbama tik apie konkrečius sunkius padarinius sukėlusias NR, nagrinėjamos normos neįmanoma išskleisti, įkeliant ir netikėtas NR, ir „visus kitus atvejus“.

Norma „kitas kliniškai reikšmingas būkles, kurios buvo tokio intensyvumo, kad sutrikdė ligonio kasdienę veiklą“ yra vertinamoji, ją taikant neįmanoma išvengti subjektyvumo. Pavyzdžiui, tyrimai rodo, kad pacientai įvardija nuovargį kaip nepageidaujamą poveikį, sutrikdžiusį kasdienę jų veiklą ir turėjusį neigiamos įtakos jų gyvenimo kokybei, o sveikatos

priežiūros specialistai nelaiko nuovargio NR, apie kurią reikėtų pranešti.<sup>191</sup> Farmacijos specialisto diskrecijoje yra pranešti apie paciento išsakytą NR ar ne, manytina, kad farmacijos specialistas privalo pranešti tas NR, kurias pacientas suvokia kaip sukėlusias sunkius padarinius ir dėl to nutraukia vaisto vartojimą.

Pastebėtini neatitikimai tarp ankstesniame poskyryje nagrinėtų sunkių padarinių, apie kuriuos reikia pranešti RTT<sup>192</sup>, bei sunkių padarinių, apie kuriuos pranešti turi sveikatos priežiūros specialistai. Sveikatos priežiūros specialistai privalo pranešti apie vaistinio preparato neveiksmingumą ne tik tuo atveju, kai jis vartojamas dėl gyvybei pavojingos ligos (kaip yra RTT pareigos atveju), bet ir apie vakcinų ir kontraceptinių preparatų neveiksmingumą; ne tik apie vaistinio preparato perdozavimo, bet ir apie piktnaudžiavimo vaistu atvejus. Išėitų, kad RTT, gavęs tokią informaciją iš gydytojo, jos pranešti VVKT neprivalėtų. O štai vaistinio preparato vartojimo nutraukimo atveju, sveikatos priežiūros specialistas turi pranešti, tik jei tai atsitinka dėl sunkaus NR padarinio, o RTT privalo pranešti apie bet kurį atvejį, kai pacientas nutraukia vaisto vartojimą dėl NR. Pabrėžtina ir tai, kad nei farmacijos įstatyme, nei apraše nėra nurodyta pareiga sveikatos priežiūros specialistams teikti informaciją apie pastebėtas NR rinkodaros teisės turėtojams, tačiau abiejuose minėtuose teisės aktuose nurodoma, kad RTT gauna šią informaciją iš sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistų. Reikalavimų RTT įsakyme, kalbant apie NR, informaciją apie kurias RTT gavo iš sveikatos priežiūros specialistų, reikalaujama, kad RTT vis tiek informuotų VVKT, net jei žino, kad sveikatos priežiūros specialistas pats pranešė apie NR į vieną iš jo preparatų VVKT (tik reikia pridėti nuorodą, kad šis pranešimas gali būti prieš tai pateikto pranešimo dublikatas)<sup>193</sup> – taigi, kaip ir pabrėžiama RTT svarba pranešinėjimo VVKT procese – atrodytų, kad sveikatos priežiūros specialistas turėtų informuoti RTT ne tik apie pačią NR, bet ir apie tai, kad jis jau pranešė VVKT apie ją, nors joks teisės aktas jo neįpareigoja to daryti.

Pagal aprašo 8 straipsnį, pranešdami apie pastebėtas NR, sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistai privalo užpildyti nurodytą pranešimo apie įtariamą NR formą (pateikiama magistro darbo 1 priede). Pažymėtina, kad pateiktą formą pilnai užpildyti gali tik gydytojas; tiek odontologui, tiek farmacijos specialistui gali būti sudėtinga surinkti tokius duomenis, kaip kiti paciento vartoti vaistai (tik iš žodinio paciento nupasakojimo – šie specialistai neturi ligos istorijos), anamnezė, tyrimų rezultatai, įtariama vaistų sąveika ir netgi paciento svoris (jei pacientas, atėjęs į vaistinę ar odontologo kabinetą, jo nežino). Aprašo 10 straipsnyje teigiama, kad, „jei pranešimo apie įtariamą NR formai užpildyti visos reikalingos informacijos surinkti per

---

<sup>191</sup> de Langen, J.; van Hunsel, F.; Passier, A.; de Jong-van den Berg, L.; van Grootheest, K., *supra* note 160.

<sup>192</sup> *Supra* note 74.

