**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 DHCP-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 постмаркентишких 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.