

Preuzeto iz elektronske pravne baze **Paragraf Lex**



Ukoliko ovaj propis niste preuzeli sa Paragrafovog sajta ili niste sigurni da li je u pitanju važeća verzija propisa, poslednju verziju možete naći [OVDE](#).

PRAVILNIK

O NAČINU PRIJAVLJIVANJA, PRIKUPLJANJA I PRAĆENJA NEŽELJENIH REAKCIJA NA LEKOVE

("Sl. glasnik RS", br. 64/2011, 75/2017 i 82/2017 - ispr.)

I UVODNE ODREDBE

1. Sadržina pravilnika

Član 1

Ovim pravilnikom propisuje se način prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove koji se primenjuju u humanoj medicini (u daljem tekstu: farmakovigilanca), kao i način dostavljanja podataka od strane zdravstvenih ustanova regionalnim centrima za farmakovigilancu, odnosno Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (u daljem tekstu: Agencija).

2. Značenje izraza

Član 2

Izrazi upotrebljeni u ovom pravilniku imaju sledeće značenje:

- 1) Farmakovigilanca je skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek, kao i drugih problema u vezi sa lekom;
- 2) Neželjena reakcija je svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja se pojavila pri primeni uobičajene doze leka kod ljudi (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze, obnove, poboljšanja ili promene fiziološke funkcije), ili pri primeni bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja;
- 3) Ozbiljna neželjena reakcija je štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja ima za posledicu:
 - smrt,
 - neposrednu životnu ugroženost,
 - trajno ili teško oštećenje, odnosno invalidnost,
 - bolničko lečenje ili produžetak postojećeg bolničkog lečenja,
 - kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju,
 - drugo medicinski značajno stanje;

4) Neočekivana neželjena reakcija je reakcija na lek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu opisani u sažetku karakteristika leka, odnosno brošuri za istraživača za lekove koji su u kliničkim ispitivanjima;

5) Neželjeni događaj je neželjeno iskustvo koje se dogodilo u periodu primene leka i za koje uzročno-posledična veza sa primenom leka ne mora da bude dokazana;

Neželjeno iskustvo je bilo koji nenameravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primenom leka;

6) Ozbiljni neželjeni događaj je neželjeni događaj koji ima za posledicu:

- smrt,
- neposrednu životnu ugroženost,
- trajno ili teško oštećenje, odnosno invalidnost,
- bolničko lečenje ili produžetak postojećeg bolničkog lečenja,
- kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju,
- drugo medicinski značajno stanje;

7) Interakcija je promena farmakokinetičkih ili farmakodinamičkih svojstava leka uzrokovana istovremenom primenom drugog leka, hrane, ili neke druge supstance;

8) Bezbednosni izveštaj o pojedinačnom slučaju neželjenih reakcija (u daljem tekstu: ICSR) je dokument koji sadrži najviše mogućih podataka o pojedinačnom slučaju dobijenih iz primarnog izvora prijave jedne ili više neželjenih reakcija pri primeni jednog ili više lekova kod jednog pacijenta i u čijoj izradi se koristi medicinski rečnik za regulatorne poslove (MedDRA);

9) CIOMS-I obrazac je standardizovani međunarodni obrazac za prijavu ICSR izdat 1990. godine od strane CIOMS I radne grupe Veća internacionalnih organizacija za medicinske nauke (*The Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS*);

10) Periodični izveštaj o bezbednosti leka (u daljem tekstu: PSUR) je dokument koji sadrži sveobuhvatne informacije o bezbednosti leka koje su prikupljene u propisanom vremenskom periodu nakon stavljanja leka u promet, radi periodične procene bezbednosti leka;

11) Datum zaključenja podataka (u daljem tekstu: DLP) je datum sa kojim se završava unos novih podataka koji se obrađuju u određenom PSUR-u, osim važnih naknadno pristiglih informacija;

12) Zloupotreba leka je stalna ili povremena, namerna prekomerna upotreba leka praćena štetnim fizičkim ili psihofizičkim efektima;

13) Neodobrena primena leka je primena leka koji ima dozvolu za stavljanje u promet, ali u terapijskoj indikaciji, dozi ili na način koji nisu navedeni u sažetku karakteristika leka, odnosno koji nisu odobreni;

14) Spontano prijavljivanje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove u prometu, koje su se ispoljile u toku lečenja pacijenata. Spontano prijavljivanje vrše zdravstvene ustanove ili zdravstveni radnici (u daljem tekstu: izveštač), kao i pacijenti;

15) Obavezno prijavljivanje podrazumeva prijavljivanje neželjenih reakcija na lek, ispoljenih u toku kliničkih ispitivanja ili u periodu posle dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet. Obavezno prijavljivanje, u smislu ovog pravilnika, vrši nosilac dozvole za lek i sponzor kliničkog ispitivanja (u daljem tekstu: sponzor);

16) Novi lek, u smislu ovog pravilnika, je lek koji je u upotrebi manje od pet godina, odnosno lek koji je u dužoj upotrebi, ali sa novim načinom primene ili novom indikacijom;

17) Sistem upravljanja rizikom je skup aktivnosti i intervencijskih mera u farmakovigilanci koje treba da obezbede identifikaciju, karakterizaciju, prevenciju ili minimizaciju rizika pri primeni lekova, kao i procenu efikasnosti tih aktivnosti i mera;

18) Plan upravljanja rizikom (u daljem tekstu: RMP) predstavlja detaljan opis sistema upravljanja rizikom;

19) Sistem farmakovigilance je sistem koji koriste nosilac dozvole, zdravstveni radnici i Agencija u ispunjavanju obaveza i odgovornosti definisanih ovim pravilnikom u cilju praćenja bezbednosti lekova koji imaju dozvolu za lek, i otkrivanja svake promene u odnosu koristi i rizika njihove primene;

20) Detaljan opis sistema farmakovigilance (u daljem tekstu: DDPS) predstavlja opis sistema farmakovigilance koji nosilac dozvole koristi za praćenje jednog ili više lekova za koje ima dozvolu za lek;

21) Postmarketinška studija bezbednosti (u daljem tekstu: PASS) jeste svaka klinička studija u postmarketinškoj fazi životnog ciklusa leka, koja se sprovodi s ciljem identifikacije, karakterizacije ili kvantifikacije bezbednosnog rizika, potvrde bezbednosnog profila leka ili procene efikasnosti mera koje se koriste u upravljanju rizikom;

Član 3

Agencija organizuje i prati način prikupljanja i procenu neželjenih reakcija na lekove, kao i obradu i procenu dobijenih podataka da bi u cilju zaštite zdravlja prave informacije o tome bile dostupne zdravstvenim radnicima, a po potrebi i široj javnosti, osim za lekove koji se upisuju u odgovarajuće registre koje vodi Agencija.

Agencija prikuplja, obrađuje, procenjuje i pruža podatke o neželjenim reakcijama na lekove.

II FARMAKOVIGILANCA LEKA U PROMETU

1. Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije na lekove

Član 4

Zdravstveni radnici koji su u kontaktu sa lekom i pacijentom, odnosno korisnikom leka, sve sumnje na neželjene reakcije na lekove koji se nalaze u prometu u Republici Srbiji pismeno prijavljuju regionalnom centru za farmakovigilancu ili Agenciji.

Pored neželjenih reakcija na lek, zdravstveni radnik prijavljuje regionalnom centru za farmakovigilancu ili Agenciji, sve sumnje na medicinske greške, predoziranje, zavisnost, zloupotrebu i neodobrenu primenu leka, izostanak terapijske efikasnosti leka i klinički značajne interakcije.