<sup>193</sup> *Ibid.*

nurodytą laikotarpį neįmanoma, tokiu atveju, nepažeidžiant nustatyto termino, VVKT turi būti pateiktas pranešimas, kuriame būtų bent šie duomenys: pranešėjo vardas, pavardė, adresas, specialybė; ligonio inicialai, amžius, lytis; įtariamas vaistinis preparatas(-ai); aprašoma NR (vertinama kaip sunkus NR padarinys ar netikėta NR) ir jos baigtis“ – būtent tokį informacijos minimumą galėtų surinkti minėti specialistai. Tačiau, pagal tą patį straipsnį, likusius duomenis vis tiek privaloma surinkti ir pateikti vėliau – taigi, odontologai bei farmacijos specialistai gali siųsti tik neteisingai (ne iki galo) užpildytus pranešimus. Apraše nenurodoma, ar registruojami ir vertinami nepilnai užpildyti pranešimai. Taigi, galima teigti, kad Lietuvoje nėra sudarytos sąlygos FB sistemoje dalyvauti kitiems sveikatos priežiūros specialistams (išskyrus gydytojus), nors, kaip parodė kitose šalyse atliktos studijos, tiek farmacijos specialistai, tiek bendruomenės slaugytojai gali vaidinti svarbų vaidmenį pranešinėjant apie NR. Slaugės dažnai užmezga glaudesnę kontaktą su pacientais ir gali gauti daugiau bei tikslesnės informacijos apie pasireiškusius nepageidaujamus poveikius,<sup>194</sup> tyrimų metu pastebėta, kad, suteikus priemones bei reikalingą apmokymą, slaugos specialistų dalyvavimas FB sistemoje – pranešinėjimas apie pastebėtas NR ne tik gydytojams, bet ir tiesiogiai atsakingoms institucijoms – pagerina FB vykdymą, tai yra užtikrina didesnę rinkoje esančių vaistų saugumą.<sup>195</sup> Daugelyje šalių farmacijos specialistų aktyvumas FB sistemoje yra žymiai menkesnis nei kitų sveikatos priežiūros specialistų.<sup>196</sup> Pastebėta, kad svarus farmacijos specialistų indėlis į FB sistemą užfiksuojamas tose šalyse, kur yra įdiegta kompiuterinė sistema, suteikianti galimybę farmacijos specialistams rasti reikiamus duomenis apie paciento ligos istoriją bei paskirtus vaistus.<sup>197</sup> Lietuvoje tokia sistema nėra įdiegta, pacientai gali laisvai pasirinkti vaistinę, kurioje perka vaistus (nėra reikalavimo, kaip gydymo įstaigos atveju, lankytis vienoje pasirinktoje vaistinėje, kur būtų kaupiami duomenys apie pacientui išduotus vaistus), tad farmacijos specialistai neturi galimybės užfiksuoti galimo piktnaudžiavimo vaistais ar vaistų sąveikos. Lietuvoje atliktų tyrimų rasti nepavyko, tačiau kitose šalyse atlikti tyrimai parodė, kad farmacijos specialistus skatina pranešti pastebėtas NR tokie veiksniai, kaip pravedami kvalifikuoti apmokymai,<sup>198</sup> po kurių farmacijos

---

<sup>194</sup> Cirillo, M. *et al.* Clinician Versus Nurse Symptom Reporting Using The National Cancer Institute-Common Terminology Criteria For Adverse Events During Chemotherapy: Results Of A Comparison Based On Patient's Self-Reported Questionnaire. *Annals of Oncology*. 2009, 20: 1929–1935.

<sup>195</sup> Hall, M.; McCormack, P.; Arthur, N.; Febely, J. The Spontaneous Reporting of ADRs by Nurses. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 40: 173 – 175; Backstrom, M.; Ekman, E.; Mjorndal, T. Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweeden. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007, 63(6): 613-618.

<sup>196</sup> Cox, A. Embracing ADR Reporting Could Improve Pharmacists' Standing. *Pharmaceutical Journal*. 2002, 269(7205):14.

<sup>197</sup> van Grootheest, A.C.; de Jong-van den Berg, L.T. The Role of Hospital and Community Pharmacists in Pharmacovigilance. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2005, 1:126-133.

<sup>198</sup> Herdeiro, M. T. *et al.* Influence of Pharmacists' Attitudes on Adverse Drug Reaction Reporting : a Case- control Study in Portugal. *Drug Safety*. 2006, 29(4):331-340.

specialistų pranešimų dažnis gali padidėti iki trijų kartų,<sup>199</sup> darbdavių teigiamas požiūris bei paskatinimas,<sup>200</sup> suteikimas papildomo laiko pranešimams siųsti,<sup>201</sup> papildomas užmokestis<sup>202</sup> ar paprasčiausiai parodymas, kad jų pranešimas yra svarbus indėlis į FB, o tuo pačiu ir į pacientų saugumą.<sup>203</sup>

Būtina pažymėti ir tai, kad, nors gydytojai yra vieninteliai FB sistemos subjektai, turintys visą informaciją, reikalingą pranešimui apie pastebėtą NR užpildymui, gydytojų dalyvavimas Lietuvos FB sistemoje yra menkas: per 2009 metus VVKT gavo 171 pranešimą apie NR, per 2008 metus – 166, per 2007 metus – 134.<sup>204</sup> Kitose šalyse atlikti tyrimai parodė, kad kaip pagrindines nepranešimo priežastis gydytojai nurodo pastebėtos NR nereikšmingumą, įsitikinimo dėl ryšio buvimo tarp pastebėto neigiamo poveikio ir vaisto vartojimo stoką, nežinojimą, apie kokias NR reikia pranešti bei pranešinėjimo prasmės nesuvokimą.<sup>205</sup> Didžiausia paskata pranešti gydytojai nurodė pasireiškusios NR sunkumą ir neseniai registruoto vaisto sukeltos NR pastebėjimą.<sup>206</sup> Lietuvoje iki šiol nėra atlikta mokslinių tyrimų, nagrinėjančių menko sveikatos priežiūros bei farmacijos specialistų dalyvavimo FB sistemoje priežastis. Nustačius šias priežastis (ar tai yra pareigos pranešinėti NR nežinojimas, ar nežinojimas, kaip tą atlikti, ar motyvacijos nebuvimas, ar laiko, priemonių stoka ir panašiai) būtų galima imtis atitinkamų priemonių padėčiai taisyti.

---

<sup>199</sup> Ribeiro-Vaz, I. *et al.* Strategies to Increase the Sensitivity of Pharmacovigilance in Portugal. *Revista de Saude Publica*. 2011, 45(1):129-135.

<sup>200</sup> Gavaza, P.; Brown, C.M.; Khoza, S. Texas Pharmacists' Opinions on Reporting Serious Adverse Drug Events to the Food and Drug Administration: a Qualitative Study. *Pharmacy World and Science*. 2010, 32(5):651-657.

<sup>201</sup> Granas, A.G. *et al.* Pharmacists' Attitudes Towards the Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions in Norway. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007, 16(4):429-434.

<sup>202</sup> Armour, C.; Brilliant, M.; Krass, I. Pharmacists' Views On Involvement In Pharmacy Practice Research: Strategies For Facilitating Participation. *Pharmacy Practice*. 2007, 5(2):59-66.

