

На основу члана 161. став 8. Закона о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", број 30/10),

Министар здравља доноси

ПРАВИЛНИК О НАЧИНУ ПРИЈАВЉИВАЊА, ПРИКУПЉАЊА И ПРАЋЕЊА НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕКОВЕ

(Сл. гласник РС бр. 64/11)

Основни текст на снази од 08/09/2011, у примени од 08/09/2011

I. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

1. Садржина правилника

Члан 1.

Овим правилником прописује се начин пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове који се примењују у хуманој медицини (у даљем тексту: фармаковигиланца), као и начин достављања података од стране здравствених установа регионалним центрима за фармаковигиланцу, односно Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (у даљем тексту: Агенција).

2. Значење израза

Члан 2.

Изрази употребљени у овом правилнику имају следеће значење:

- 1) Фармаковигиланца је скуп активности које се односе на прикупљање, откривање, процену, разумевање и превенцију нежељених реакција на лек, као и других проблема у вези са леком;
- 2) Нежељена реакција је свака штетна и ненамерно изазвана реакција на лек која се појавила при примени уобичајене дозе лека код људи (у сврху лечења, спречавања болести, постављања дијагнозе, обнове, побољшања или промене физиолошке функције), или при примени било које дозе лека у току клиничког испитивања;
- 3) Озбиљна нежељена реакција је штетна и ненамерно изазвана реакција на лек која има за последицу:

- смрт,

- непосредну животну угроженост,
- трајно или тешко оштећење, односно инвалидност,
- болничко лечење или продужетак постојећег болничког лечења,
- конгениталне аномалије, односно дефект откривен по рођењу,
- друго медицински значајно стање;

4) Неочекивана нежељена реакција је реакција на лек чија природа, озбиљност или исход нису описани у сажетку карактеристика лека, односно брошури за истраживача за лекове који су у клиничким испитивањима;

5) Нежељени догађај је нежељено искуство које се догодило у периоду примене лека и за које узрочно-последична веза са применом лека не мора да буде доказана;

Нежељено искуство је било који ненамеравани и нежељени знак (нпр. абнормални лабораторијски налаз), симптом или болест, временски повезан са применом лека;

6) Озбиљни нежељени догађај је нежељени догађај који има за последицу:

- смрт,
- непосредну животну угроженост,
- трајно или тешко оштећење, односно инвалидност,
- болничко лечење или продужетак постојећег болничког лечења,
- конгениталне аномалије, односно дефект откривен по рођењу,
- друго медицински значајно стање;

7) Интеракција је промена фармакокинетичких или фармакодинамичких својстава лека узрокована истовременом применом другог лека, хране, или неке друге супстанце;

8) Безбедносни извештај о појединачном случају нежељених реакција (у даљем тексту: ICSR) је документ који садржи највише могућих података о појединачном случају добијених из примарног извора пријаве једне или више нежељених реакција при примени једног или више лекова код једног пацијента и у чијој изради се користи медицински речник за регулаторне послове (MedDRA);

9) CIOMS-I образац је стандардизовани међународни образац за пријаву ICSR издат 1990. године од стране CIOMS I радне групе Већа интернационалних организација за медицинске науке (The Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS);

10) Периодични извештај о безбедности лека (у даљем тексту: PSUR) је документ који садржи свеобухватне информације о безбедности лека које су прикупљене у прописаном временском периоду након стављања лека у промет, ради периодичне процене безбедности лека;

- 11) Датум закључења података (у даљем тексту: DLP) је датум са којим се завршава унос нових података који се обрађују у одређеном PSUR-у, осим важних накнадно пристиглих информација;
- 12) Злоупотреба лека је стална или повремена, намерна прекомерна употреба лека праћена штетним физичким или психофизичким ефектима;
- 13) Неодобрена примена лека је примена лека који има дозволу за стављање у промет, али у терапијској индикацији, дози или на начин који нису наведени у сажетку карактеристика лека, односно који нису одобрени;
- 14) Спонтано пријављивање подразумева добровољно пријављивање нежељених реакција на лекове у промету, које су се испољиле у току лечења пацијената. Спонтано пријављивање врше здравствене установе или здравствени радници (у даљем тексту: извештач), као и пацијенти;
- 15) Обавезно пријављивање подразумева пријављивање нежељених реакција на лек, испољених у току клиничких испитивања или у периоду после добијања дозволе за стављање лека у промет. Обавезно пријављивање, у смислу овог правилника, врши носилац дозволе за лек и спонзор клиничког испитивања (у даљем тексту: спонзор);
- 16) Нови лек, у смислу овог правилника, је лек који је у употреби мање од пет година, односно лек који је у дужој употреби, али са новим начином примене или новом индикацијом;
- 17) Систем управљања ризиком је скуп активности и интервенцијских мера у фармаковигиланци које треба да обезбеде идентификацију, карактеризацију, превенцију или минимизацију ризика при примени лекова, као и процену ефикасности тих активности и мера;
- 18) План управљања ризиком (у даљем тексту: RMP) представља детаљан опис система управљања ризиком;
- 19) Систем фармаковигиланце је систем који користе носилац дозволе, здравствени радници и Агенција у испуњавању обавеза и одговорности дефинисаних овим правилником у циљу праћења безбедности лекова који имају дозволу за лек, и откривања сваке промене у односу користи и ризика њихове примене;
- 20) Детаљан опис система фармаковигиланце (у даљем тексту: DDPS) представља опис система фармаковигиланце који носилац дозволе користи за праћење једног или више лекова за које има дозволу за лек;
- 21) Постмаркетиншка студија безбедности (у даљем тексту: PASS) јесте свака клиничка студија у постмаркетиншкој фази животног циклуса лека, која се спроводи с циљем идентификације, карактеризације или квантификације безбедносног ризика, потврде безбедносног профила лека или процене ефикасности мера које се користе у управљању ризиком;

Члан 3.

(1) Агенција организује и прати начин прикупљања и процену нежељених реакција на лекове, као и обраду и процену добијених података да би у циљу заштите здравља праве информације о томе биле доступне здравственим радницима, а по потреби и широј јавности, осим за лекове који се уписују у одговарајуће регистре које води Агенција.

(2) Агенција прикупља, обрађује, процењује и пружа податке о нежељеним реакцијама на лекове.

II. ФАРМАКОВИГИЛАНЦА ЛЕКА У ПРОМЕТУ

1. Пријављивање сумње на нежељене реакције на лекове

Члан 4.

(1) Здравствени радници који су у контакту са леком и пацијентом, односно корисником лека, све сумње на нежељене реакције на лекове који се налазе у промету у Републици Србији писмено пријављују регионалном центру за фармаковигиланцу или Агенцији.

(2) Поред нежељених реакција на лек, здравствени радник пријављује регионалном центру за фармаковигиланцу или Агенцији, све сумње на медицинске грешке, предозирање, зависност, злоупотребу и неодобрену примену лека, изостанак терапијске ефикасности лека и клинички значајне интеракције.

Члан 5.

(1) Здравствени радник пријављује нежељене реакције на лек, односно обавља послове из члана 4. ст. 1. и 3. овог правилника достављањем обрасца непосредно, поштом, електронским путем или факсом (у даљем тексту: пријава здравственог радника).

(2) Изузетно, здравствени радник из става 1. овог члана, може телефоном да обавести регионални центар за фармаковигиланцу, односно Агенцију, у случају озбиљне или неочекиване нежељене реакције на лек, а после телефонског обавештавања, доставља пријаву здравственог радника.

(3) Образац пријаве из става 1. овог члана дат је у Прилогу 9. који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

2. Садржина пријаве

Члан 6.

Пријава здравственог радника садржи најмање следеће податке о:

- 1) извештачу;
- 2) пацијенту којег је могуће идентификовати (иницијали, година рођења и пол);
- 3) називу лека за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију (заштићени назив, односно INN);

4) нежељеној реакцији на лек.

3. Подаци о извештачу

Члан 7.

(1) Подаци о идентитету извештача из члана 6. тачка 1) овог правилника представљају тајну и нису доступни трећим лицима, у складу са актом Агенције о чувању тајних података.

(2) Приликом пријаве нежељене реакције на лек преко носиоца дозволе за лек, носилац дозволе за лек дужан је да штити идентитет извештача тако што податке о извештачу у пријави појединачног случаја нежељене реакције на лек доставља искључиво Агенцији и не сме га откривати трећим лицима.

Члан 8.

Ако здравствени радник учествује у својству истраживача у неинтервенцијском клиничком испитивању лека, све сумње на нежељене реакције на лек пријављује у складу са чл. 4. и 5. овог правилника.

4. Пацијенти

Члан 9.

(1) Пацијенти о свим сумњама на нежељене реакције на лекове треба да обавесте свог лекара, односно другог здравственог радника који им пружа здравствену услугу (лекар, стоматолог, фармацеут, медицинска сестра) са којим су дошли у контакт.