Član 5

Zdravstveni radnik prijavljuje neželjene reakcije na lek, odnosno obavlja poslove iz člana 4. st. 1. i 3. ovog pravilnika dostavljanjem obrasca neposredno, poštom, elektronskim putem ili faksom (u daljem tekstu: prijava zdravstvenog radnika).

Izuzetno, zdravstveni radnik iz stava 1. ovog člana, može telefonom da obavesti regionalni centar za farmakovigilancu, odnosno Agenciju, u slučaju ozbiljne ili neočekivane neželjene reakcije na lek, a posle telefonskog obaveštavanja, dostavlja prijavu zdravstvenog radnika.

Obrazac prijave iz stava 1. ovog člana dat je u Prilogu 9. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

2. Sadržina prijave

Član 6

Prijava zdravstvenog radnika sadrži najmanje sledeće podatke o:

- 1) izveštaču;
- 2) pacijentu kojeg je moguće identifikovati (inicijali, godina rođenja i pol);
- 3) nazivu leka za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju (zaštićeni naziv, odnosno INN);
- 4) neželjenoj reakciji na lek.

3. Podaci o izveštaču

Član 7

Podaci o identitetu izveštača iz člana 6. tačka 1) ovog pravilnika predstavljaju tajnu i nisu dostupni trećim licima, u skladu sa aktom Agencije o čuvanju tajnih podataka.

Prilikom prijave neželjene reakcije na lek preko nosioca dozvole za lek, nosilac dozvole za lek dužan je da štiti identitet izveštača tako što podatke o izveštaču u prijavi pojedinačnog slučaja neželjene reakcije na lek dostavlja isključivo Agenciji i ne sme ga otkrivati trećim licima.

Član 8

Ako zdravstveni radnik učestvuje u svojstvu istraživača u neintervencijskom kliničkom ispitivanju leka, sve sumnje na neželjene reakcije na lek prijavljuje u skladu sa čl. 4. i 5. ovog pravilnika.

4. Pacijenti

Član 9

Pacijenti o svim sumnjama na neželjene reakcije na lekove treba da obaveste svog lekara, odnosno drugog zdravstvenog radnika koji im pruža zdravstvenu uslugu (lekar, stomatolog, farmaceut, medicinska sestra) sa kojim su došli u kontakt.

Pacijenti mogu o svim sumnjama na neželjene reakcije na lekove koji se nalaze u prometu u Republici Srbiji pismeno da obaveste regionalni centar za farmakovigilancu ili Agenciju ili nosioca dozvole za lek.

Neželjenu reakciju može da prijavi pacijent, a u slučaju kada je pacijent radno-nesposobno lice, lice sa duševnom smetnjom ili maloletno lice, neželjenu reakciju može da prijavi roditelj, zakonski zastupnik, odnosno staratelj pacijenta.

Član 10

Pacijent obaveštava o neželjenim reakcijama na lek u skladu sa članom 9. stav 2. ovog pravilnika slanjem popunjenog obrasca poštom, elektronskom poštom ili faksom (u daljem tekstu: prijava pacijenta).

Obrazac prijave iz stava 1. ovog člana dat je u Prilogu 10. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 11

Prijava pacijenta sadrži najmanje sledeće podatke o:

- 1) licu koje prijavljuje;
- 2) pacijentu kojeg je moguće identifikovati (inicijali, godina rođenja i pol);
- 3) nazivu leka za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju (zaštićeni naziv, odnosno INN);
- 4) neželjenoj reakciji na lek.

5. Nosilac dozvole za lek

Član 12

Nosilac dozvole za lek dužan je da organizuje stalno praćenje neželjenih reakcija na lek.

Nosilac dozvole za lek dužan je da ima uspostavljen ogovarajući sistem farmakovigilance koji obezbeđuje praćenje i nadzor jednog ili više lekova za koje poseduje dozvolu za lek u Republici Srbiji, i sprovođenje odgovarajućih mera ukoliko su potrebne.

Nosilac dozvole obezbeđuje stalno održavanje i unapređivanje sistema farmakovigilance.

Član 13

Nosilac dozvole za lek obavezan je da ima DDPS za jedan ili više lekova za koje je nosilac dozvole za lek u Republici Srbiji, a koji je na raspolaganju za inspekciju u oblasti farmakovigilance.

Član 14

Nosilac dozvole za lek dužan je da zaključi ugovor o radu sa punim radnim vremenom na neodređeno vreme sa licem koje ima odgovarajuće kvalifikacije koje je odgovorno za farmakovigilancu (u daljem tekstu: odgovorno lice za farmakovigilancu), koje ima prebivalište u Republici Srbiji.

Nosilac dozvole za lek imenuje odgovorno lice za farmakovigilancu za sve lekove za koje poseduje dozvolu za lek u Republici Srbiji i prijavljuje ga Agenciji.

Nosilac dozvole za lek može da imenuje, odnosno može da odredi i drugo lice koje ima ovlašćenja za obavljanje poslova odgovornog lica za farmakovigilancu (u daljem tekstu: zamenik) koji ima prebivalište u Republici Srbiji i dužan je da to prijavi Agenciji.

Zamenik iz stava 3. ovog člana preuzima sve poslove odgovornog lica za farmakovigilancu u njegovom odsustvu.

Poslove odgovornog lica za farmakovigilancu, odnosno zamenika, može da vrši lice koje ima završen medicinski, farmaceutski ili stomatološki fakultet sa odgovarajućim edukacijama iz oblasti farmakovigilance.

Odgovorno lice za farmakovigilancu, odnosno zamenik, mora da ima edukaciju iz sledećih oblasti farmakovigilance koje organizuju nadležne agencije:

- 1) pojmovi u farmakovigilanci;
- 2) spontano prijavljivanje neželjenih reakcija na lek;
- 3) način prijavljivanja neželjenih reakcija na lek i procene prijave neželjenih reakcija na lek;
- 4) PSUR i RMP;
- 5) poznavanje propisa u oblasti farmakovigilance (Republika Srbija i Evropska unija).

Odgovorno lice za farmakovigilancu, odnosno njegov zamenik, mora da se kontinuirano stručno usavršava u oblasti farmakovigilance i o tome treba da postoji evidencija.

Član 15

Nosilac dozvole za lek prilikom prijave odgovornog lica za farmakovigilancu, odnosno zamenika, Agenciji obavezno prilaže:

- 1) Izjavu nosioca dozvole za lek o imenovanju odgovornog lica za farmakovigilancu;
- 2) Biografiju odgovornog lica za farmakovigilancu;
- 3) Fotokopiju odgovarajuće diplome o završenom školovanju;

- 4) Fotokopiju potvrda o edukaciji u oblasti farmakovigilance;
- 5) Dokaz o prebivalištu odgovornog lica za farmakovigilancu;
- 6) dvadesetčetvoročasovne kontakt podatke odgovornog lica za farmakovigilancu;
- 7) dokaz o zasnivanju stalnog radnog odnosa odgovornog lica za farmakovigilancu kod nosioca dozvole za lek.

Ukoliko nosilac dozvole za lek ne imenuje zamenika lica odgovornog za farmakovigilancu obavezan je da o tome obavesti Agenciju uz obrazloženje i izjavu da je odgovorno lice za farmakovigilancu kontakt osoba tokom dvadesetčetiri časa u obezbeđivanju funkcionisanja sistema farmakovigilance.