<sup>203</sup> Gavaza, P. *et al.* Examination of Pharmacists' Intention to Report Serious Adverse Drug Events (ADEs) to the FDA Using the Theory of Planned Behavior. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2011, 7(4):369-382.

<sup>204</sup> Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, *supra* note 46.

<sup>205</sup> Cosentino, M.; Leoni, O.; Banfi, F.; Lecchini, S.; Frigo, G., *supra* note 101.

<sup>206</sup> Hasford, J.; Goettler, M.; Munter, K. H.; Muller-Oerlinghausen, B. Physician's Knowledge and Attitudes Regarding the Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2002, 55(9):945-950.

## IŠVADOS

1. Aktyviojo farmakologinio budrumo privalumas – jį vykdant gaunama žymiai daugiau duomenų apie vaisto saugumą nei pasyviojo farmakologinio budrumo metu. Pasyvusis farmakologinis budrumas pranašesnis už aktyvųjį tuo, kad paprasčiau įgyvendinamas, reikalaujantis mažesnių kaštų bei vykdomas ilgesnį laiko tarpą, dėl ko svarbus nustatant retas nepageidaujamas reakcijas.

2. Naujuoju Europos Sąjungos farmakologinio budrumo reglamentavimu patikslinamos farmakologinio budrumo sistemoje dalyvaujančių subjektų pareigos, sustiprinamos nacionalinės farmakologinio budrumo sistemos įvedant reikalavimą įdiegti rizikos valdymo sistemas; įsigaliojus direktyvai 2010/84 ir reglamentui 1235/2010 bus gaunama daugiau su farmakologiniu budrumu susijusių duomenų (dėl nepageidaujamos reakcijos sąvokos išplėtimo, pacientų įtraukimo į farmakologinio budrumo sistemą, poregistracinių saugumo tyrimų atlikimo reglamentavimo pakeitimo), bus sustiprinta Eudravigilance duomenų bazė. Naujasis reglamentavimas taip pat turėtų padidinti farmakologinio budrumo sistemos skaidrumą, vis dėlto palikti priėjimo prie Eudravigilance duomenų bazės apribojimai gali neleisti pilnai įgyvendinti šio tikslo.

3. Lietuvos farmakologinio budrumo sistema nėra efektyvi dėl tokių priežasčių: Lietuvos teisės aktuose, reglamentuojančiuose farmakologinį budrumą, pateikti reikalavimai pranešimui apie nepageidaujamą reakciją pilnai išpildomi tik gydytojams, – farmacijos specialistai, odontologai, slaugos specialistai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai pagal disponuojamus duomenis gali būti nepajėgūs pateikti visos reikalaujamos informacijos apie pacientą; sveikatos apsaugos ministras netaiko priemonių, skatinančių gydytojus ir farmacijos specialistus pranešti apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas; Lietuvos teisės aktuose nėra numatyta sankcijų už su farmakologiniu budrumu susijusių pareigų nevykdymą ar netinkamą vykdymą. Lietuvos teisės aktuose, reglamentuojančiuose farmakologinį budrumą, naudojamos skirtingos sąvokos: vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas ir registravimo liudijimo turėtojas; kvalifikuotas asmuo ir nustatytos kvalifikacijos asmuo; skirtingai apibrėžiama sveikatos priežiūros specialisto sąvoka.



## REKOMENDACIJOS

1. Europos Sąjungos teisės aktuose numatyti sankcijas už audito metu nustatytą nepakankamą nacionalinės farmakologinio budrumo sistemos efektyvumą.

2. Lietuvos teisės aktuose nustatyti įpareigojimą nacionalinėje vaistų interneto svetainėje skelbti informaciją apie Skubios Europos Sąjungos procedūros inicijavimą Lietuvoje registruotam vaistiniam preparatui.

3. Nacionaliniame reglamentavime nurodyti išimtinius atvejus, kada gali būti leista teikti pašalintą iš rinkos vaistą juo gydomiems pacientams, taip pat nurodyti pereinamojo laikotarpio, kurio metu atitinkamas vaistas bus tiekiamas, trukmę.

4. Suvienodinti Lietuvos teisės aktuose naudojamus terminus.

5. Lietuvos teisės aktuose nustatyti sankcijas rinkodaros teisės turėtojams už su farmakologiniu budrumu susijusių pareigų nevykdymą ar netinkamą vykdymą.

6. Sveikatos apsaugos ministrui vykdyti Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo 52 straipsnio 2 dalies nuostatą – „taikyti priemones, skatinančias sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistus teikti informaciją apie pastebėtas įtariamąs nepageidaujamas reakcijas“. Siekiant išsiaiškinti, kokios skatinančios priemonės būtų priimtinausios, tikslinga Lietuvoje atlikti mokslinius tyrimus ir išsiaiškinti sveikatos priežiūros bei farmacijos specialistų lūkesčius šioje srityje.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

### **Europos Sąjungos teisės aktai:**

1. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. [1965] OJ L 22.

2. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. [2010] OJ L 348/74.

3. Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. balandžio 4 d. direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo. [2001] OL L 121/34.

4. Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus. [2001] OL L 311/67.

5. Tarybos 1993 m. liepos 22 d. reglamentas 2309/93/EEB, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo bei priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų vertinimo agentūrą. [1993] OL L 214/1.

6. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas 2004 m. kovo 31 d. Nr.726/2004, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų agentūrą. [2004] OL L 136/1.

7. Tarybos reglamentas 1993 m. liepos 22 d. 2309/93/EEB, nustatantis Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo bei priežiūros tvarką ir įsteigiantis Europos vaistų vertinimo agentūrą. [1993] OL L 214/1.

8. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2010 m. gruodžio 15 d. Nr.1235/2010, kuriuo iš dalies keičiamas Reglamentas (EB) Nr.726/2004, nustatančio Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančio Europos vaistų agentūrą, nuostatos dėl žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo, ir Reglamentas (EB) Nr.1394/2007 dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų. [2010] OL L 348/1.