(2) Пацијенти могу о свим сумњама на нежељене реакције на лекове који се налазе у промету у Републици Србији писмено да обавесте регионални центар за фармаковигиланцу или Агенцију или носиоца дозволе за лек.

(3) Нежељену реакцију може да пријави пацијент, а у случају када је пацијент радно-неспособно лице, лице са душевном сметњом или малолетно лице, нежељену реакцију може да пријави родитељ, законски заступник, односно старатељ пацијента.

Члан 10.

(1) Пацијент обавештава о нежељеним реакцијама на лек у складу са чланом 9. став 2. овог правилника слањем попуњеног обрасца поштом, електронском поштом или факсом (у даљем тексту: пријава пацијента).

(2) Образац пријаве из става 1. овог члана дат је у Прилогу 10. који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

Члан 11.

Пријава пацијента садржи најмање следеће податке о:

1) лицу које пријављује;

- 2) пацијенту којег је могуће идентификовати (иницијали, година рођења и пол);
- 3) називу лека за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију (заштићени назив, односно INN);
- 4) нежељеној реакцији на лек.

5. Носилац дозволе за лек

Члан 12.

- (1) Носилац дозволе за лек дужан је да организује стално праћење нежељених реакција на лек.
- (2) Носилац дозволе за лек дужан је да има успостављен оговарајући систем фармаковигиланце који обезбеђује праћење и надзор једног или више лекова за које поседује дозволу за лек у Републици Србији, и спровођење одговарајућих мера уколико су потребне.
- (3) Носилац дозволе обезбеђује стално одржавање и унапређивање система фармаковигиланце.

Члан 13.

Носилац дозволе за лек обавезан је да има DDPS за један или више лекова за које је носилац дозволе за лек у Републици Србији, а који је на располагању за инспекцију у области фармаковигиланце.

Члан 14.

- (1) Носилац дозволе за лек дужан је да закључи уговор о раду са пуним радним временом на неодређено време са лицем које има одговарајуће квалификације које је одговорно за фармаковигиланцу (у даљем тексту: одговорно лице за фармаковигиланцу), које има пребивалиште у Републици Србији.
- (2) Носилац дозволе за лек именује одговорно лице за фармаковигиланцу за све лекове за које поседује дозволу за лек у Републици Србији и пријављује га Агенцији.
- (3) Носилац дозволе за лек може да именује, односно може да одреди и друго лице које има овлашћења за обављање послова одговорног лица за фармаковигиланцу (у даљем тексту: заменик) који има пребивалиште у Републици Србији и дужан је да то пријави Агенцији.
- (4) Заменик из става 3. овог члана преузима све послове одговорног лица за фармаковигиланцу у његовом одсуству.
- (5) Послове одговорног лица за фармаковигиланцу, односно заменика, може да врши лице које има завршен медицински, фармацеутски или стоматолошки факултет са одговарајућим едукацијама из области фармаковигиланце.
- (6) Одговорно лице за фармаковигиланцу, односно заменик, мора да има едукацију из следећих области фармаковигиланце које организују надлежне агенције:

- 1) појмови у фармаковигиланци;
- 2) спонтано пријављивање нежељених реакција на лек;
- 3) начин пријављивања нежељених реакција на лек и процене пријава нежељених реакција на лек;
- 4) PSUR и RMP;
- 5) познавање прописа у области фармаковигиланце (Република Србија и Европска унија).

(7) Одговорно лице за фармаковигиланцу, односно његов заменик, мора да се континуирано стручно усавршава у области фармаковигиланце и о томе треба да постоји евиденција.

Члан 15.

(1) Носилац дозволе за лек приликом пријаве одговорног лица за фармаковигиланцу, односно заменика, Агенцији обавезно прилаже:

- 1) Изјаву носиоца дозволе за лек о именовану одговорног лица за фармаковигиланцу;
- 2) Биографију одговорног лица за фармаковигиланцу;
- 3) Фотокопију одговарајуће дипломе о завршеном школовању;
- 4) Фотокопију потврда о едукацији у области фармаковигиланце;
- 5) Доказ о пребивалишту одговорног лица за фармаковигиланцу;
- 6) Двадесетчетворочасовне контакт податке одговорног лица за фармаковигиланцу;
- 7) Доказ о заснивању сталног радног односа одговорног лица за фармаковигиланцу код носиоца дозволе за лек.

(2) Уколико носилац дозволе за лек не именује заменика лица одговорног за фармаковигиланцу обавезан је да о томе обавести Агенцију уз образложење и изјаву да је одговорно лице за фармаковигиланцу контакт особа током двадесетчетири часа у обезбеђивању функционисања система фармаковигиланце.

6. Одговорно лице за фармаковигиланцу

Члан 16.

(1) Одговорно лице за фармаковигиланцу, у складу са Законом:

- 1) одговорно је за успостављање, одржавање и управљање системом фармаковигиланце;
- 2) прати безбедносни профил и сва безбедносна питања у вези са свим лековима за које носилац дозволе за лек има дозволу за лек у Републици Србији;
- 3) је контакт особа за Агенцију доступна двадесетчетири сата;

- 4) је контакт особа за инспекцију у области фармаковигиланце.
- (2) Одговорно лице за фармаковигиланцу прати систем фармаковигиланце како би се обезбедио рад најмање следећих делова система:
- 1) успостављање и управљање системом који обезбеђује да се информације о свим сумњама на нежељене реакције које су пријављене сарадницима носиоца дозволе прикупљају тако да им се у потпуности може приступити на најмање једном месту у Републици Србији,
 - 2) израду, прибављање и прослеђивање следећих безбедносних докумената који се достављају Агенцији: ICSR, PSUR, RMP, DDPS, PASS извештај,
 - 3) континуирану свеукупну процену фармаковигиланце лека након његовог стављања у промет,
 - 4) праћење исхода активности минимизације ризика дефинисаних у оквиру RMP-а или услова дозволе за лек,
 - 5) обезбеђење да било који захтев Агенције за додатним информацијама које су неопходне за процену користи и ризика лека буду дате потпуно и без одлагања, укључујући податке о количини продаје и броју издатих рецепата за лек,
 - 6) достављање Агенцији свих одговарајућих информација за процену користи и ризика лека, укључујући информације о испитивањима примене лека након његовог стављања у промет.
- (3) Активности одговорног лица за фармаковигиланцу носиоца дозволе обезбеђују функционисање система фармаковигиланце и у свим осталим деловима укључујући контролу обезбеђења квалитета, стандардне оперативне процедуре, базе података, уговорних програма, придржавање одредаба као што је нпр. квалитет, комплетност и благовременост у пријављивању озбиљних нежељених реакција на лек, периодичности достављања PSUR-ова, преглед и процена појединачних пријава нежељених реакција и едукација сарадника из области фармаковигиланце.

Члан 17.

- (1) Одговорно лице за фармаковигиланцу врши следеће послове:
- 1) организује и одржава систем прикупљања, обраде, процене и чувања података о свим нежељеним догађајима или реакцијама на лек пријављених произвођачу лека, носиоцу дозволе за лек, лицима која врше промоцију лекова, или нежељених догађаја, односно реакција на лек описаних у научној литератури, без обзира на географско порекло извора података;
 - 2) предлаже Агенцији мере које треба спровести из безбедносних разлога, обезбеђује потпуне и благовремене одговоре и потребне информације, ради процене безбедности лека и ризика по здравље при његовој примени;
 - 3) пријављује Агенцији све нежељене реакције на лек без обзира на озбиљност и очекиваност, односно сумње на њих, укључујући било које сумњиво преношење инфективног агенса путем лека које се десило на територији Републике Србије;

- 4) пријављује Агенцији све озбиљне нежељене реакције на лек, односно сумње на њих, укључујући било које сумњиво преношење инфективног агенса путем лека које се десило на територији Републике Србије, а најкасније у року од 15 дана од дана првог пријема ових информација, при чему прописани период обухвата иницијалну и наредну пријаву;
- 5) пријављује Агенцији све озбиљне, неочекиване нежељене реакције на лек, односно сумње на њих, које су пријављене ван територије Републике Србије, укључујући и било које сумњиво преношење инфективног агенса путем лека, које се десило ван територије Републике Србије, одмах а најкасније у року од 15 дана од дана првог пријема ових информација, при чему прописани период обухвата иницијалну и наредну пријаву;
- 6) пријављује у складу са тач. 3), 4) и 5) овог члана нежељене реакције на лек у току постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека (фармакоепидемиолошко испитивање), које финансира произвођач или носилац дозволе за лек;
- 7) пријављује Агенцији све сумње на медицинске грешке, предозирање, зависност, злоупотребу и неодобрену примену лека, изостанак терапијске ефикасности лека и клинички значајне интеракције.
- (2) Одговорно лице за фармаковигиланцу обавља послове из тач. 3)-7) овог члана достављањем ICSR-а на CIOMS-I обрасцу.
- (3) Стандардизовани међународни образац за пријаву ICSR (CIOMS-I) дат је у Прилогу 7. који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

Члан 18.