6. Odgovorno lice za farmakovigilancu

Član 16

Odgovorno lice za farmakovigilancu, u skladu sa Zakonom:

- 1) odgovorno je za uspostavljanje, održavanje i upravljanje sistemom farmakovigilance;
- 2) prati bezbednosni profil i sva bezbednosna pitanja u vezi sa svim lekovima za koje nosilac dozvole za lek ima dozvolu za lek u Republici Srbiji;
- 3) je kontakt osoba za Agenciju dostupna dvadesetčetiri sata;
- 4) je kontakt osoba za inspekciju u oblasti farmakovigilance.

Odgovorno lice za farmakovigilancu prati sistem farmakovigilance kako bi se obezbedio rad najmanje sledećih delova sistema:

- 1) uspostavljanje i upravljanje sistemom koji obezbeđuje da se informacije o svim sumnjama na neželjene reakcije koje su prijavljene saradnicima nosioca dozvole prikupljaju tako da im se u potpunosti može pristupiti na najmanje jednom mestu u Republici Srbiji,
- 2) izradu, pribavljanje i prosljeđivanje sledećih bezbednosnih dokumenata koji se dostavljaju Agenciji: ICSR, PSUR, RMP, DDPS, PASS izveštaj,
- 3) kontinuiranu sveukupnu procenu farmakovigilance leka nakon njegovog stavljanja u promet,
- 4) praćenje ishoda aktivnosti minimizacije rizika definisanih u okviru RMP-a ili uslova dozvole za lek,
- 5) obezbeđenje da bilo koji zahtev Agencije za dodatnim informacijama koje su neophodne za procenu koristi i rizika leka budu date potpuno i bez odlaganja, uključujući podatke o količini prodaje i broju izdatih recepata za lek,
- 6) dostavljanje Agenciji svih odgovarajućih informacija za procenu koristi i rizika leka, uključujući informacije o ispitivanjima primene leka nakon njegovog stavljanja u promet.

Aktivnosti odgovornog lica za farmakovigilancu nosioca dozvole obezbeđuju funkcionisanje sistema farmakovigilance i u svim ostalim delovima uključujući kontrolu obezbeđenja kvaliteta, standardne operativne procedure, baze podataka, ugovornih programa, pridržavanje odredaba kao što je npr. kvalitet, kompletnost i blagovremenost u prijavljivanju ozbiljnih neželjenih reakcija na lek, periodičnosti dostavljanja PSUR-ova, pregled i procena pojedinačnih prijava neželjenih reakcija i edukacija saradnika iz oblasti farmakovigilance.

Član 17

Odgovorno lice za farmakovigilancu vrši sledeće poslove:

- 1) organizuje i održava sistem prikupljanja, obrade, procene i čuvanja podataka o svim neželjenim događajima ili reakcijama na lek prijavljenih proizvođaču leka, nosiocu dozvole za lek, licima koja vrše promociju lekova, ili neželjenih događaja, odnosno reakcija na lek opisanih u naučnoj literaturi, bez obzira na geografsko poreklo izvora podataka;
- 2) predlaže Agenciji mere koje treba sprovesti iz bezbednosnih razloga, obezbeđuje potpune i blagovremene odgovore i potrebne informacije, radi procene bezbednosti leka i rizika po zdravlje pri njegovoj primeni;
- 3) prijavljuje Agenciji sve neželjene reakcije na lek bez obzira na ozbiljnost i očekivanost, odnosno sumnje na njih, uključujući bilo koje sumnjivo prenošenje infektivnog agensa putem leka koje se desilo na teritoriji Republike Srbije;
- 4) prijavljuje Agenciji sve ozbiljne neželjene reakcije na lek, odnosno sumnje na njih, uključujući bilo koje sumnjivo prenošenje infektivnog agensa putem leka koje se desilo na teritoriji Republike Srbije, a najkasnije u roku od 15 dana od dana prvog prijema ovih informacija, pri čemu propisani period obuhvata inicijalnu i narednu prijavu;
- 5) prijavljuje Agenciji sve ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek, odnosno sumnje na njih, koje su prijavljene van teritorije Republike Srbije, uključujući i bilo koje sumnjivo prenošenje infektivnog agensa putem leka, koje se desilo van teritorije Republike Srbije, odmah a najkasnije u roku od 15 dana od dana prvog prijema ovih informacija, pri čemu propisani period obuhvata inicijalnu i narednu prijavu, osim ICSR-a koji je već prijavljen u sistemu Eudra Vigilance, odnosno centru za saradnju Svetske zdravstvene organizacije za međunarodno praćenje lekova - Uppsala Monitoring Centre, a koji se dostavlja na zahtev Agencije;

6) prijavljuje u skladu sa tač. 3), 4) i 5) ovog člana neželjene reakcije na lek u toku postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja leka (farmakoepidemiološko ispitivanje), koje finansira proizvođač ili nosilac dozvole za lek;

7) prijavljuje Agenciji sve sumnje na medicinske greške, predoziranje, zavisnost, zloupotrebu i neodobrenu primenu leka, izostanak terapijske efikasnosti leka i klinički značajne interakcije.

Odgovorno lice za farmakovigilancu obavlja poslove iz tač. 3)-7) ovog člana dostavljanjem ICSR-a na CIOMS-I obrascu.

Standardizovani međunarodni obrazac za prijavu ICSR (CIOMS-I) dat je u Prilogu 7. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 18

ICSR sadrži najmanje sledeće podatke o:

- 1) izveštaču, odnosno nosiocu dozvole za lek,
- 2) pacijentu kojeg je moguće identifikovati (inicijali, godina rođenja i pol),
- 3) nazivu leka za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju (zaštićeni naziv, odnosno INN),
- 4) neželjenoj reakciji na lek.

Član 19

Nosilac dozvole za lek ne sme da daje opštoj i stručnoj javnosti informacije koje se odnose na farmakovigilancu leka, bez prethodnog ili istovremenog obaveštavanja Agencije.

Informacije o farmakovigilanci iz stava 1. ovog člana, koje nosilac dozvole za lek dostavlja javnosti moraju da budu objektivne, odnosno te informacije ne smeju da imaju obmanjujući karakter.

7. Detaljan opis sistema farmakovigilance

Član 20

Nosilac dozvole za lek obavezan je da izradi dokument DDPS i dostavi ga Agenciji.

Nosilac dozvole za lek čiji je proizvođač izvan Republike Srbije predaje dokument iz stava 1. ovog člana, koji sadrži opis globalnog sistema farmakovigilance koji je izradio proizvođač i opis lokalnog sistema farmakovigilance nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji.

Izuzetno, nosilac dozvole za generički lek u propratnom pismu Agenciji daje obrazloženje u odnosu na nenavođenje opisa globalnog sistema farmakovigilance koji je izradio proizvođač u dokumentu DDPS.

DDPS odnosi se na sve lekove za koje nosilac dozvole poseduje dozvolu za lek u Republici Srbiji. Ukoliko postoje specifičnosti u sistemu farmakovigilance za pojedini lek za koji se izdaje dozvola za lek, dostavlja se dodatak opisu sistema farmakovigilance kao deo dokumentacije za postupak dobijanja dozvole za lek.

DDPS i njegovi dodaci izrađuju se na srpskom ili engleskom jeziku.

Sadržaj DDPS dat je u Prilogu 1. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

8. Plan upravljanja rizikom

Član 21

Nosilac dozvole za lek dostavlja Agenciji opis sistema upravljanja rizikom u formi dokumenta RMP.