### **Lietuvos Respublikos teisės aktai:**

9. Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 78-3056.

10. Lietuvos Respublikos viešojo administravimo įstatymas. *Valstybės žinios*. 1999, Nr. 60-1945.

11. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“. *Valstybės žinios*. 1998, Nr.57-1608.
12. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2008 m. birželio 13 d. įsakymas Nr. V-582 „Dėl Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registro įsteigimo ir jo nuostatų patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2008, Nr.74-2884.
13. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr.V-435 „Dėl leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 62-2292.
14. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2010 m. gruodžio 7 d. įsakymas Nr. 1A-1323 „Dėl farmakologinio budrumo patikrinimų taisyklių patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2010, Nr. 145-7475.
15. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2010 m. gruodžio 9 d. įsakymas Nr. 1A-1325 „Dėl Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2002 m. lapkričio 27 d. įsakymo Nr.151 „Dėl farmakologinio budrumo reikalavimų vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojui“ pakeitimo“. *Valstybės žinios*. 2010, 146-7506.
16. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymas Nr.669 „Dėl bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2001, Nr. 8-297.
17. Lietuvos Respublikos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2003 m. gruodžio 8 d. įsakymas Nr. 1A-595 „Dėl preparato charakteristikų santraukos šablono ir informacijos apie vaistinius preparatus formatavimo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2004, Nr.10-299.
18. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. lapkričio 13 d. įsakymas Nr. V-945 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 1998 m. birželio 12 d. Įsakymo Nr.320 „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“ pakeitimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr.125-4768.
19. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. lapkričio 20 d. įsakymas Nr. V-952 „Dėl duomenų apie sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistų pastebėtas įtariamą nepageidaujamą reakciją teikimo tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 127-4852
20. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2002 m. lapkričio 27 d. įsakymas Nr.151 „Dėl Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos

prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos farmakologinio budrumo reikalavimų vaistinio preparato registravimo liudijimo turėtoji“. *Valstybės žinios*. 2002, Nr.116-5232.

21. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2004 m. liepos 14 d. įsakymas Nr.1A-406 „Dėl vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimų vykdymo tvarkos“. *Valstybės žinios*. 2004, Nr.113-4265.

22. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr.V-596 „Dėl vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių, supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, vaistinių preparatų pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, vaistinio preparato rinkodaros teisės perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2007, Nr. 78-3176.

23. Lietuvos Respublikos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2006 m. spalio 25 d. įsakymas Nr.1A-629 „Dėl vaistinio preparato rinkodaros pažymėjimo priedų formų, standartinių teiginių ir terminų, kurie turi būti vartojami preparato charakteristikų santraukoje, ženklavime ir pakuotės lapelyje, patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 116-4431.

24. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2006 m. spalio 30 d. įsakymas Nr.1A-633 „Dėl klinikinių vaistinių preparatų tyrimų metu pastebėtų nepageidaujamų reiškinių ir nepageidaujamų reakcijų į tiriamuosius vaistinius preparatus pranešimo tvarkos aprašo patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2006, Nr. 120-4579

25. Lietuvos Respublikos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos viršininko 2004 m. vasario 9 d. įsakymas Nr.1A-105 „Dėl vaistinio preparato perregistravimo paraiškos formos patvirtinimo“. *Valstybės žinios*. 2004, 15-185.

#### **Kitų šalių teisės aktai:**

26. Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 129. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali

per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16].

<http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm> >

27. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln 24.08.1976 [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16]. <[http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg\\_1976/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf) >

28. Polish Pharmaceutical Law, 6th September 2001 [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16]. <<http://www.gif.gov.pl/rep/gif/pliki/Pharmaceutical%20Law%20-%20June2009.pdf> >

29. The Criminal Code of Finland (39/1889, amendments up to 940/2008 included) [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16].

<<http://www.finlex.fi/en/laki/kaannokset/1889/en18890039.pdf> >

30. 25 Mars 1964.- Loi sur les médicaments [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-16].

<[http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1964032530&table\\_name=loi](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1964032530&table_name=loi) >

#### **Specialioji literatūra (lietuvių kalba):**

31. Bubnienė, D.; Ruževičius, J. Kokybės valdymo sveikatos priežiūros institucijose ypatumai. *Verslo ir teisės aktualijos*. 2010, 5: 17-35.

32. Stakišaitis, D.; Danila, E. *Farmakologinio budrumo pagrindai. Metodinės rekomendacijos*. Vilnius: Žygimantų spaustuvė, 2003.

33. Sudarytojai: Bendorienė, A; Bogušienė, V; Dagitė, E. ir kt. *Tarptautinių žodžių žodynas*. Vilnius: Alma littera, 2003.

34. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. *Farmakologinis budrumas*. I tomas, Nr.4-5. Vilnius: Žygimantų spaustuvė, 2002.

35. Vansevičius, S. *Valstybės ir teisės teorija*. Vilnius, Justitia, 2000.

#### **Specialioji literatūra (anglų kalba):**

36. Abraham, J.; Davis, C. A Comparative Analysis of Drug Safety Withdrawals in the UK and the US (1971–1992): Implications for Current Regulatory Thinking and Policy. *Social Science And Medicine*. 2005, 61(5): 881–892.

37. Annas, G. J., Elias, S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *American Journal of Public Health*. 1999, 89(1): 98-101.

38. Armour, C.; Brilliant, M.; Krass, I. Pharmacists' Views On Involvement In Pharmacy Practice Research: Strategies For Facilitating Participation. *Pharmacy Practice*. 2007, 5(2):59–66.