ICSR садржи најмање следеће податке о:

- 1) извештачу, односно носиоцу дозволе за лек,
- 2) пацијенту којег је могуће идентификовати (иницијали, година рођења и пол),
- 3) називу лека за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију (заштићени назив, односно INN),
- 4) нежељеној реакцији на лек.

Члан 19.

- (1) Носилац дозволе за лек не сме да даје општој и стручној јавности информације које се односе на фармаковигиланцу лека, без претходног или истовременог обавештавања Агенције.
- (2) Информације о фармаковигиланци из става 1. овог члана, које носилац дозволе за лек доставља јавности морају да буду објективне, односно те информације не смеју да имају обмањујући карактер.

7. Детаљан опис система фармаковигиланце

Члан 20.

- (1) Носилац дозволе за лек обавезан је да изради документ DDPS и достави га Агенцији.
- (2) Носилац дозволе за лек чији је произвођач изван Републике Србије предаје документ из става 1. овог члана, који садржи опис глобалног система фармаковигиланце који је израдио произвођач и опис локалног система фармаковигиланце носиоца дозволе за лек у Републици Србији.
- (3) Изузетно, носилац дозволе за генерички лек у пропратном писму Агенцији даје образложење у односу на ненавођење описа глобалног система фармаковигиланце који је израдио произвођач у документу DDPS.
- (4) DDPS односи се на све лекове за које носилац дозволе поседује дозволу за лек у Републици Србији. Уколико постоје специфичности у систему фармаковигиланце за поједини лек за који се издаје дозвола за лек, доставља се додатак опису система фармаковигиланце као део документације за поступак добијања дозволе за лек.
- (5) DDPS и његови додаци израђују се на српском или енглеском језику.
- (6) Садржај DDPS дат је у Прилогу 1. који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

8. План управљања ризиком

Члан 21.

- (1) Носилац дозволе за лек доставља Агенцији опис система управљања ризиком у форми документа RMP.
- (2) Садржај RMP дат је у Прилогу 2. који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

Члан 22.

Носилац дозволе за лек доставља Агенцији RMP:

- 1) уз захтев за добијање дозволе за лек који садржи нову активну супстанцу; биолошки слични лек; генерички лек када је за референтни лек утврђено да постоји безбедносни ризик који захтева додатне активности у циљу минимизације;
- 2) код одређених захтева за варијацију (нпр. нова јачина лека, нов начин примене, измена производног процеса биотехнолошког лека, значајна измена у индикацији);
- 3) на захтев Агенције (у поступку добијања дозволе за лек, као и у периоду након добијања дозволе за лек);
- 4) на иницијативу предлагача за добијање дозволе за лек или носиоца дозволе за лек када идентификује одређени безбедносни сигнал у било којој фази животног циклуса лека.

Члан 23.

Након добијања дозволе за лек, уз сваки PSUR носилац дозволе за лек доставља Агенцији и последњу верзију RMP-а са додатним извештајем о резултатима спроведених активности управљања ризиком на територији Републике Србије.

9. Периодични извештај о безбедности лека

Члан 24.

- (1) Носилац дозволе за лек дужан је да обавести Агенцију о дану стављања лека у промет.
- (2) Носилац дозволе за лек дужан је да на захтев доставља Агенцији PSUR сваких шест месеци током прве две године од дана стављања лека у промет, а затим једном годишње током наредне две године.
- (3) Протеком рока из става 2. овог члана носилац дозволе доставља Агенцији PSUR у трогодишњим интервалима или одмах по добијању информације о свим нежељеним реакцијама на лек.
- (4) PSUR мора да садржи и стручну процену односа ризика и користи одређеног лека.
- (5) PSUR се предаје Агенцији најкасније 60 дана од дана истека рока на који се односи.
- (6) Садржај PSUR-а дат је у Прилогу 3. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Члан 25.

- (1) На основу процене достављене документације приликом издавања дозволе за лек, Агенција одређује периодичност и рокове достављања PSUR-а.
- (2) У циљу хармонизације периодичности и рокова достављања PSUR-а у Европској унији или земљи произвођача лека и на основу процене безбедносног профила лека, Агенција може да измени периодичност и рокове достављања PSUR-а из члана 24. став 2. овог правилника, после добијања дозволе за лек.
- (3) Агенција може да измени периодичност и рокове достављања PSUR-а и на захтев носиоца дозволе за лек.
- (4) Периодичност PSUR-а не може бити дужа од три године.

Члан 26.

За лекове за које је издата дозвола по централизованом поступку у Европској унији, Агенцији се достављају исти PSUR-ови у истим периодима и роковима као у Европској унији.

Члан 27.

Носилац дозволе за лек доставља PSUR и на захтев Агенције.

10. Постмаркетиншке студије безбедности

Члан 28.

- (1) PASS се спроводи у циљу идентификовања претходно непознатих безбедносних ризика, испитивања потенцијалних и идентификованих ризика, потврде познатог безбедносног профила лека при његовој одобреној употреби, процене учесталости нежељених реакција или идентификовања фактора ризика.
- (2) Спровођење PASS спонзорише носилац дозволе, а може бити иницирана од стране носиоца дозволе или Агенције.
- (3) У циљу процене безбедности примене лека Агенција може да захтева од носиоца дозволе спровођење одговарајуће PASS у тренутку издавања дозволе за лек или у било којој постмаркетиншкој фази животног циклуса лека.
- (4) PASS не сме да се спроводи на такав начин да промовише употребу лека.

Члан 29.

- (1) Одговорно лице за фармаковигиланцу укључено је у израду, преглед и процену протокола PASS.
- (2) Носилац дозволе за лек доставља Агенцији коначни протокол PASS.
- (3) Носилац дозволе за лек одговоран је за праћење доступних података и процену њиховог утицаја на однос користи и ризика при примени испитиваног лека у току спровођења PASS.
- (4) Носилац дозволе за лек обавештава Агенцију о свакој новој информацији која може да утиче на однос користи и ризика при примени лека.
- (5) Носилац дозволе за лек протоколом испитивања одређује обавезе пријављивања свих нежељених реакција из PASS.
- (6) Уколико PASS представља интервенцијску клиничку студију, пријављивање нежељених реакција спроводи се у складу са одредбама овог правилника о фармаковигиланци у клиничким испитивањима.
- (7) Уколико PASS представља неинтервенцијско (фармакоепидемиолошко) испитивање, зависно од тога како је дефинисано протоколом испитивања, нежељене реакције пријављује носилац дозволе за лек у складу са чланом 17. овог правилника или истраживач у складу са чланом 8. овог правилника.
- (8) Уколико PASS представља неинтервенцијско (фармакоепидемиолошко) испитивање, носилац дозволе за лек обавештава Агенцију о датуму укључења првог пацијента у PASS у Републици Србији и датуму завршетка сакупљања података у Републици Србији.

Члан 30.

- (1) Носилац дозволе за лек обавезан је да започне и заврши PASS у временском року дефинисаном протоколом, односно RMP-ом.

(2) Носилац дозволе је обавезан да преда завршни PASS извештај Агенцији најкасније 12 месеци од завршетка сакупљања података.

11. Писмо здравственим радницима

Члан 31.

(1) Писмо здравственим радницима (у даљем тексту: ДНСР), је информација у циљу безбедне и ефикасне употребе лека, а здравственим радницима га доставља Агенција или носилац дозволе за лек.

(2) ДНСР не сме да садржи ниједан облик оглашавања лека.

Члан 32.

ДНСР шаље се у случају:

- 1) важних промена у сажетку карактеристика лека (нпр: нове контраиндикације, смањење препоручене дозе, ограничења у индикацијама, ограничења у режиму издавања лека, нова упозорења и мере опреза, нових важних нежељених реакција које могу угрозити безбедност пацијента и сл.),
- 2) престанка важења дозволе за лек из безбедносних разлога,
- 3) привременог стављања ван снаге дозволе за лек из безбедносних разлога,
- 4) других случајева важних за безбедну примену лека.

Члан 33.

(1) Ако носилац дозволе за лек самоиницијативно или на захтев Агенције шаље ДНСР, пре његовог достављања здравственим радницима мора од Агенције да прибави одобрење на предлог текста и начин достављања.

(2) Носилац дозволе за лек Агенцији мора да достави попис здравствених установа, односно здравствених радника којима је проследио ДНСР, односно да се пре слања ДНСР-а с Агенцијом договори којим здравственим установама односно здравственим радницима ДНСР треба да упути.

(3) Носилац дозволе за лек на захтев Агенције уз ДНСР прослеђује и сажетак карактеристика лека.

(4) Истовремено са слањем ДНСР-а, Агенција текст ДНСР-а објављује на сајту Агенције.

12. Хитне безбедносне мере

Члан 34.