Sadržaj RMP dat je u Prilogu 2. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 22

Nosilac dozvole za lek dostavlja Agenciji RMP:

- 1) uz zahtev za dobijanje dozvole za lek koji sadrži novu aktivnu supstancu; biološki slični lek; generički lek kada je za referentni lek utvrđeno da postoji bezbednosni rizik koji zahteva dodatne aktivnosti u cilju minimizacije;
- 2) kod određenih zahteva za varijaciju (npr. nova jačina leka, nov način primene, izmena proizvodnog procesa biotehnoškog leka, značajna izmena u indikaciji);
- 3) na zahtev Agencije (u postupku dobijanja dozvole za lek, kao i u periodu nakon dobijanja dozvole za lek);
- 4) na inicijativu predlagača za dobijanje dozvole za lek ili nosioca dozvole za lek kada identifikuje određeni bezbednosni signal u bilo kojoj fazi životnog ciklusa leka.

Član 23

Nakon dobijanja dozvole za lek, uz svaki PSUR nosilac dozvole za lek dostavlja Agenciji i poslednju verziju RMP-a sa dodatnim izveštajem o rezultatima sprovedenih aktivnosti upravljanja rizikom na teritoriji Republike Srbije.

9. Periodični izveštaj o bezbednosti leka

Član 24

Nosilac dozvole za lek dužan je da obavesti Agenciju o danu stavljanja leka u promet.

Nosilac dozvole za lek dužan je da na zahtev dostavlja Agenciji PSUR svakih šest meseci tokom prve dve godine od dana stavljanja leka u promet, a zatim jednom godišnje tokom naredne dve godine.

Protekom roka iz stava 2. ovog člana nosilac dozvole dostavlja Agenciji PSUR u trogodišnjim intervalima ili odmah po dobijanju informacije o svim neželjenim reakcijama na lek.

PSUR mora da sadrži i stručnu procenu odnosa rizika i koristi određenog leka.

PSUR se predaje Agenciji najkasnije 60 dana od dana isteka roka na koji se odnosi.

Sadržaj PSUR-a dat je u Prilogu 3. koji je odštampan uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 25

Na osnovu procene dostavljene dokumentacije prilikom izdavanja dozvole za lek, Agencija određuje periodičnost i rokove dostavljanja PSUR-a.

U cilju harmonizacije periodičnosti i rokova dostavljanja PSUR-a u Evropskoj uniji ili zemlji proizvođača leka i na osnovu procene bezbednosnog profila leka, Agencija može da izmeni periodičnost i rokove dostavljanja PSUR-a iz člana 24. stav 2. ovog pravilnika, posle dobijanja dozvole za lek.

Agencija može da izmeni periodičnost i rokove dostavljanja PSUR-a i na zahtev nosioca dozvole za lek.

Periodičnost PSUR-a ne može biti duža od tri godine.

Član 26

Za lekove za koje je izdata dozvola po centralizovanom postupku u Evropskoj uniji, Agenciji se dostavljaju isti PSUR-ovi u istim periodima i rokovima kao u Evropskoj uniji.

Član 27

Nosilac dozvole za lek dostavlja PSUR i na zahtev Agencije.

10. Postmarketinške studije bezbednosti

Član 28

PASS se sprovodi u cilju identifikovanja prethodno nepoznatih bezbednosnih rizika, ispitivanja potencijalnih i identifikovanih rizika, potvrde poznatog bezbednosnog profila leka pri njegovoj odobrenoj upotrebi, procene učestalosti neželjenih reakcija ili identifikovanja faktora rizika.

Sprovođenje PASS sponzoriše nosilac dozvole, a može biti inicirana od strane nosioca dozvole ili Agencije.

U cilju procene bezbednosti primene leka Agencija može da zahteva od nosioca dozvole sprovođenje odgovarajuće PASS u trenutku izdavanja dozvole za lek ili u bilo kojoj postmarketinškoj fazi životnog ciklusa leka.

PASS ne sme da se sprovodi na takav način da promoviše upotrebu leka.

Član 29

Odgovorno lice za farmakovigilancu uključeno je u izradu, pregled i procenu protokola PASS.

Nosilac dozvole za lek dostavlja Agenciji konačni protokol PASS.

Nosilac dozvole za lek odgovoran je za praćenje dostupnih podataka i procenu njihovog uticaja na odnos koristi i rizika pri primeni ispitivanog leka u toku sprovođenja PASS.

Nosilac dozvole za lek obaveštava Agenciju o svakoj novoj informaciji koja može da utiče na odnos koristi i rizika pri primeni leka.

Nosilac dozvole za lek protokolom ispitivanja određuje obaveze prijavljivanja svih neželjenih reakcija iz PASS.

Ukoliko PASS predstavlja intervencijsku kliničku studiju, prijavljivanje neželjenih reakcija sprovodi se u skladu sa odredbama ovog pravilnika o farmakovigilanci u kliničkim ispitivanjima.

Ukoliko PASS predstavlja neintervencijsko (farmakoepidemiološko) ispitivanje, zavisno od toga kako je definisano protokolom ispitivanja, neželjene reakcije prijavljuje nosilac dozvole za lek u skladu sa članom 17. ovog pravilnika ili istraživač u skladu sa članom 8. ovog pravilnika.

Ukoliko PASS predstavlja neintervencijsko (farmakoepidemiološko) ispitivanje, nosilac dozvole za lek obaveštava Agenciju o datumu uključenja prvog pacijenta u PASS u Republici Srbiji i datumu završetka sakupljanja podataka u Republici Srbiji.

Član 30

Nosilac dozvole za lek obavezan je da započne i završi PASS u vremenskom roku definisanom protokolom, odnosno RMP-om.

Nosilac dozvole je obavezan da preda završni PASS izveštaj Agenciji najkasnije 12 meseci od završetka sakupljanja podataka.

11. Pismo zdravstvenim radnicima

Član 31

Pismo zdravstvenim radnicima (u daljem tekstu: DHCP), je informacija u cilju bezbedne i efikasne upotrebe leka, a zdravstvenim radnicima ga dostavlja Agencija ili nosilac dozvole za lek.

DHCP ne sme da sadrži nijedan oblik oglašavanja leka.

Član 32

DHCP šalje se u slučaju:

- 1) važnih promena u sažetku karakteristika leka (npr: nove kontraindikacije, smanjenje preporučene doze, ograničenja u indikacijama, ograničenja u režimu izdavanja leka, nova upozorenja i mere opreza, novih važnih neželjenih reakcija koje mogu ugroziti bezbednost pacijenta i sl.),
- 2) prestanka važenja dozvole za lek iz bezbednosnih razloga,
- 3) privremenog stavljanja van snage dozvole za lek iz bezbednosnih razloga,
- 4) drugih slučajeva važnih za bezbednu primenu leka.

Član 33

Ako nosilac dozvole za lek samoinicijativno ili na zahtev Agencije šalje DHCP, pre njegovog dostavljanja zdravstvenim radnicima mora od Agencije da pribavi odobrenje na predlog teksta i način dostavljanja.

Nosilac dozvole za lek Agenciji mora da dostavi popis zdravstvenih ustanova, odnosno zdravstvenih radnika kojima je prosledio DHCP, odnosno da se pre slanja DHCP-a s Agencijom dogovori kojim zdravstvenim ustanovama odnosno zdravstvenim radnicima DHCP treba da uputi.