39. Arnaiz, J. A. *et al.* The Use of Evidence In Pharmacovigilance. Case Reports As the Reference Source For Drug Withdrawals. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2001, 57(1): 89-91.
40. Basch, E. *et al.* Adverse Symptom Event Reporting By Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009, 101: 1624–1632.
41. Bates, D. W. *et al.* The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA (The Journal of the American Medical Association)*. 1997, 277(4): 307–311.
42. Blenkinsopp, A.; Vilkie, P.; Wang, M.; Routledge, P. A. Patient Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions: A Review of Published Literature And International Experience. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007, 63(2): 148–156.
43. Borg, J-J. *et al.* Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is the Europe Heading to?: A Review of the New Legislation on Pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2011, 34(3):187-197.
44. Cadieux, R. J. Drug Interactions in the Elderly. How Multiple Drug Use Increases Risk Exponentially. *Postgrad Med J*. 1989, 86(8): 179–186.
45. Carleton, B.C.; Smith, M. A.; Gelin, M.N.; Heathcote, S. C. Paediatric Adverse Drug Reaction Reporting: Understanding And Future Directions. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*. 2006, 14(1):45–57.
46. Cirillo, M. *et al.* Clinician Versus Nurse Symptom Reporting Using The National Cancer Institute – Common Terminology Criteria For Adverse Events During Chemotherapy: Results Of A Comparison Based On Patient’s Self-Reported Questionnaire. *Annals of Oncology*. 2009, 20: 1929–1935.
47. Clarkson, A; Conroy, S.; Burroughs, K.; Choonara, I. Surveillance For Adverse Drug Reactions In Children: A Paediatric Regional Monitoring Centre. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy Archive*. 2004, 6:20-23.
48. Cosentino, M.; Leoni, O.; Banfi, F.; Lecchini, S.; Frigo, G. Attitudes to Adverse Drug Reaction Reporting by Medical Practitioners in a Northern Italian District. *Pharmacological Research*. 1997, 35(2):85-88.
49. Cox, A. Embracing ADR Reporting Could Improve Pharmacists’ Standing. *Pharmaceutical Journal*. 2002, 269(7205):14.
50. D’Arcy, P. F.; Griffin, J. P. *Iatrogenic Diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1972.

51. de Langen, J.; van Hunsel, F.; Passier, A.; de Jong-van den Berg, L.; van Grootheest, K. Adverse Drug Reaction Reporting By Patients In The Netherlands: Three Years Of Experience. *Drug Safety*. 2008, 31:515–524.
52. Domenech, G. New European Legislation on Pharmacovigilance. *Pharmaceuticals Policy and Law*. 2011, 13(1-2): 7-27
53. Egberts, T.C.; Smulders, M.; de Koning, F. H.; Meyboom, R. H.; Leufkens, H. G. Can Adverse Drug Reactions Be Detected Earlier? A Comparison of Reports By Patients And Professionals. *British Medical Journal*. 1996, 313: 530–531.
54. European Observatory on Health Care Systems Series, edited by Mossialos,E.; Mrazek,M.; Walley,T. *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*. Berkshire, 2004.
55. Faden, L. B.; Milne, C- P. Pharmacovigilance Activities in the United States, European Union and Japan: Harmonic Convergence or Convergent Evolution? *Food And Drug Law Journal*. 2008, 63: 683-695.
56. Garattini, S.; Bertele, V. Anything New in EU Pharmacovigilance? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011, 67(11):1199-1200.
57. Gawert, L. *et al.* How Well Do Patient Reports Reflect Adverse Drug Reactions Reported By Rheumatologists? Agreement of Physician- And Patient-reported Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis Observed in the German Biologics Registre. *Rheumatology*. 2010, 50: 152-160.
58. Gavaza, P.; Brown, C.M.; Khoza, S. Texas Pharmacists' Opinions on Reporting Serious Adverse Drug Events to the Food and Drug Administration: a Qualitative Study. *Pharmacy World and Science*. 2010, 32(5):651-657.
59. Gavaza, P. *et al.* Examination of Pharmacists' Intention to Report Serious Adverse Drug Events (ADEs) to the FDA Using the Theory of Planned Behavior. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2011, 7(4):369-382.
60. Granas, A.G. *et al.* Pharmacists' Attitudes Towards the Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions in Norway. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007, 16(4):429-434.
61. Hall, M.; McCormack, P.; Arthur, N.; Febely, J. The Spontaneous Reporting of ADRs by Nurses. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 40: 173 – 175; Backstrom, M.; Ekman, E.; Mjorndal, T. Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007, 63(6): 613-618.

62. Hanz-Dujmovic, I.; Sulic-Milišić, Z.; Starešiniš-Šernhorst, I. Issues with regulatory pharmacovigilance in East European countries: The industry perspective. *Toxicology letters*. 2007, 168(3): 228-235.
63. Harmark. L.; van Grootheest, A. C. Pharmacovigilance: Methods, Recent Developments and Future Perspectives. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008, 64: 743-752.
64. Hasford, J.; Goettler, M.; Munter, K. H.; Muller-Oerlinghausen, B. Physician's Knowledge and Attitudes Regarding the Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2002, 55(9):945-950.
65. Hazell, L.; Shakir, S. A. Under-reporting of Adverse Drug Reactions : A Systematic Review. *Drug Safety*. 2006, 29:385–396.
66. Heiat, A.; Gross, C.P.; Krumholz, H. M. Representation of the Elderly, Women, and Minorities in Heart Failure Clinical Trials. *Archives of Internal Medicine*. 2002, 162(15): 1682–1688.
67. Herdeiro, M. T. *et al.* Influence of Pharmacists' Attitudes on Adverse Drug Reaction Reporting : a Case- control Study in Portugal. *Drug Safety*. 2006, 29(4):331-340.
68. Hitchen, L. Adverse Drug Reactions Result In 250 000 UK Admissions A Year. *British Medical Journal*. 2006, 332:1109.
69. Hocine, M. N. *et al.* Sequential Case Series Analysis for Pharmacovigilance. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2009, 172(1): 213-236.
70. Home, P.D.; Pocock, S. J.; Beck-Nielsen, H. *et al.* Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – an Interim Analysis. *New England Journal of Medicine*. 2007, 357: 28–38.
71. Jacobs, J. R. *et al.* Aging Increases Pharmacodynamic Sensitivity to the Hypnotic Effects of Midazolam. *Anesthesia and Analgesia*. 1995, 80(1): 143- 148.
72. Jarernsirikornkul, N.; Kakaew, W.; Loalukkana, W.; Krska, J. Adverse Drug Reaction Monitoring: Comparing Doctor And Patient Reporting For New Drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009, 18:240–245.
73. Jarernsirikornkul, N. *et al.* Patient Reporting of Potential Adverse Drug Reactions: A Methodological Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002, 53(3): 318-325.
74. Kelsey, F. O. Thalidomide Update: Regulatory Aspects. *Teratology*. 1998, 38(3): 221- 226.
75. Koren, G.; Pastuszak, A.; Ito, S. Drugs in Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1998, 338: 1128-1137.