(1) Носилац дозволе за лек у случају сазнања о постојању ризика по јавно здравље при примени лека, иницира увођење хитне безбедносне мере, и дужан је да о томе одмах писмено обавести Агенцију.

(2) Ако Агенција нема примедбе у року од 24 часа од пријема писменог обавештења, хитне безбедносне мере из става 1. овог члана сматрају се прихваћеним.

(3) Уколико постоји ризик по јавно здравље, Агенција може да захтева увођење хитне безбедносне мере.

(4) Агенција обавештава министарство надлежно за послове здравља и здравствене раднике о хитним безбедносним мерама одмах, а најкасније у року од 15 дана од датума увођења хитне безбедносне мере.

(5) Хитне безбедносне мере из става 1. овог члана предузимају се када постоји промена у односу користи и ризика по здравље која захтева значајне промене у статусу лека, а које се односе на:

- 1) повлачење лека са тржишта,
- 2) промене у сажетку карактеристика лека, и то увођење контраиндикације, упозорења или мере опреза, смањење препоручене дозе, рестрикција индикације,
- 3) обавештавање здравствених радника и пацијената о новооткривеном ризику при примени лека, и то без одлагања.

13. Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Члан 35.

(1) Агенција, у складу са Законом, организује и прати начин прикупљања и процену података о безбедности примене лекова који се налазе у промету у Републици Србији и по потреби предузима мере из члана 40. овог правилника.

(2) У вршењу послова из става 1. овог члана Агенција може од носиоца дозволе да захтева спровођење одговарајућих мера у систему управљања ризиком.

Члан 36.

Агенција подстиче здравствене раднике и пацијенте да пријављују нежељене реакције на лекове, односно сумњу на њих.

Члан 37.

Агенција учествује у програмима интернационалног праћења безбедности лекова Светске здравствене организације и сарађује са њеним центром The Uppsala Monitoring Centre.

Члан 38.

(1) Агенција може да одреди листу лекова за које је издата дозвола за лек, који се обележавају посебним ознакама ради интензивног праћења њиховог безбедносног профила.

(2) Агенција ажурира листу из става 1. овог члана и објављује је на сајту Агенције.

Члан 39.

Агенција, у складу са Законом, обавља следеће послове:

- 1) прикупља, обрађује и процењује податке из постмаркетиншког неинтервенцијског клиничког испитивања лека (фармакоепидемиолошко испитивање), а које добија од носиоца дозволе за лек;
- 2) обавештава носиоца дозволе за лек о озбиљним нежељеним реакцијама на лек одмах, а најкасније у року од 15 дана од датума пријема ових информација;
- 3) сачињава базу података о информацијама прикупљеним путем спонтаног пријављивања у систему фармаковигиланце које су доступне јавности и надлежним органима у земљи и иностранству;
- 4) размењује информације прикупљене у систему фармаковигиланце са надлежним органима за фармаковигиланцу у другим земљама.

Члан 40.

На основу прикупљених података о нежељеним реакцијама на лекове у промету, Агенција може да:

- 1) измени услове из дозволе за лек,
- 2) донесе одлуку о престанку важења дозволе за лек, односно да привремено стави ван снаге дозволу за лек,
- 3) предложи министарству надлежном за послове здравља да обустави или забрани производњу односно промет лека, односно повуче лек из промета.

Члан 41.

Агенција прати спровођење прописаних обавеза и рокова у области фармаковигиланце и, у складу са Законом, може да предложи надлежним инспекторима ванредну инспекцију у случају неспровођења прописа у области фармаковигиланце.

14. Регионални центри за фармаковигиланцу

Члан 42.

(1) Регионални центри за фармаковигиланцу, у складу са Законом, обављају послове прикупљања, обраде и достављања података Агенцији о забележеним нежељеним реакцијама на лекове за одређену територију Републике Србије.

(2) Послови из става 1. овог члана односе се на:

- 1) прикупљање и стручну процену пријављених случајева и унос података у јединствену националну базу,
- 2) редовно достављање података и давање одговора Агенцији,

- 3) пружање повратних информација извештачима и одговора на питања у вези са нежељеним реакцијама на лекове,
 - 4) спровођење фармакоепидемиолошких истраживања на иницијативу и у сарадњи са Агенцијом,
 - 5) подстицање здравствених радника да пријављују нежељене реакције на лекове.
- (3) Регионални центар именује одговорно лице које координира рад центра и непосредно сарађује са Агенцијом.
- (4) На запослене у регионалном центру за фармаковигиланцу примењују се одредбе члана 14. ст. 5. и 7. овог правилника.

III. ФАРМАКОВИГИЛАНЦА У КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ ЛЕКА

Члан 43.

- (1) Спонзор је одговоран за благовремено обавештавање Агенције у случају озбиљне и неочекиване нежељене реакције у току спровођења клиничког испитивања лека.
- (2) Здравствени радник који учествује у клиничком испитивању у својству истраживача, обавезан је да све озбиљне нежељене догађаје одмах пријави спонзору, осим оних за које се то не захтева протоколом испитивања или брошуром за истраживаче.
- (3) Спонзор врши процену пријава из става 2. овог члана.
- (4) Спонзор је дужан да без одлагања обавести све истраживаче, етички комитет и Агенцију о свим сазнањима која би могла штетно да утичу на здравље испитаника, спровођење испитивања или на укидање решења о одобрењу спровођења клиничког испитивања.
- (5) Спонзор је обавезан да води детаљну евиденцију о свим нежељеним догађајима које му је пријавио истраживач и да изврши процену њихове озбиљности, узрочно-последичне повезаности и очекиваности.
- (6) Спонзор не сме да умањи степен узрочно-последичне повезаности који је проценио истраживач. Ако се спонзор не слаже са проценом узрочно-последичне повезаности коју је извршио истраживач, у пријави случаја која се доставља Агенцији треба навести обе процене.

Члан 44.

- (1) Спонзор који има дозволу за спровођење интервенцијског клиничког испитивања лека у Републици Србији обавезно пријављује Агенцији:
 - 1) озбиљне, неочекиване нежељене реакције које су се десиле у току клиничког испитивања,

2) озбиљне, очекиване нежељене реакције које су се десиле у току клиничког испитивања лека, али са повећаном учесталошћу испољавања (која је клинички значајна),

3) озбиљне опасности за пацијенте које су се испољиле у току клиничког испитивања лека (нпр. изостанак ефикасности лека код пацијената са обољењем које угрожава живот),

4) озбиљне, неочекиване нежељене реакције које су се испољиле код пацијента по завршетку клиничке студије, а које је истраживач пријавио спонзору,

5) озбиљне, неочекиване нежељене реакције на лек који је коришћен као активна контрола, о чему обавештава и носиоца дозволе за лек на територији Републике Србије.

(2) Ако се мултицентрично клиничко испитивање спроводи и у Републици Србији, спонзор пријављује озбиљне, неочекиване нежељене реакције на лек које су испољене у било којој од земаља ван Републике Србије у којима се клиничко испитивање спроводи.

(3) Спонзор који има дозволу за спровођење клиничког испитивања у Републици Србији доставља Агенцији све битне безбедносне информације о леку чије се испитивање спроводи у Србији, а које су пореклом из других клиничких испитивања.

Члан 45.

(1) Озбиљне, неочекиване нежељене реакције на лек испољене у току клиничког испитивања лека, које су фаталне или угрожавају живот, спонзор пријављује Агенцији одмах, а најкасније седам дана од дана када је спонзор дошао до првог сазнања (иницијална пријава).

(2) Спонзор доставља Агенцији додатне информације за пријаву из става 1. овог члана (follow-up), најкасније у року од осам дана од дана достављања прве, односно иницијалне пријаве из става 1. овог члана.

(3) Пријаве озбиљне, неочекиване нежељене реакције на лек које нису фаталне и не угрожавају живот спонзор доставља Агенцији најкасније у року од 15 дана од дана када је спонзор први пут обавештен о овој нежељеној реакцији (иницијална пријава), а затим доставља наредну пријаву чим додатне информације буду доступне (follow-up).

(4) Спонзор доставља Агенцији једном годишње периодични извештај о свим нежељеним реакцијама испољеним у току клиничког испитивања лека, а након завршетка испитивања завршни извештај о безбедности испитиваног лека.

(5) Садржај Годишњег извештаја о безбедности (Annual Safety Report) дат је у Прилогу 6. који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део.

Члан 46.

Иницијална пријава из члана 45. овог правилника, садржи најмање следеће податке:

1) идентификациону ознаку пацијента (испитаника),

- 2) о леку који се испитује и за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију,
- 3) испољени нежељени догађај процењен озбиљним и неочекиваним за који постоји сумња да је у вези са применом лека,
- 4) идентификациону ознаку клиничког испитивања,
- 5) назив и адресу спонзора.

Члан 47.