Nosilac dozvole za lek na zahtev Agencije uz DHCP prosleđuje i sažetak karakteristika leka.

Istovremeno sa slanjem DHCP-a, Agencija tekst DHCP-a objavljuje na sajtu Agencije.

12. Hitne bezbednosne mere

Član 34

Nosilac dozvole za lek u slučaju saznanja o postojanju rizika po javno zdravlje pri primeni leka, inicira uvođenje hitne bezbednosne mere, i dužan je da o tome odmah pismeno obavesti Agenciju.

Ako Agencija nema primedbe u roku od 24 časa od prijema pismenog obaveštenja, hitne bezbednosne mere iz stava 1. ovog člana smatraju se prihvaćenim.

Ukoliko postoji rizik po javno zdravlje, Agencija može da zahteva uvođenje hitne bezbednosne mere.

Agencija obaveštava ministarstvo nadležno za poslove zdravlja i zdravstvene radnike o hitnim bezbednosnim merama odmah, a najkasnije u roku od 15 dana od datuma uvođenja hitne bezbednosne mere.

Hitne bezbednosne mere iz stava 1. ovog člana preduzimaju se kada postoji promena u odnosu koristi i rizika po zdravlje koja zahteva značajne promene u statusu leka, a koje se odnose na:

- 1) povlačenje leka sa tržišta,
- 2) promene u sažetku karakteristika leka, i to uvođenje kontraindikacije, upozorenja ili mere opreza, smanjenje preporučene doze, restrikcija indikacije,
- 3) obaveštavanje zdravstvenih radnika i pacijenata o novootkrivenom riziku pri primeni leka, i to bez odlaganja.

13. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Član 35

Agencija, u skladu sa Zakonom, organizuje i prati način prikupljanja i procenu podataka o bezbednosti primene lekova koji se nalaze u prometu u Republici Srbiji i po potrebi preduzima mere iz člana 40. ovog pravilnika.

U vršenju poslova iz stava 1. ovog člana Agencija može od nosioca dozvole da zahteva sprovođenje odgovarajućih mera u sistemu upravljanja rizikom.

Član 36

Agencija podstiče zdravstvene radnike i pacijente da prijavljuju neželjene reakcije na lekove, odnosno sumnju na njih.

Član 37

Agencija učestvuje u programima internacionalnog praćenja bezbednosti lekova Svetske zdravstvene organizacije i saraduje sa njenim centrom *The Uppsala Monitoring Centre*.

Član 38

Agencija može da odredi listu lekova za koje je izdata dozvola za lek, koji se obeležavaju posebnim oznakama radi intenzivnog praćenja njihovog bezbednosnog profila.

Agencija ažurira listu iz stava 1. ovog člana i objavljuje je na sajtu Agencije.

Član 39

Agencija, u skladu sa Zakonom, obavlja sledeće poslove:

- 1) prikuplja, obrađuje i procenjuje podatke iz postmarketinškog neintervencijskog kliničkog ispitivanja leka (farmakoepidemiološko ispitivanje), a koje dobija od nosioca dozvole za lek;
- 2) obaveštava nosioca dozvole za lek o ozbiljnim neželjenim reakcijama na lek odmah, a najkasnije u roku od 15 dana od datuma prijema ovih informacija;
- 3) sačinjava bazu podataka o informacijama prikupljenim putem spontanog prijavljivanja u sistemu farmakovigilance koje su dostupne javnosti i nadležnim organima u zemlji i inostranstvu;
- 4) razmenjuje informacije prikupljene u sistemu farmakovigilance sa nadležnim organima za farmakovigilancu u drugim zemljama.

Član 40

Na osnovu prikupljenih podataka o neželjenim reakcijama na lekove u prometu, Agencija može da:

- 1) izmeni uslove iz dozvole za lek,
- 2) donese odluku o prestanku važenja dozvole za lek, odnosno da privremeno stavi van snage dozvolu za lek,
- 3) predloži ministarstvu nadležnom za poslove zdravlja da obustavi ili zabrani proizvodnju odnosno promet leka, odnosno povuče lek iz prometa.

Član 41

Agencija prati sprovođenje propisanih obaveza i rokova u oblasti farmakovigilance i, u skladu sa Zakonom, može da predloži nadležnim inspektorima vanrednu inspekciju u slučaju nesprovođenja propisa u oblasti farmakovigilance.

14. Regionalni centri za farmakovigilancu

Član 42

Regionalni centri za farmakovigilancu, u skladu sa Zakonom, obavljaju poslove prikupljanja, obrade i dostavljanja podataka Agenciji o zabeleženim neželjenim reakcijama na lekove za određenu teritoriju Republike Srbije.

Poslovi iz stava 1. ovog člana odnose se na:

- 1) prikupljanje i stručnu procenu prijavljenih slučajeva i unos podataka u jedinstvenu nacionalnu bazu,
- 2) redovno dostavljanje podataka i davanje odgovora Agenciji,
- 3) pružanje povratnih informacija izveštačima i odgovora na pitanja u vezi sa neželjenim reakcijama na lekove,
- 4) sprovođenje farmakoepidemioloških istraživanja na inicijativu i u saradnji sa Agencijom,
- 5) podsticanje zdravstvenih radnika da prijavljuju neželjene reakcije na lekove.

Regionalni centar imenuje odgovorno lice koje koordinira rad centra i neposredno saraduje sa Agencijom.

Na zaposlene u regionalnom centru za farmakovigilancu primenjuju se odredbe člana 14. st. 5. i 7. ovog pravilnika.

III FARMAKOVIGILANCA U KLINIČKOM ISPITIVANJU LEKA

Član 43

Sponzor je odgovoran za blagovremeno obaveštavanje Agencije u slučaju ozbiljne i neočekivane neželjene reakcije u toku sprovođenja kliničkog ispitivanja leka.

Zdravstveni radnik koji učestvuje u kliničkom ispitivanju u svojstvu istraživača, obavezan je da sve ozbiljne neželjene događaje odmah prijavi sponzoru, osim onih za koje se to ne zahteva protokolom ispitivanja ili brošurama za istraživače.

Sponzor vrši procenu prijavi iz stava 2. ovog člana.

Sponzor je dužan da bez odlaganja obavesti sve istraživače, etički komitet i Agenciju o svim saznanjima koja bi mogla štetno da utiču na zdravlje ispitanika, sprovođenje ispitivanja ili na ukidanje rešenja o odobrenju sprovođenja kliničkog ispitivanja.

Sponzor je obavezan da vodi detaljnu evidenciju o svim neželjenim događajima koje mu je prijavio istraživač i da izvrši procenu njihove ozbiljnosti, uzročno-posledične povezanosti i očekivanosti.

Sponzor ne sme da umanjí stepen uzročno-posledične povezanosti koji je procenio istraživač. Ako se sponzor ne slaže sa procenom uzročno-posledične povezanosti koju je izvršio istraživač, u prijavi slučaja koja se dostavlja Agenciji treba navesti obe procene.

Član 44

Sponzor koji ima dozvolu za sprovođenje intervencijskog kliničkog ispitivanja leka u Republici Srbiji obavezno prijavljuje Agenciji:

- 1) ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije koje su se desile u toku kliničkog ispitivanja,
- 2) ozbiljne, očekivane neželjene reakcije koje su se desile u toku kliničkog ispitivanja leka, ali sa povećanom učestalošću ispoljavanja (koja je klinički značajna),
- 3) ozbiljne opasnosti za pacijente koje su se ispoljile u toku kliničkog ispitivanja leka (npr. izostanak efikasnosti leka kod pacijenata sa oboljenjem koje ugrožava život),
- 4) ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije koje su se ispoljile kod pacijenta po završetku kliničke studije, a koje je istraživač prijavio sponzoru,
- 5) ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek koji je korišćen kao aktivna kontrola, o čemu obaveštava i nosioca dozvole za lek na teritoriji Republike Srbije.