76. Lee, A. *Adverse Drug Reactions*. London: Pharmaceutical Press, 2002.
77. Luteijn, J. M. *et al*. State of the Art in Benefit-Risk Analysis: Medicines. *Food and Chemical Toxicology*. 2012, 50: 26-32.
78. Macfarlane, N. *et al*. Legal Basis – EU. In: Mann, R. D.; Andrews, E. B. *Pharmacovigilance, Second edition*. England: John Wiley and Sons Ltd.
79. Mann, R. D.; Andrews, E. B. *Pharmacovigilance, Second edition*. England: John Wiley and Sons Ltd.
80. Moride, Y.; Haramburu, F.; Requejo, A. A.; Begaud B. Under-reporting of Adverse Drug Reactions in General Practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997, 43(2):177-181.
81. Nissen, S. E.; Wolski, K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007, 356: 2457–2471.
82. Olsson, S. The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts. *Drug Safety*. 1998, 19(1): 1- 10.
83. Pirmohamed, M.; James, S.; Meakin, S. *et al*. Averse Drug Reactions as a Cause of Admission to Hospital: Prospective Analysis of 18 820 patients. *British Medical Journal*. 2004, 329: 15–19.
84. Rawlins, M. D.; Thompson, J. W. Mechanisms of adverse drug reactions. *Davies, D. Textbook of adverse drug reactions*. New York: Oxford University Press, 1991.
85. Ribeiro-Vaz, I. *et at*. Strategies to Increase the Sensitivity of Pharmacovigilance in Portugal. *Revista de Saude Publica*. 2011, 45(1):129-135.
86. Shah, S.S. *et al*. Off-label Drug Use In Hospitalized Children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2007, 161: 282–290.
87. Singh, S.; Loke, Y. K.; Furberg, C. D. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: a Meta-analysis. *JAMA*. 2007, 298: 1189–1195.
88. Smithells, D. Does Thalidomide Cause Second Generation Birth Defects? *Drug Safety*. 1998, 19(5): 339-341.
89. Stephens, T., Brynner, R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing. 2001.
90. Strom, B. L. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. Oxford, UK, John Wiley and Sons, Ltd., 1994.
91. Stenver, D. I. Pharmacovigilance: What To Do If You see An Adverse Reaction And The Consequences. *European Journal of Radiology*. 2008, 66: 184–186.

92. Tobaiqy, M. et al. Views Of Parents And Pharmacists Following Participation In A Paediatric Pharmacovigilance Study. *Pharmacy World And Science*. 2010, 32(3):334–338.
93. Topol, E. Failing the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *New England Journal of Medicine*. 2004, 351(17): 1707–1709.
94. van Grootheest, A.C.; de Jong-van den Berg, L.T. The Role of Hospital and Community Pharmacists in Pharmacovigilance. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2005, 1:126-133.
95. van Grootheest, K.; de Jong-van den Berg, L. Patients' Role In Reporting Adverse Drug Reactions. *Expert Opinion On Drug Safety*. 2004, 3(4): 363–368.
96. Von Laue, N. C., Schwappach, D. L., Koeck, C. M. The Epidemiology of Preventable Adverse Drug Events: a Review of Literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2003, 115(12):407-415.
97. Vrublevska, K.; Brauere, Z.; Jekabsons, K.; Zile. I.; Tarasevičius, E.; Muceniece, E. Awareness and Attitudes of Latvian Community Pharmacists and Pharmacy Assistants Toward Reporting Adverse Drug Reactions. *Medicina (Kaunas)*. 2011, 47(2):85-90.
98. Wax, P. M. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Annals of Internal Medicine*. 1995, 122(6): 456- 461.
99. World Health Organization. *A Practical Handbook on the Pharmacovigilance of Antiretroviral Medicines*. France: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009.
100. World Health Organization. *Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
101. World Health Organization. *The Importance Of Pharmacovigilance- Safety Monitoring of medicinal products*. United Kingdom: Who Library Cataloguing-in-Publication Data, 2002.
102. Wu, W.K.; Pantaleo, N. Evaluation of Outpatient Adverse Drug Reactions Leading to Hospitalization. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2003, 60(3):253-259.
103. Zancan, A. et al. A New Model of Pharmacovigilance? A Pilot Study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2009, 63: 451-455.

#### **Elektroniniai šaltiniai:**

104. Lietuvos bioetikos komitetas. *Bioetikos aktualijos* [interaktyvus]. [žiūrėta 2011-10-15]. <<http://bioetika.sam.lt/>>
105. Jankūnas, R. Naujų vaistų vartojimas Lietuvoje: teisiniai aspektai šiandien ir galimybės rytoj [interaktyvus]. 2008, [žiūrėta 2011-10-16].