У случају непотпуних информација о случају, спонзор је обавезан да активно прикупи од истраживача све релевантне податке који су потребни за процену узрочно-последичног односа и достави их путем наредне пријаве из члана 45. овог правилника. Наредна пријава садржи све потребне податке о:

- 1) клиничком испитивању: идентификациону ознаку клиничког испитивања (број протокола), најзначајније податке о клиничком испитивању (нпр. фаза и сврха испитивања, испитивани лек, индикација), број одобрења;
- 2) пацијенту, односно испитанику: иницијале, идентификациону ознаку (шифра), узраст, пол, телесну тежину, висину, државу;
- 3) леку за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију: интернационални незаштићени назив (INN), односно заштићени назив лека, број серије, индикацију, фармацеутски облик и јачину, режим дозирања, начин примене, датум и време почетка и престанка примене лека;
- 4) нежељеним реакцијама;
- 5) истовремено коришћеним лековима, укључујући лекове који се издају без рецепта (традиционални и хомеопатски лекови), дијететским производима и друго, са истим информацијама као и за лек за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију;
- 6) извештачу: име и презиме, број телефона, занимање, потпис и датум извештавања;
- 7) спонзору: назив и адресу спонзора, датум када су озбиљне, неочекиване, нежељене реакције спонзору први пут пријављене.

Члан 48.

Подаци о нежељеним реакцијама из члана 47. тачка 4) овог правилника, садрже:

- 1) детаљан опис свих реакција (знакова и симптома), озбиљности и критеријума на основу којих се случај сматра озбиљним, а кад год је то могуће, наводе се и специфичне дијагнозе (МКБ-10) за испољене реакције;
- 2) датум и време почетка и престанка реакција;
- 3) корективну терапију и друге мере примењене због испољених нежељених реакција;

- 4) информације о присуству или одсуству нежељених реакција након престанка примене лека и након поновне примене лека;
- 5) информације о исходу испољених реакција (смртни исход са податком о узроку смрти, коментаром о узрочно-последичној повезаности са леком за који се сумња да је узроковао нежељену реакцију и налазима "postmortem" - када су доступни, затим трајно оштећење, укључена или продужена хоспитализација, животна угроженост или опоравак без последица);
- 6) информације значајне за процену нежељене реакције (нпр. историја болести, лабораторијски резултати и налази дијагностичких испитивања, алергије, трудноћа, злоупотреба лекова или алкохола, породична анамнеза).

Члан 49.

- (1) Извештавање Агенције о озбиљним, неочекиваним нежељеним реакцијама на лек, спонзор обавља достављањем стандардизованог међународног обрасца за пријаву ICSR-а (у даљем тексту: CIOMS-I образац).
- (2) CIOMS-I образац дат је у Прилогу 7. који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

Члан 50.

- (1) У случају озбиљне, неочекиване нежељене реакције на лек која може бити у узрочно-последичној вези са испитиваним леком, пре извештавања Агенције спонзор открива шифру терапије и то само за испитаника код којег се испољила нежељена реакција.
- (2) Ако се откривањем шифре терапије утврди да је код испитаника примењен испитивани лек или плацебо, сумња на озбиљне, неочекиване нежељене реакције на лек пријављује се Агенцији.
- (3) Ако се откривањем шифре терапије утврди да је код испитаника примењен лек који је активна контрола, очекиваност нежељене реакције поново се процени, али према сажетку карактеристика лека одређеном у протоколу испитивања. Ако се озбиљна нежељена реакција процени као неочекивана, пријављује се Агенцији.

Члан 51.

Агенција организује и прати прикупљање и процену података о безбедности примене лекова који се налазе у клиничким испитивањима у Републици Србији и по потреби спроводи одговарајуће мере.

Члан 52.

На основу прикупљених података о нежељеним реакцијама на лекове у току клиничког испитивања лека, Агенција може да:

- 1) измени протокол клиничког испитивања лека,
- 2) спроведе контролу клиничког испитивања лека,

3) предложи министарству надлежном за послове здравља обустављање или забрану клиничког испитивања лека.

IV. ПРИЈАВЉИВАЊЕ ОДСТУПАЊА ОД СТАНДАРДА КВАЛИТЕТА ЛЕКА ОД СТРАНЕ ЗДРАВСТВЕНОГ РАДНИКА

Члан 53.

(1) Одступање од прописаног стандарда квалитета лека (у даљем тексту: одступање од стандарда квалитета) је свака разлика у изгледу, физичко-хемијским, микробиолошким и фармацеутско-технолошким особинама између лека и података из дозволе за лек.

(2) Одступање од стандарда квалитета је и свака неусклађеност спољњег и унутрашњег паковања лека и упутства за лек у односу на податке из дозволе за лек.

(3) Одступање од стандарда квалитета лека класе I обухвата такво одступање од стандарда квалитета лека, које може да угрози живот или представља озбиљну опасност по здравље људи и животиња, а односе се нпр. на:

1) Погрешан производ (обележавање и састав производа се не односе на исти производ);

2) Погрешну јачину која може да изазове озбиљне медицинске последице;

3) Микробиолошку контаминацију стерилних парентералних или офталмолошких производа;

4) Хемијску контаминацију која може да изазове озбиљне медицинске последице;

5) Погрешну активну супстанцу у леку са више активних супстанци, која може да изазове озбиљне медицинске последице.

(4) Одступање од стандарда квалитета лека класе II обухвата такво одступање од стандарда квалитета лека, које може да проузрокује обољење или неодговарајуће лечење, а односе се на:

1) Погрешно обележавање (погрешан или изостављен текст или податак);

2) Недостатак упутства за лек у паковању или погрешно упутство;

3) Микробиолошку контаминацију стерилних лекова, који не спадају у групу парентералних и офталмолошких производа, а која може да доведе до медицинских последица;

4) Хемијску или физичку контаминацију (већа количина нечистоћа, унакрсна контаминација, механичка онечишћења);

5) Одступање квалитета лека од спецификацијских захтева (садржај активне супстанце, стабилност, пуњење);

б) Несигуран затварач на паковању који може да изазове озбиљне медицинске последице (лекови јаког дејства, цитотоксични лекови, лекови са сигурносним затварачем).

(5) Одступање од стандарда квалитета лека класе III обухвата одступање од стандарда квалитета лека које не представља посебан ризик по здравље људи и животиња, али се лек може повући из промета из других разлога, а односи се на:

- 1) Недостатак или погрешне податке на паковању (недостатак или погрешан број серије или рок употребе);
- 2) Лоше затварање паковања;
- 3) Микробиолошка или механичка онечишћења.

Члан 54.

(1) Здравствене установе морају имати успостављен систем за поступање у случају примећеног одступања од стандарда квалитета лекова.

(2) Здравствени радници који долазе у контакт са леком обавезни су да писменим путем пријављују министарству надлежном за послове здравља на обрасцу пријаве свако примећено, односно утврђено одступање од стандарда квалитета лека.

(3) Образац пријаве из става 2. овог члана дат је у Прилогу 8. који је одштампан је уз овај правилник и чини његов саставни део.

(4) Уколико одступање од стандарда квалитета лека према процени здравственог радника представља озбиљан ризик по јавно здравље, здравствени радник телефонским путем обавештава министарство надлежно за послове здравља у што краћем року.

Члан 55.

(1) Уколико је здравствени радник приметио одступање од стандарда квалитета лека пре него што је лек издао, здравствени радник лек не издаје кориснику и о томе обавештава инспекцију за лекове.

(2) Уколико је здравствени радник приметио одступање од стандарда квалитета лека за време његове примене на болеснику у здравственој установи, здравствени радник о томе обавештава инспекцију за лекове и прекида са применом лека.

(3) Здравствени радник из ст. 1. и 2. овог члана предузима мере да се лек, а у случају сумње у исправност целе серије, лекови истог серијског броја, не користе, односно чувају за потребе узорковања од стране инспектора за лекове и медицинска средства.

Члан 56.

Испуњени образац пријаве из члана 54. став 3. овог правилника здравствени радник доставља поштом, електронском поштом или факсом министарству надлежном за послове здравља у року од 12 сати од примећеног одступања од стандарда квалитета, уколико је узорак лека у чији се квалитет сумња примећен на пацијенту, односно у

року од 24 сата уколико узорак лека у чији се квалитет сумња није примењен на пацијенту.

Члан 57.

У случају када се утврди одступање од стандарда квалитета које спада у класу I и представља озбиљан ризик по јавно здравље надлежно министарство обавештава становништво о повлачењу лека из промета.

V. ЗАВРШНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 58.

Даном ступања на снагу овог правилника престаје да важи Правилник о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове ("Службени гласник РС", број 99/06).

Члан 59.

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у "Службеном гласнику Републике Србије".

Број 110-00-00137/2011-03

У Београду, 13. маја 2011. године

Министар,
проф. др Зоран Станковић, с.р.

ПРИЛОГ 1.