Ako se multicentrično kliničko ispitivanje sprovodi i u Republici Srbiji, sponzor prijavljuje ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek koje su ispoljene u bilo kojoj od zemalja van Republike Srbije u kojima se kliničko ispitivanje sprovodi.

Sponzor koji ima dozvolu za sprovođenje kliničkog ispitivanja u Republici Srbiji dostavlja Agenciji sve bitne bezbednosne informacije o leku čije se ispitivanje sprovodi u Srbiji, a koje su poreklom iz drugih kliničkih ispitivanja.

Član 45

Ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek ispoljene u toku kliničkog ispitivanja leka, koje su fatalne ili ugrožavaju život, sponzor prijavljuje Agenciji odmah, a najkasnije sedam dana od dana kada je sponzor došao do prvog saznanja (inicijalna prijava).

Sponzor dostavlja Agenciji dodatne informacije za prijavu iz stava 1. ovog člana (*follow-up*), najkasnije u roku od osam dana od dana dostavljanja prve, odnosno inicijalne prijave iz stava 1. ovog člana.

Prijave ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek koje nisu fatalne i ne ugrožavaju život sponzor dostavlja Agenciji najkasnije u roku od 15 dana od dana kada je sponzor prvi put obavešten o ovoj neželjenoj reakciji (inicijalna prijava), a zatim dostavlja narednu prijavu čim dodatne informacije budu dostupne (*follow-up*).

Sponzor dostavlja Agenciji jednom godišnje periodični izveštaj o svim neželjenim reakcijama ispoljenim u toku kliničkog ispitivanja leka, a nakon završetka ispitivanja završni izveštaj o bezbednosti ispitivanog leka.

Sadržaj Godišnjeg izveštaja o bezbednosti (*Annual Safety Report*) dat je u Prilogu 6. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 46

Inicijalna prijava iz člana 45. ovog pravilnika, sadrži najmanje sledeće podatke:

- 1) identifikacionu oznaku pacijenta (ispitanika),
- 2) o leku koji se ispituje i za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju,

- 3) ispoljeni neželjeni događaj procenjen ozbiljnim i neočekivanim za koji postoji sumnja da je u vezi sa primenom leka,
- 4) identifikacionu oznaku kliničkog ispitivanja,
- 5) naziv i adresu sponzora.

Član 47

U slučaju nepotpunih informacija o slučaju, sponzor je obavezan da aktivno prikupi od istraživača sve relevantne podatke koji su potrebni za procenu uzročno-posledičnog odnosa i dostavi ih putem naredne prijave iz člana 45. ovog pravilnika. Naredna prijava sadrži sve potrebne podatke o:

- 1) kliničkom ispitivanju: identifikacionu oznaku kliničkog ispitivanja (broj protokola), najznačajnije podatke o kliničkom ispitivanju (npr. faza i svrha ispitivanja, ispitivani lek, indikacija), broj odobrenja;
- 2) pacijentu, odnosno ispitaniku: inicijale, identifikacionu oznaku (šifra), uzrast, pol, telesnu težinu, visinu, državu;
- 3) leku za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju: internacionalni nezaštićeni naziv (INN), odnosno zaštićeni naziv leka, broj serije, indikaciju, farmaceutski oblik i jačinu, režim doziranja, način primene, datum i vreme početka i prestanka primene leka;
- 4) neželjenim reakcijama;
- 5) istovremeno korišćenim lekovima, uključujući lekove koji se izdaju bez recepta (tradicionalni i homeopatski lekovi), dijetetskim proizvodima i drugo, sa istim informacijama kao i za lek za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju;
- 6) izveštaču: ime i prezime, broj telefona, zanimanje, potpis i datum izveštavanja;
- 7) sponzoru: naziv i adresu sponzora, datum kada su ozbiljne, neočekivane, neželjene reakcije sponzoru prvi put prijavljene.

Član 48

Podaci o neželjenim reakcijama iz člana 47. tačka 4) ovog pravilnika, sadrže:

- 1) detaljan opis svih reakcija (znakova i simptoma), ozbiljnosti i kriterijuma na osnovu kojih se slučaj smatra ozbiljnim, a kad god je to moguće, navode se i specifične dijagnoze (MKB-10) za ispoljene reakcije;
- 2) datum i vreme početka i prestanka reakcija;
- 3) korektivnu terapiju i druge mere primenjene zbog ispoljenih neželjenih reakcija;
- 4) informacije o prisustvu ili odsustvu neželjenih reakcija nakon prestanka primene leka i nakon ponovne primene leka;
- 5) informacije o ishodu ispoljenih reakcija (smrtni ishod sa podatkom o uzroku smrti, komentarom o uzročno-posledičnoj povezanosti sa lekom za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju i nalazima "postmortem" - kada su dostupni, zatim trajno oštećenje, uključena ili produžena hospitalizacija, životna ugroženost ili oporavak bez posledica);
- 6) informacije značajne za procenu neželjene reakcije (npr. istorija bolesti, laboratorijski rezultati i nalazi dijagnostičkih ispitivanja, alergije, trudnoća, zloupotreba lekova ili alkohola, porodična anamneza).

Član 49

Izveštavanje Agencije o ozbiljnim, neočekivanim neželjenim reakcijama na lek, sponzor obavlja dostavljanjem standardizovanog međunarodnog obrasca za prijavu ICSR-a (u daljem tekstu: CIOMS-I obrazac).

CIOMS-I obrazac dat je u Prilogu 7. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Član 50

U slučaju ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek koja može biti u uzročno-posledičnoj vezi sa ispitivanim lekom, pre izveštavanja Agencije sponzor otkriva šifru terapije i to samo za ispitanika kod kojeg se ispoljila neželjena reakcija.

Ako se otkrivanjem šifre terapije utvrdi da je kod ispitanika primenjen ispitivani lek ili placebo, sumnja na ozbiljne, neočekivane neželjene reakcije na lek prijavljuje se Agenciji.

Ako se otkrivanjem šifre terapije utvrdi da je kod ispitanika primenjen lek koji je aktivna kontrola, očekivanost neželjene reakcije ponovo se proceni, ali prema sažetku karakteristika leka određenom u protokolu ispitivanja. Ako se ozbiljna neželjena reakcija proceni kao neočekivana, prijavljuje se Agenciji.

Član 51

Agencija organizuje i prati prikupljanje i procenu podataka o bezbednosti primene lekova koji se nalaze u kliničkim ispitivanjima u Republici Srbiji i po potrebi sprovodi odgovarajuće mere.

Član 52

Na osnovu prikupljenih podataka o neželjenim reakcijama na lekove u toku kliničkog ispitivanja leka, Agencija može da:

- 1) izmeni protokol kliničkog ispitivanja leka,
- 2) sprovede kontrolu kliničkog ispitivanja leka,
- 3) predloži ministarstvu nadležnom za poslove zdravlja obustavljanje ili zabranu kliničkog ispitivanja leka.