<<http://www.lrinka.lt/Pranesim/LLRI.ppt#256,1>, Naujų vaistų vartojimas Lietuvoje: teisiniai aspektai šiandien ir galimybės rytoj>

106. Portalas EUROPA [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-02-04].

<[http://europa.eu/agencies/regulatory\\_agencies\\_bodies/policy\\_agencies/ema/index\\_lt.htm](http://europa.eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ema/index_lt.htm)>

107. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba [interaktyvus]. Vilnius, 2011 [žiūrėta 2012-03-25]. <<http://www.vvkt.lt/index.php?103192116>>

108. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. *Farmakologinis budrumas* [interaktyvus]. 2010, 1(44) [žiūrėta 2012-04-15]. <<http://www.vvkt.lt/index.php?3987094519>>

109. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *EudraWatch-European Reporting System (EudraWatch-ERS) Global Implementation Plan* [interaktyvus]. London, 2000 [žiūrėta 2012-02-16]. <<http://ec.europa.eu/idabc/servlets/Doc59c7.pdf?id=1934>>

110. European Commission [interaktyvus]. [žiūrėta 2011 12 28]. <[http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm)>

111. European Commission. *A Guideline On Summary Of Product Characteristics* [interaktyvus]. 2009 [žiūrėta 2012-02-29]. <[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpe\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpe_guideline_rev2_en.pdf)>

112. European Commission Enterprise Directorate – General. *Pharmaceuticals in the European Union* [interaktyvus]. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2000 [žiūrėta 2012-02-11].

<<http://www.kfd.org.tr/files/avrupa%20birliiginde%20ilac.pdf>>

113. European Commission. *The EU Pharmacovigilance System* [interaktyvus]. 2012 [žiūrėta 2011-11-05]. <[http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm)>

114. European Medicines Agency. *European Medicines Agency Confirms Positive Benefit–Risk Balance For Rosiglitazone and Pioglitazone* [interaktyvus]. 2007, London, [žiūrėta 2012-03-11].

<[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/11/WC500011009.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500011009.pdf)>

115. European Medicines Agency. *European Medicines Agency Recommends Suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim* [interaktyvus]. 2010, London [žiūrėta 2012-03-11].

<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/09/news\\_detail\\_001119.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jenabled=true)>

116. European Medicines Agency. *Pharmacovigilance in the EU: Roles and Responsibilities* [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-04-15].  
<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2010/03/WC500074882.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/03/WC500074882.pdf) >
117. International Conference of Harmonisation [interaktyvus]. 2012 [žiūrėta 2012-02-16]. <<http://www.ich.org/about/history.html> >
118. Merican, I. Good Clinical Practice [interaktyvus]. [žiūrėta 2012-02-16].  
<<http://www.vadscorner.com/gcp1.html> >
119. Thalidomide Victims Association of Canada [interaktyvus]. Kanada, 2012 [žiūrėta 2012-02-11]. <http://www.thalidomide.ca/>
120. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [interaktyvus]. London, 2012 [žiūrėta 2012-02-04].  
<<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Marketingauthorisations/Typesofapplication/index.htm> >
121. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [interaktyvus]. London, 2011 [žiūrėta 2012-02-26].  
<<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Reportingsuspectedadversedrugs/Patientreporting/index.htm#1> >
122. Vandenbroucke, J. P. Thalidomide: an Unanticipated Adverse Effect. JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation. [interaktyvus] 2003. [žiūrėta 2012-02-11].  
<<http://www.jameslindlibrary.org/illustrating/articles/thalidomide-an-unanticipated-adverse-effect> >
123. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in The European Union [interaktyvus]. 2008 [žiūrėta 2012-02-05]. < [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf) >
124. World Health Organisation [interaktyvus]. 2012 [žiūrėta 2012-02-11].  
<<http://www.who.int/en/> >
125. World Health Organisation. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products [interaktyvus]. Who Technical Report Series, 1995 No.850(3) [žiūrėta 2012-02-16]. <<http://www.nus.edu.sg/irb/Articles/WHO%20GCP%201995.pdf> >
126. World Health Organization. *WHO Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines in Pharmacovigilance System* [interaktyvus]. Geneva, 2004 [žiūrėta 2012-03-17].  
<<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s7148e/s7148e.pdf> >

## SANTRAUKA

Magistro baigiamojo darbo tikslas – išnagrinėti farmakologinio budrumo teisinio reguliavimo ypatumus. Tikslui pasiekti išskelti šie uždaviniai: teisės aktų analizės būdu atskleisti farmakologinio budrumo sampratą, išanalizuoti farmakologinio budrumo rūšis; išanalizuoti galiojančius Europos Sąjungos teisės aktus, reglamentuojančius farmakologinį budrumą, palyginant su 2012 m. liepą juos pakeisiančiais teisės aktais, įvertinti galimus pasikeitimus Europos Sąjungos farmakologinio budrumo sistemoje, įsigaliojus naujam reglamentavimui; išanalizuoti Lietuvos teisės aktus, reglamentuojančius farmakologinį budrumą, įvertinti farmakologinio budrumo sistemos efektyvumą Lietuvoje.

Pirmame magistro darbo skyriuje konstatuota, kad farmakologinio budrumo sąvoka apima: vaistinius preparatus, vaistinių preparatų sukeltas nepageidaujamas reakcijas, kitas su vaistiniu preparatu susijusias problemas, šių problemų bei nepageidaujamų reakcijų nustatymą, vertinimą, pranešimą bei rizikos prevenciją. Prieita prie išvados, kad aktyvusis farmakologinis budrumas pranašesnis dėl didesnio kiekio duomenų apie vaisto saugumą gavimo, tačiau pasyvusis farmakologinis budrumas yra paprasčiau įgyvendinamas, reikalaujantis mažesnių kaštų bei vykdomas ilgesnį laiko tarpą, dėl ko tampa įmanoma nustatyti retas nepageidaujamas reakcijas.

Įgyvendinant antrąjį uždavinį konstatuota, kad 2012 m. liepą įsigaliojus naujam Europos Sąjungos farmakologinio budrumo reglamentavimui, bus pasiekti tokie pokyčiai: patikslintos farmakologinio budrumo sistemoje dalyvaujančių subjektų pareigos, sustiprintos nacionalinės farmakologinio budrumo sistemos; bus gaunama daugiau su farmakologiniu budrumu susijusių duomenų; bus sustiprinta Eudravigilance duomenų bazė; iš dalies padidintas farmakologinio budrumo sistemos skaidrumas.