Садржај документа Детаљан опис система фармаковигиланце (DDPS)

Детаљан опис система фармаковигиланце укључује податке глобалног и локалног система који могу чинити део Детаљног описа система фармаковигиланце израђеног од стране произвођача, односно Детаљног описа система фармаковигиланце подносиоца захтева, односно носиоца дозволе за лек у Републици Србији.

Делови Детаљног описа система фармаковигиланце су следећи:

1. Подаци о одговорном лицу за фармаковигиланцу носиоца дозволе за лек у Републици Србији:

- сажет опис послова одговорног лица за фармаковигиланцу,
- опис система подршке у случају одсутности одговорног лица за фармаковигиланцу,
- Додатак 1 у коме ће се приложити: биографија одговорног лица за фармаковигиланцу, биографија заменика одговорног лица за фармаковигиланцу и контакт подаци одговорног лица за

фармаковигиланцу и система подршке (адреса, телефон, мобилни телефон, e-mail адреса и сл.) који морају бити идентични са контакт подацима предатим приликом пријаве одговорног лица за фармаковигиланцу и његовог заменика Агенцији;

2. Организација система фармаковигиланце:

- назив и седиште глобалног одељења за фармаковигиланцу,
- места доступности свих података фармаковигиланце (појединачни случајеви нежељених реакција на лек, PSUR-ова и глобалних података фармаковигиланце),
- шематски приказ организацијских јединица система фармаковигиланце уз кратко навођење послова које одређена јединица обавља, укључујући уговором везане организације,
- шематски приказ тока обраде и пријављивања појединачних случајева нежељених реакција на лек, PSUR-ова и осталих података фармаковигиланце (приказати везу извештач-глобално одељење-носилац дозволе за лек-Агенција);

Напомена: делове Детаљног описа система фармаковигиланце из тач. 1. и 2. овог прилога описује носилац дозволе за лек у Републици Србији.

3. Документовани поступци:

Потребно је навести за које од следећих послова постоје писани поступци:

- послови одговорног лица за фармаковигиланцу у Републици Србији и систем подршке у случају одсутности одговорног лица,
- прикупљање, обрада, контрола квалитета, кодирање, класификација, медицинска процена и пријављивање појединачних случајева нежељених реакција на лек (одвојено за локалне, а одвојено за пријаве нежељених реакција на лек из других земаља),
- тражење додатних података за пријављене нежељене реакције на лек,
- откривање дупликата пријава нежељених реакција на лек,
- поступак хитног пријављивања нежељених реакција на лек,
- припрема, обрада, контрола квалитета, процена и достављање PSUR-ова,
- континуирано праћење безбедносних профила лекова (откривање сигнала, процена односа ризика и користи примене лека, обавештавање регулаторних тела и здравствених радника о променама у безбедносном профилу лека и сл.),
- веза између безбедности и примене лека и неисправности у квалитету лека,
- одговор на захтеве регулаторних тела,
- поступање у случају хитних безбедносних мера и измена дозволе за лек на основу података о безбедности примене лека,

-
- извршавање захтева регулаторних тела,
 - употреба базе података и других система бележења података,
 - унутрашњи надзор система фармаковигиланце,
 - обучавање запослених,
 - архивирање;

4. Базе података

Попис главних база података, њихова локација и кратки опис (комерцијална база или локално развијена база), начин валидације;

5. Уговорни односи

Навођење главних уговорних односа везаних за фармаковигиланцу. Опис система треба да садржи: улоге уговорних партнера, заједнички маркетинг, одговорну особу за фармаковигиланцу, хитне пријаве нежељених реакција на лек, вођење базе нежељених реакција на лек, процену односа ризика и користи и израду PSUR-ова.

С обзиром да се подаци о уговорним партнерима могу разликовати за сваки готов лек, носилац дозволе за лек у Републици Србији податке о уговорним партнерима треба да прикаже у облику додатка Детаљном опису система фармаковигиланце за сваки појединачни захтев, који у поступку издавања дозволе за лек, односно измене и допуне, односно обнове дозволе за лек, прилаже уз Модул 1, тачка 1.8.1.

6. Едукација запослених

Потребно је описати садржај едукације и навести где се архивирају записи о обуци, биографије и описи послова. Обуку о фармаковигиланци требало би да прођу не само запослени који се непосредно баве фармаковигиланцом, већ и сви запослени који учествују у продаји, односно промоцији лекова носиоца дозволе.

7. Документација

Потребно је направити опис локације оригиналних докумената (пријаве нежељених реакција од Агенције, од здравствених радника, записи са састанака и сл.), укључујући и њихово архивирање.

8. Систем обезбеђења квалитета

Укратко описати систем обезбеђења квалитета који надзире систем фармаковигиланце, укључујући и надзор уговорних организација.

9. Пратећа документација

Детаљан опис система фармаковигиланце треба да покаже да такав систем постоји и да је адекватно томе документован. Пратећа документација се не прилаже (СОП и сл.), али она мора бити доступна и, на захтев Агенције, достављена.

За поједине лекове уз Детаљан опис система фармаковигиланце потребно је приложити додаток детаљном опису система фармаковигиланце ако се неки

поступци односе само на одређени лек. Додатак се предаје приликом предаје захтева за добијање дозволе за лек, односно измене и допуне, односно обнове дозволе за лек уз Модул 1, тачка 1.8.1.

У изради локалног описа система фармаковигиланце подносилац захтева у појединим тачкама локалног плана може се позвати на глобални, како се не би преписивали делови који су садржани у глобалном плану.

ПРИЛОГ 2.

Садржај документа План управљања ризицима (RMP)

Део I:

1. Безбедносна спецификација
2. План фармаковигиланце

Део II:

3. Процена потребе спровођења активности минимизације ризика
4. План минимизације ризика

1. Безбедносна спецификација

Безбедносном спецификацијом се дефинишу идентификовани ризици, потенцијални ризици и ризици услед недостатка значајних информација и садржи најмање следеће делове:

1.1. Претклинички подаци

- 1.1.1. Токсичност (укључујући токсичност при поновљеном дозирању, репродуктивну, односно развојну токсичност, нефротоксичност, хепатотоксичност, генотоксичност, карциногеност, итд.),
- 1.1.2. Општа фармакологија (кардиоваскуларни систем, укључујући продужење QT интервала, нервни систем, итд.),
- 1.1.3. Интеракције лека,
- 1.1.4. Остали подаци у вези са токсичношћу лека;

1.2. Клинички подаци

- 1.2.1. Ограниченост података о безбедности примене лека код људи,
- 1.2.2. Изложеност (изложеност у оквиру клиничких студија, изложеност у оквиру епидемиолошких студија и у постмаркетиншком периоду);

1.3. Популације које нису испитиване у пререгистрационој фази (деца, стари, труднице или дојиле, пацијенти са релевантним коморбидитетима као што су хепатички или ренални поремећаји, пацијенти са различитом тежином болести од оне испитиване у клиничким студијама, носиоци познатог и релевантног генетичког полиморфизма, пацијенти различите расне, односно етничке припадности);

-
- 1.4. Постмаркетиншко искуство
 - 1.4.1. Подаци о предвиђеној употреби лека након добијања, односно значајне измене дозволе за лек (иницијални RMP или при значајној измени индикације),
 - 1.4.2. Стварни подаци о употреби лека након добијања дозволе за лек (наредне верзије RMP-a),
 - 1.4.3. Спроведене регулаторне мере;
 - 1.5. Нежељени догађаји, односно нежељене реакције
 - 1.5.1. Нова идентификована безбедносна питања (од последње достављене верзије RMP-a),
 - 1.5.2. Детаљни подаци о идентификованим и потенцијалним ризицима, укључујући нове идентификоване;
 - 1.6. Идентификоване и потенцијалне интеракције са другим лековима, храном и осталим супстанцама;
 - 1.7. Епидемиолошки подаци о индикацији и важним нежељеним догађајима
 - 1.7.1. Инциденца, преваленца, морталитет и демографски профил циљне популације за сваку индикацију,
 - 1.7.2. Важни коморбидитети у циљној популацији за сваку индикацију,
 - 1.7.3. Епидемиолошки подаци о идентификованим или потенцијалним ризицима (нпр. инсуфицијенција јетре) у циљној популацији која није била изложена леку;
 - 1.8. Фармаколошки класни ефекти;
 - 1.9. Додатни захтеви
 - 1.9.1. Потенцијал предозирања,
 - 1.9.2. Потенцијал преношења инфективног агенса,
 - 1.9.3. Потенцијал злоупотребе,
 - 1.9.4. Потенцијал неодобрене употребе (off-label use),
 - 1.9.5. Потенцијал неодобрене употребе у педијатријској популацији;
 - 1.10. Сажети приказ актуелних безбедносних питања (идентификовани ризици, потенцијални ризици и ризици услед недостатка значајних информација).