IV PRIJAVLJIVANJE Odstupanja od standarda kvaliteta leka od strane zdravstvenog radnika

Član 53

Odstupanje od propisanog standarda kvaliteta leka (u daljem tekstu: odstupanje od standarda kvaliteta) je svaka razlika u izgledu, fizičko-hemijskim, mikrobiološkim i farmaceutsko-tehnološkim osobinama između leka i podataka iz dozvole za lek.

Odstupanje od standarda kvaliteta je i svaka neusklađenost spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i uputstva za lek u odnosu na podatke iz dozvole za lek.

Odstupanje od standarda kvaliteta leka klase I obuhvata takvo odstupanje od standarda kvaliteta leka, koje može da ugrozi život ili predstavlja ozbiljnu opasnost po zdravlje ljudi i životinja, a odnose se npr. na:

- 1) Pogrešan proizvod (obeležavanje i sastav proizvoda se ne odnose na isti proizvod);
- 2) Pogrešnu jačinu koja može da izazove ozbiljne medicinske posledice;
- 3) Mikrobiološku kontaminaciju sterilnih parenteralnih ili oftalmoloških proizvoda;
- 4) Hemijsku kontaminaciju koja može da izazove ozbiljne medicinske posledice;
- 5) Pogrešnu aktivnu supstancu u leku sa više aktivnih supstanci, koja može da izazove ozbiljne medicinske posledice.

Odstupanje od standarda kvaliteta leka klase II obuhvata takvo odstupanje od standarda kvaliteta leka, koje može da prouzrokuje oboljenje ili neodgovarajuće lečenje, a odnose se na:

- 1) Pogrešno obeležavanje (pogrešan ili izostavljen tekst ili podatak);
- 2) Nedostatak uputstva za lek u pakovanju ili pogrešno uputstvo;
- 3) Mikrobiološku kontaminaciju sterilnih lekova, koji ne spadaju u grupu parenteralnih i oftalmoloških proizvoda, a koja može da dovede do medicinskih posledica;
- 4) Hemijsku ili fizičku kontaminaciju (veća količina nečistoća, unakrsna kontaminacija, mehanička onečišćenja);
- 5) Odstupanje kvaliteta leka od specifikacijskih zahteva (sadržaj aktivne supstance, stabilnost, punjenje);
- 6) Nesiguran zatvarač na pakovanju koji može da izazove ozbiljne medicinske posledice (lekovi jakog dejstva, citotoksični lekovi, lekovi sa sigurnosnim zatvaračem).

Odstupanje od standarda kvaliteta leka klase III obuhvata odstupanje od standarda kvaliteta leka koje ne predstavlja poseban rizik po zdravlje ljudi i životinja, ali se lek može povući iz prometa iz drugih razloga, a odnosi se na:

- 1) Nedostatak ili pogrešne podatke na pakovanju (nedostatak ili pogrešan broj serije ili rok upotrebe);
- 2) Loše zatvaranje pakovanja;
- 3) Mikrobiološka ili mehanička onečišćenja.

Član 54

Zdravstvene ustanove moraju imati uspostavljen sistem za postupanje u slučaju primećenog odstupanja od standarda kvaliteta lekova.

Zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt sa lekom obavezni su da pismenim putem prijavljuju ministarstvu nadležnom za poslove zdravlja na obrascu prijave svako primećeno, odnosno utvrđeno odstupanje od standarda kvaliteta leka.

Obrazac prijave iz stava 2. ovog člana dat je u Prilogu 8. koji je odštampan je uz ovaj pravilnik i čini njegov sastavni deo.

Ukoliko odstupanje od standarda kvaliteta leka prema proceni zdravstvenog radnika predstavlja ozbiljan rizik po javno zdravlje, zdravstveni radnik telefonskim putem obaveštava ministarstvo nadležno za poslove zdravlja u što kraćem roku.

Član 55

Ukoliko je zdravstveni radnik primetio odstupanje od standarda kvaliteta leka pre nego što je lek izdao, zdravstveni radnik lek ne izdaje korisniku i o tome obaveštava inspekciju za lekove.

Ukoliko je zdravstveni radnik primetio odstupanje od standarda kvaliteta leka za vreme njegove primene na bolesniku u zdravstvenoj ustanovi, zdravstveni radnik o tome obaveštava inspekciju za lekove i prekida sa primenom leka.

Zdravstveni radnik iz st. 1. i 2. ovog člana preduzima mere da se lek, a u slučaju sumnje u ispravnost cele serije, lekovi istog serijskog broja, ne koriste, odnosno čuvaju za potrebe uzorkovanja od strane inspektora za lekove i medicinska sredstva.

Član 56

Ispunjeni obrazac prijave iz člana 54. stav 3. ovog pravilnika zdravstveni radnik dostavlja poštom, elektronskom poštom ili faksom ministarstvu nadležnom za poslove zdravlja u roku od 12 sati od primećenog odstupanja od standarda kvaliteta, ukoliko je uzorak leka u čiji se kvalitet sumnja primenjen na pacijentu, odnosno u roku od 24 sata ukoliko uzorak leka u čiji se kvalitet sumnja nije primenjen na pacijentu.

Član 57

U slučaju kada se utvrdi odstupanje od standarda kvaliteta koje spada u klasu I i predstavlja ozbiljan rizik po javno zdravlje nadležno ministarstvo obaveštava stanovništvo o povlačenju leka iz prometa.

V ZAVRŠNE ODREDBE

Član 58

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove ("Službeni glasnik RS", broj 99/06).

Član 59

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".

Samostalni član Pravilnika o dopuni Pravilnika o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove

("Sl. glasnik RS", br. 75/2017)

Član 2

Ovaj pravilnik stupa na snagu narednog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije".

Prilog 1.

SADRŽAJ DOKUMENTA DETALJAN OPIS SISTEMA FARMAKOVIGILANCE (DDPS)

Detaljan opis sistema farmakovigilance uključuje podatke globalnog i lokalnog sistema koji mogu činiti deo Detaljnog opisa sistema farmakovigilance izrađenog od strane proizvođača, odnosno Detaljnog opisa sistema farmakovigilance podnosioca zahteva, odnosno nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji.

Delovi Detaljnog opisa sistema farmakovigilance su sledeći:

1. Podaci o odgovornom licu za farmakovigilancu nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji:

- sažet opis poslova odgovornog lica za farmakovigilancu,
- opis sistema podrške u slučaju odsutnosti odgovornog lica za farmakovigilancu,
- Dodatak 1 u kome će se priložiti: biografija odgovornog lica za farmakovigilancu, biografija zamenika odgovornog lica za farmakovigilancu i kontakt podaci odgovornog lica za farmakovigilancu i sistema podrške (adresa, telefon, mobilni telefon, e-mail adresa i sl.) koji moraju biti identični sa kontakt podacima predatim prilikom prijave odgovornog lica za farmakovigilancu i njegovog zamenika Agenciji;

2. Organizacija sistema farmakovigilance:

- naziv i sedište globalnog odeljenja za farmakovigilancu,
- mesta dostupnosti svih podataka farmakovigilance (pojedinačni slučajevi neželjenih reakcija na lek, PSUR-ova i globalnih podataka farmakovigilance),
- šematski prikaz organizacijskih jedinica sistema farmakovigilance uz kratko navođenje poslova koje određena jedinica obavlja, uključujući ugovorom vezane organizacije,
- šematski prikaz toka obrade i prijavljivanja pojedinačnih slučajeva neželjenih reakcija na lek, PSUR-ova i ostalih podataka farmakovigilance (prikazati vezu izveštač-globalno odeljenje-nosilac dozvole za lek-Agencija);

Napomena: delove Detaljnog opisa sistema farmakovigilance iz tač. 1. i 2. ovog priloga opisuje nosilac dozvole za lek u Republici Srbiji.