Trečiojo uždavinio įgyvendinimas privedė prie išvados, kad Lietuvos farmakologinio budrumo sistema nėra efektyvi dėl tokių priežasčių: Lietuvos teisės aktuose, reglamentuojančiuose farmakologinį budrumą, pateikti reikalavimai pranešimui apie nepageidaujamą reakciją pilnai išpildomi tik gydytojams, – farmacijos specialistai, odontologai, slaugos specialistai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai pagal disponuojamus duomenis gali būti nepajėgūs pateikti visos reikalaujamos informacijos apie pacientą; išanalizavus Lietuvos teisės aktus, reglamentuojančius farmakologinį budrumą, neaptikta reglamentuotų sveikatos apsaugos ministro taikomų priemonių, skatinančių gydytojus ir farmacijos specialistus pranešti apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas; Lietuvos teisės aktuose nėra numatyta sankcijų už su farmakologiniu budrumu susijusių pareigų nevykdymą ar netinkamą vykdymą.

## SUMMARY

The purpose of this master thesis is to analyse the legal regulation of pharmacovigilance. In order to achieve the purpose the following tasks were formed: to analyse the concept, sorts and history of pharmacovigilance; to analyse the current European Union legislation on pharmacovigilance, comparing it to legislation that will come into force in July, 2012, pointing to the main changes and its meaning to the European Union system of pharmacovigilance; to analyse Lithuanian legislation of pharmacovigilance and to assess the efficiency of national system of pharmacovigilance.

In the first part of master paper it was stated that the concept of pharmacovigilance encompasses: medicinal products, adverse reactions, other problems related to medicinal products, detection, assessment and prevention of adverse reactions and other drug – related problems. It came to a conclusion that active pharmacovigilance is superior because of bigger amount of drug safety – related data, meanwhile passive pharmacovigilance is an easy one to implement, requires less expenditure and lasts for a long time, which is why it becomes possible to assess rare adverse reactions.

Accomplishing the second task it was stated that after the new European Union legislation of pharmacovigilance will come into force the following changes will be reached: duties of pharmacovigilance subjects will be specified; national systems of pharmacovigilance will be strengthened, more drug safety – related data will be got; Eudravigilance data base will be strengthened; bigger transparency of pharmacovigilance system will be reached (partly).

Acomplishing the third task arrived at a conclusion that Lithuanian pharmacovigilance system is ineffective because of following reasons: requirements, given in Lithuanian pharmacovigilance legislation are fully managable only for doctors, – pharmacists, odontologists, nurses and other health care professionals may not be able to give all required information about a patient; after analysing Lithuanian law on pharmacovigilance no measures encouraging doctors and pharmacists to report adverse reactions were found; there are no sanctions in the event of failure to comply with the duties of pharmacovigilance predicted in Lithuanian law.

# 1 PRIEDAS

Forma Nr.600-2/a

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro  
2006 m. lapkričio 20 d. įsakymu Nr. V-952

## Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija

### PRANEŠIMAS APIE ĮTARIAMĄ NEPAGEIDAUJAMĄ REAKCIJĄ Į VAISTĄ (NRV)

Konfidenciali informacija Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Sveikatos apsaugos ministerijos

Ligonio (-ės) inicialai ..... Amžius ..... Lytis: V/ M

Svoris ..... kg

Įtariamasis vaistas (vaisto prekinis bei tarptautinis pavadinimas, jei žinoma – serijos numeris) ..... ..... ..... Pradėtas vartoti..... m. .... mėn. ....d. .... val. Baigtas vartoti ..... m. .... mėn. ....d. .... val.	Vartojimo būdas ..... Paros dozė ..... Indikacijos ..... ..... ..... .....				
Įtariamasis NRV aprašymas ..... ..... NRV pradžia ..... m ..... mėn..... d..... val.      NRV pabaiga .....m..... mėn. ....d.....val.					
Ar manote, kad nepageidaujamos reakcijos padarinys yra sunkus? Taip/ Ne Jei taip, atitinkamą pabraukite: mirtis, pavojus gyvybei, hospitalizavimas, hospitalizavimo pratęsimas, neįgalumas, apsigimimas, būklė kliniškai reikšminga (patikslinkite) ..... ..... NRV baigtis (atitinkamą pabraukite): ligonis pasveiko, sveiksta, NRV tebesitęsia, kita ..... .....					
Kiti vaistai, vartoti kartu su įtariamu vaistu (įrašyti pavadinimus). Jei kiti vaistai nevertoti, įrašyti – nevertoto	Vaistų vartojimas				Indikacijos
	būdas	paros dozė	pradžia (data)	pabaiga (data)	
.....					
Papildoma informacija apie NRV: diagnozavimo vieta (namai, sveikatos priežiūros įstaiga, kt.), anamnezė (alerginės reakcijos ir kt.), tyrimų rezultatai, įtariama vaistų sąveika, NRV atsinaujinimas ar nuslopinimas ir kt. .... .....					
Pranešėjo vardas, pavardė ..... Įstaiga, adresas ..... Specialybė, telefonas ..... Parašas .....Data .....	Jeigu Jus domina informacija apie kitus pranešimus, susijusius su įtariamu vaistu, pažymėkite čia <input type="checkbox"/> .				
Pranešimą siųsti adresu: VVKT prie LR SAM, Trakų g. 9/1,LT-01132, Vilnius. Nemokamas faksas (8~800) 20131. Telefonas (8~5) 263 90 53. El.p. <a href="mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt">NepageidaujamaR@vvkt.lt</a> , Forma Nr.600-2/a yra internete adresu: <a href="http://www.vvkt.lt/t_aktai/tfiles/53.doc">http://www.vvkt.lt/t_aktai/tfiles/53.doc</a>					