2. План фармаковигиланце

- 2.1. Рутинска фармаковигиланца;
- 2.2. Сажети приказ актуелних безбедносних питања и планираних активности фармаковигиланце (рутинских и/или додатних);
- 2.3. Детаљни акциони план за специфична безбедносна питања;
- 2.4. Преглед протокола студија у оквиру плана фармаковигиланце;

2.5. Приказ расположивих резултата и утицаја на безбедносну спецификацију (за наредне верзије RMP-а);

2.6. Сажети приказ активности са предвиђеним циљевима и роковима.

3. Процена потребе спровођења активности минимизације ризика

3.1. Табеларни приказ планираних активности за сваки ризик према безбедносној спецификацији;

3.2. Потенцијал за медицинске грешке.

4. План минимизације ризика (у случају додатне активности минимизације)

5. Сажети приказ Плана управљања ризиком

6. Подаци о контакт лицу

Прилози RMP-а (сажетак карактеристика лека, упутство за лек, сажетак текућих и завршених клиничких и фармакоепидемиолошких студија, протоколи планираних и текућих студија у оквиру плана фармаковигиланце, расположиви извештаји студија, детаљи планираног едукативног програма итд.).

Едукативни програм не сме садржати ниједан облик оглашавања лека.

ПРИЛОГ 3.

Садржај документа Периодични извештај о безбедности (PSUR)

PSUR има насловну страну са следећим подацима:

- 1) Назив лека;
- 2) Назив и адреса правног лица које је припремило PSUR на основу података произвођача;
- 3) Интернационални датум рођења (IBD);
- 4) Временски период који је обухваћен периодичним извештајем;
- 5) Датум израде.

PSUR садржи:

Апстракт са следећим подацима:

- актуелни регистрациони статус лека у свету,
- обим изложености пацијената леку,
- податке о броју пријава нежељених реакција на лек,
- сажет приказ најзначајнијих налаза,
- закључке.

1) Увод са основним подацима о леку (поред других података, у сажетом приказу лека треба навести датум и број важеће дозволе за лек односно обнове за лек, за сваки фармацеутски облик, јачину и паковање лека);

2) Списак земаља у којима лек има дозволу, односно у којима је одбијен захтев за добијање дозволе за лек: наводи се датум прве дозволе за лек која је издата у свим земљама у којима је разматран захтев за добијање дозволе за лек, као и датум последње обнове, датуме стављања лека у промет (launch dates) услови из дозволе за лек (нпр. ограничење индикацијског подручја), одбијање захтева за добијање или обнову дозволе за лек или повлачење захтева, као и заштићени назив лека и одобрене индикације за примену лека;

3) Преглед мера предузетих из безбедносних разлога (наводе се датуми и разлози предузетих мера, као што су: забрана постмаркетиншког интервенцијског клиничког испитивања лека, одбијање захтева за издавање дозволе за лек или одузимање дозволе за лек, рестрикција дистрибуције, односно повлачење лека из промета, промене дозирања, индикационог подручја, популације којој је лек намењен, или формулације лека, прослеђивање ДНСП-а, хитне безбедносне мере и друге безбедносне мере);

4) Промене у референтном документу о леку, односно у основном документу произвођача о леку из периода на који се односи претходни PSUR (наводе се све промене у основном документу произвођача о леку или у сажетку карактеристика лека које се односе на информације о безбедности лека, на нове контраиндикације, мере предострожности и упозорења, нежељене реакције или интеракције које су већ унете у основни документ у периоду за који је припремљен периодични извештај, при чему се ревидирана документа користе као референце за наредни периодични извештај);

5) Обим изложености пацијента леку (наводи се процењени број пацијената који су били на терапији леком у извештајном периоду у земљи и изван земље, или друге мере изложености пацијента леку са приказом примењеног метода, као што су нпр. број пацијената који је примио лек у једном у дану, број јединица дозирања - таблете, капсуле и др., број дефинисаних дневних доза, број рецепата, односно налога и број продатих паковања);

6) Приказ индивидуалних случајева (у опису случајева, термини за нежељене реакције треба да су у складу са стандардном терминологијом Светске здравствене организације - WHO-ART, односно медицинског речника за регулаторне активности - MedDRA, уз обавезно навођење термина које је примарни извештач употребио на пријави, с тим да се за комплекс симптома који су наведени на пријави, може предложити и користити одговарајућа дијагноза према медицинској класификацији болести - МКБ-10).

Списак случајева (овај списак треба да обухвати све случајеве озбиљних нежељених реакција на лек, пријављених спонтаним путем, из постмаркетиншких испитивања, од стране надлежног органа за праћење фармаковигиланце, или описаних у литератури, као и неочекиване реакције које нису озбиљног карактера, а пријављене су спонтаним путем, или су описане у литератури) са следећим подацима:

- референтни број пријаве,
- земља у којој је случај евидентиран,

-
- извор података,
 - узраст и пол пацијента,
 - дневна доза, режим дозирања и начин примене суспектног лека,
 - датум почетка и престанка реакције или најбоља процена времена испољавања од започињања терапије леком, или кашњења реакције од престанка примене лека,
 - дужина терапије,
 - опис нежељених реакција,
 - исход нежељених реакција (нпр. непознат, опоравак, хоспитализација, трајне последице, конгениталне аномалије, животна угроженост, смрт),
 - значајни коментари: процена узрочно-последичне повезаности лека и реакције, истовремено коришћени лекови, индикације за примену лека за који се сумња и осталих лекова и, уколико су доступни, резултати обуставе и поновне примене лека).

Сажети табеларни приказ нежељених реакција (ове табеларне приказе треба приложити уз сваки списак случајева, с тим што озбиљне нежељене реакције треба приказати у посебној табели). У сажетом табеларном приказу наводи се број нежељених реакција које су се испољиле са идентификационим бројем пријаве, а нежељене реакције се приказују према систему органа где су се испољиле и према извору података - база података Светске здравствене организације, спонтано пријављено Агенцији, спонтано пријављено носиоцу дозволе за лек, клиничко испитивање, фармакоепидемиолошка студија, случај описан у литератури.

Анализа индивидуалних случајева (подразумева кратке коментаре носиоца дозволе за лек у вези са подацима наведеним код сваког индивидуалног случаја, као и анализу свих озбиљних и неочекиваних нежељених реакција у погледу њихове природе, механизма настанка реакције, клиничког значаја и учесталости пријављивања).

7) Приказ студија (наводе се концизно приказани резултати, односно нове анализе резултата свих завршених претклиничких, клиничких, епидемиолошких испитивања, значајних за безбедност лека, као и све студије које су у току или су планиране из безбедносних разлога, уз основне податке о свим наведеним испитивањима и њиховим циљевима, као и резултате студија објављених у литератури);

8) Информације о свакој медицински значајној пријави изостанка ефикасности лека намењеног за превенцију или терапију тешког обољења које угрожава живот, нове и значајне информације накнадно прикупљене, информације које се односе на RMP, процену односа користи и ризика;

9) Процена укупне безбедности лека (подразумева сажету анализу свих поднетих података уз посебно истицање свих нових информација које се односе на промену карактера очекиване нежељене реакције, или њене озбиљности, исход реакције, пацијената код којих је реакција испољена, повећана учесталост очекиваних реакција, неочекиване нежељене реакције, интеракције, предозирање, погрешна употреба, злоупотреба, примена током трудноће и дојења, код деце, старијих и особа са оштећењем органа, као и ефекте дуготрајне примене);

10) Закључак (у њему је потребно назначити информације о безбедности лека које мењају досадашње кумулативно искуство са леком, као и специфичне мере које треба предузети, уз образложење).

PSUR у прилогу садржи референтни документ произвођача о леку, који садржи референтне безбедносне информације о леку у односу на које је PSUR израђен.

Додатно, у пропратном писму које се прилаже уз PSUR потребно је навести и све важне разлике између последњег одобреног сажетка карактеристика лека и важећих референтних безбедносних информација.

ПРИЛОГ 4.

Садржај документа Збирни извештај о безбедности лека (SBR)

Збирни извештај о безбедности лека (PSUR Summary Bridging Report, SBR) треба да пружи кратак обједињени приказ из два или више PSUR-ова или PSUR-ова и Додатног извештаја о безбедности лека и не садржи никакве нове податке.

Формат Збирног извештаја треба да буде идентичан формату PSUR-а, али се садржај састоји од сажетака најважнијих закључака и прегледа података из приложених PSUR-ова.

Збирни извештај треба да садржи:

- 1) Увод (кратак опис сврхе документа с наведеним временским периодом који обухвата и PSUR-овима на које се односе и који се налазе у прилогу);
- 2) Регистрациони статус лека у свету (број земаља у којима је лек одобрен, односно регистрован);
- 3) Преглед мера предузетих из безбедносних разлога од стране регулаторних ауторитета или носиоца дозволе за лек (сажет приказ мера, уколико су предузимане);
- 4) Значајне промене безбедносних информација у референтном документу о леку током целокупног извештајног периода;
- 5) Обим изложености пацијената леку (процена укупног броја изложених пацијената током извештајног периода);
- 6) Приказ индивидуалних случајева (кратка изјава о укупном броју случајева приказаних у серији PSUR-ова класификованих према органским системима, озбиљности и очекиваности). Када постоји важно безбедносно питање које није адекватно обрађено у једном или више PSUR-ова, пожељно је начинити кумулативни попис индивидуалних случајева или табеларни приказ случајева од посебног интереса са регистрованим нежељеним реакцијама класификованим према органским системима (SOC), озбиљности и очекиваности, у периоду који обухвата Збирни извештај; потребно је нагласити уколико постоје разлике у односу на претходне пописе индивидуалних случајева и табеларне приказе и објаснити постојање разлика;

-
- 7) Студије (сажет приказ важних циљаних клиничких испитивања безбедности);
 - 8) Остале информације (само врло значајне безбедносне информације забележене након датума закључења података);
 - 9) Преглед безбедносних питања;
 - 10) Закључак.

Додатно, у пропратном писму које се прилаже уз Збирни извештај потребно је навести и све важне разлике између одобреног сажетка карактеристика лека и важећих референтних безбедносних информација.

ПРИЛОГ 5.

Садржај документа Додатни извештај о безбедности лека

Додатни извештај о безбедности лека (PSUR Addendum Report) представља допуну последњег PSUR-а и израђује се у случају кад је Агенцији потребно доставити допуну безбедносних информација изван уобичајеног циклуса предаје PSUR-а. Додатни извештај је потребно доставити када протекне више од три месеца након датума закључења података (DLP) последњег шестомесечног или једногодишњег PSUR-а, односно више од шест месеци након датума закључења података последњег PSUR-а који обухвата временски период дужи од једне године. Могуће је израдити и Додатни извештај који ће се надовезати на SBR.

Додатни извештај треба да садржи безбедносне податке о леку прикупљене у периоду између DLP-а последњег PSUR-а и датума који захтева Агенција и не приказује детаљну анализу случајева, с обзиром да ће они бити укључени у наредни PSUR. У зависности од околности и обима прикупљених података, Додатни извештај може имати формат PSUR-а или поједностављени формат.

Додатни извештај о безбедности лека са поједностављеним форматом треба да садржи следеће одељке:

- 1) Увод (сврха; навођење PSUR-а на који се Додатни извештај надовезује);
- 2) Промене референтних безбедносних информација о леку;
- 3) Преглед значајних мера предузетих из безбедносних разлога од стране регулаторних ауторитета или носиоца дозволе за лек;
- 4) Попис индивидуалних случајева или табеларни приказ нежељених реакција;
- 5) Закључак.

ПРИЛОГ 6.

Садржај документа Годишњи извештај о безбедности

Годишњи извештај о безбедности (Annual Safety Report) за клиничко испитивање састоји се од следећа три дела:

-
- I део: Анализа безбедности испитаника у предметном клиничком испитивању,
 - II део: Приказ у виду Line Listing-а свих озбиљних нежељених реакција (укључујући и све озбиљне неочекиване нежељене реакције) које су се јавиле у предметном клиничком испитивању, укључујући и оне које су се јавиле у свету,
 - III део: Сумарни табеларни приказ свих озбиљних нежељених реакција које су се јавиле у предметном испитивању.

Први део: Анализа безбедности испитаника у предметном клиничком испитивању

У овом делу је дат сажет приказ и анализа са аспекта безбедности свих важних података који би могли имати значајан утицај на испитанике и процену односа користи и ризика у предметном клиничком испитивању. Овај део на сажети начин описује све нове и важне податке до којих је дошао спонзор, а који су повезани са безбедношћу испитаника у предметном клиничком испитивању, што укључује све нове податке у вези са безбедношћу примене испитиваног лека или друге терапије која се користи у клиничком испитивању, као и све остале податке који се односе на поступке у испитивању. Нови податак о испитиваном леку се односи на информацију која није наведена у важећем референтном документу (Брошура за истраживача или сажетак карактеристика лека) на почетку временског периода на који се извештај односи. Закључци, односно препоруке независне комисије за праћење података (Data Monitoring Committee) се разматрају и прилажу извештају.

Овај део садржи анализу безбедносног профила лека који се испитује узимајући у обзир све доступне безбедносне податке, укључујући и искључење испитаника из испитивања из безбедносних разлога. У овом делу разматрају се следећа питања:

- однос са дозом, дужином примене и временским током третмана,
- реверзибилност,
- докази дотад непознатог токсичног деловања у испитаника,
- повећана учесталост токсичног деловања,
- предозирање и терапија предозирања,
- интеракције или други удружени фактори ризика,
- специфична безбедносна питања која су у вези са применом лека у специфичној популацији, као што су старији, деца или друга ризична група,
- позитивна и негативна искуства током трудноће и/или лактације,
- злоупотреба,
- ризици који би могу бити у вези са лабораторијским испитивањем или дијагностичким поступком који се користи у клиничком испитивању,
- ризици који би могли бити повезани с неодговарајућом каквоћом испитиваног лијека.

У извештају треба размотрити и резултате претклиничких испитивања и других искустава са испитиваним леком за које је вероватно да могу утицати на безбедност испитаника.

Извештај треба да садржи и анализу могућег утицаја нових безбедносних података на популацију испитаника, као што су:

- претходно или тренутно предложене мере за минимизацију идентификованог ризика,
- детаљно образложење о потреби увођења измена и додатака плану испитивања, информисаном пристанку и брошурама за испитивача.

На крају првог дела збирног годишњег извештаја о безбедности потребно је дати поновну процену односа ризика и користи.

Други део: Линеарни приказ свих сумњи на озбиљне нежељене реакције

Треба да садржи приказ свих сумњи на озбиљне нежељене реакције које су биле пријављене са свих истраживачких места клиничког испитивања током периода на који се односи извештај.

Линеарни приказ пружа кључне информације, али не нужно и све прикупљене информације о појединачним случајевима.

У линеарном приказу сваког испитаника треба укључити само једанпут, без обзира на број пријављених нежељених реакција. У случају када је пријављено више од једне нежељене реакције, наводе се све нежељене реакције, али се случај води према реакцији која се сматра најозбиљнијом према процени спонзора.

Могуће је да се за истог испитаника забележи више нежељених реакција у различитим временским интервалима. У том случају, појединачна пријава сматра се појединачним случајем. Стога се може догодити да исти испитаник у линеарном приказу буде заступљен више пута и тада се препоручује повезивање тих случајева (cross-reference).

Случајеви морају бити приказани према класама система органа MedDRA-e (SOC).

Најчешће се израђује један линеарни приказ за свако испитивање, али посебни линеарни прикази могу се израдити и за контролни лек или плацебо, ако је то потребно или релевантно, као што је случај са испитивањима различитих формулација лека, индикација, или начина примене испитиваног лека и слично. Очекиваност озбиљних нежељених реакција у тренутку њиховог настанка оцењује се у односу на референтни документ који је био актуелан на почетку временског периода на који се односи годишњи извештај о безбедности.

Трећи део: Сажети табеларни приказ свих сумњи на озбиљне нежељене реакције

Сажети табеларни приказ свих озбиљних нежељених реакција које су забележене у клиничком испитивању даје преглед испитивања. У табеларном приказу требало би навести знакове, симптоме, односно дијагнозе озбиљних нежељених реакција за све испитанике. Из наведеног разлога табеларни прикази најчешће садрже већи број знакова, симптома, односно дијагноза него испитаника. Када је број забележених нежељених реакција мали, прикладније је дати кратак описни преглед.

У табеларном приказу треба навести укупан број пријава класификујући их према следећим критеријумима:

- органски систем,
- нежељена реакција,

- за сваку терапијску групу ако је примењиво (лек који се испитује, компаратор или плацебо, слепа терапија).

Неочекиване нежељене реакције морају се јасно означити у табеларном приказу.

У случају када спонзор спроводи више испитивања са истим леком у Републици Србији, односно Европској унији, обавезан је да припреми један заједнички годишњи извештај о безбедности које обухвата сва испитивања. У наведеном случају извештај треба да садржи:

- сажету глобалну анализу безбедносног профила лека који се испитује, узимајући у обзир све нове и важне податке повезане с применом лека који се испитује и анализу могућег утицаја тих података на популацију испитаника укључену у клиничка испитивања,
- годишње извјештаје о безбедности за свако појединачно клиничко испитивање.

ПРИЛОГ 7.

Стандардизовани међународни образац за пријаву ICSR (CIOMS-I)

ПРИЛОГ 8.

Пријава о одступању од стандарда квалитета лека

ПРИЛОГ 9.

Образац за пријављивање нежељених реакција на лек (НРЛ) за здравственог радника

ПРИЛОГ 10.

Образац за пријављивање нежељених реакција на лек (НРЛ) за пацијента