3. Dokumentovani postupci:

Potrebno je navesti za koje od sledećih poslova postoje pisani postupci:

- poslovi odgovornog lica za farmakovigilancu u Republici Srbiji i sistem podrške u slučaju odsutnosti odgovornog lica,
- prikupljanje, obrada, kontrola kvaliteta, kodiranje, klasifikacija, medicinska procena i prijavljivanje pojedinačnih slučajeva neželjenih reakcija na lek (odvojeno za lokalne, a odvojeno za prijave neželjenih reakcija na lek iz drugih zemalja),
- traženje dodatnih podataka za prijavljene neželjene reakcije na lek,
- otkrivanje duplikata prijave neželjenih reakcija na lek,
- postupak hitnog prijavljivanja neželjenih reakcija na lek,
- priprema, obrada, kontrola kvaliteta, procena i dostavljanje PSUR-ova,
- kontinuirano praćenje bezbednosnih profila lekova (otkrivanje signala, procena odnosa rizika i koristi primene leka, obaveštavanje regulatornih tela i zdravstvenih radnika o promenama u bezbednosnom profilu leka i sl.),
- veza između bezbednosti i primene leka i neispravnosti u kvalitetu leka,
- odgovor na zahteve regulatornih tela,
- postupanje u slučaju hitnih bezbednosnih mera i izmena dozvole za lek na osnovu podataka o bezbednosti primene leka,
- izvršavanje zahteva regulatornih tela,
- upotreba baze podataka i drugih sistema beleženja podataka,
- unutrašnji nadzor sistema farmakovigilance,
- obučavanje zaposlenih,
- arhiviranje;

4. Baze podataka

Popis glavnih baza podataka, njihova lokacija i kratki opis (komercijalna baza ili lokalno razvijena baza), način validacije;

5. Ugovorni odnosi

Navođenje glavnih ugovornih odnosa vezanih za farmakovigilancu. Opis sistema treba da sadrži: uloge ugovornih partnera, zajednički marketing, odgovornu osobu za farmakovigilancu, hitne prijave neželjenih reakcija na lek, vođenje baze neželjenih reakcija na lek, procenu odnosa rizika i koristi i izradu PSUR-ova.

S obzirom da se podaci o ugovornim partnerima mogu razlikovati za svaki gotov lek, nosilac dozvole za lek u Republici Srbiji podatke o ugovornim partnerima treba da prikaže u obliku dodatka Detaljnom opisu sistema farmakovigilance za svaki pojedinačni zahtev, koji u postupku izdavanja dozvole za lek, odnosno izmene i dopune, odnosno obnove dozvole za lek, prilaže uz Modul 1, tačka 1.8.1.

6. Edukacija zaposlenih

Potrebno je opisati sadržaj edukacije i navesti gde se arhiviraju zapisi o obuci, biografije i opisi poslova. Obuku o farmakovigilanci trebalo bi da prođu ne samo zaposleni koji se neposredno bave farmakovigilancom, već i svi zaposleni koji učestvuju u prodaji, odnosno promociji lekova nosioca dozvole.

7. Dokumentacija

Potrebno je napraviti opis lokacije originalnih dokumenata (prijave neželjenih reakcija od Agencije, od zdravstvenih radnika, zapisi sa sastanaka i sl.), uključujući i njihovo arhiviranje.

8. Sistem obezbeđenja kvaliteta

Ukratko opisati sistem obezbeđenja kvaliteta koji nadzire sistem farmakovigilance, uključujući i nadzor ugovornih organizacija.

9. Prateća dokumentacija

Detaljan opis sistema farmakovigilance treba da pokaže da takav sistem postoji i da je adekvatno tome dokumentovan. Prateća dokumentacija se ne prilaže (SOP i sl.), ali ona mora biti dostupna i, na zahtev Agencije, dostavljena.

Za pojedine lekove uz Detaljan opis sistema farmakovigilance potrebno je priložiti dodatak detaljnom opisu sistema farmakovigilance ako se neki postupci odnose samo na određeni lek. Dodatak se predaje prilikom predaje zahteva za dobijanje dozvole za lek, odnosno izmene i dopune, odnosno obnove dozvole za lek uz Modul 1, tačka 1.8.1.

U izradi lokalnog opisa sistema farmakovigilance podnosilac zahteva u pojedinim tačkama lokalnog plana može se pozvati na globalni, kako se ne bi prepisivali delovi koji su sadržani u globalnom planu.

Prilog 2.

SADRŽAJ DOKUMENTA PLAN UPRAVLJANJA RIZICIMA (RMP)

Deo I:

1. Bezbednosna specifikacija
2. Plan farmakovigilance

Deo II:

3. Procena potrebe sprovođenja aktivnosti minimizacije rizika
4. Plan minimizacije rizika

1. Bezbednosna specifikacija

Bezbednosnom specifikacijom se definišu identifikovani rizici, potencijalni rizici i rizici usled nedostatka značajnih informacija i sadrži najmanje sledeće delove:

1.1 Pretklinički podaci

1.1.1 Toksičnost (uključujući toksičnost pri ponovljenom doziranju, reproduktivnu, odnosno razvojnu toksičnost, nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, genotoksičnost, karcinogenost, itd.).

1.1.2. Opšta farmakologija (kardiovaskularni sistem, uključujući produženje QT intervala, nervni sistem, itd).

1.1.3 Interakcije leka

1.1.4 Ostali podaci u vezi sa toksičnošću leka.

1.2 Klinički podaci

1.2.1 Ograničenost podataka o bezbednosti primene leka kod ljudi,

1.2.2. Izloženost (izloženost u okviru kliničkih studija, izloženost u okviru epidemioloških studija i u postmarketinškom periodu);

1.3. Populacije koje nisu ispitivane u preregistracionoj fazi (deca, stari, trudnice ili dojilje, pacijenti sa relevantnim komorbiditetima kao što su hepatički ili renalni poremećaji, pacijenti sa različitom težinom bolesti od one ispitivane u kliničkim studijama, nosioci poznatog i relevantnog genetičkog polimorfizma, pacijenti različite rasne, odnosno etničke pripadnosti).

1.4 Postmarketinško iskustvo

1.4.1. Podaci o predviđenoj upotrebi leka nakon dobijanja, odnosno značajne izmene dozvole za lek (inicijalni RMP ili pri značajnoj izmeni indikacije),

1.4.2. Stvarni podaci o upotrebi leka nakon dobijanja dozvole za lek (naredne verzije RMP-a),

1.4.3. Sprovedene regulatorne mere

1.5 Neželjeni događaji, odnosno neželjene reakcije

1.5.1. Nova identifikovana bezbednosna pitanja (od poslednje dostavljene verzije RMP-a),

1.5.2. Detaljni podaci o identifikovanim i potencijalnim rizicima, uključujući nove identifikovane;

1.6. Identifikovane i potencijalne interakcije sa drugim lekovima, hranom i ostalim supstancama;

1.7. Epidemiološki podaci o indikaciji i važnim neželjenim događajima,

1.7.1. Incidenca, prevalenca, mortalitet i demografski profil ciljne populacije za svaku indikaciju,

1.7.2. Važni komorbiditeti u ciljnoj populaciji za svaku indikaciju,

1.7.3. Epidemiološki podaci o identifikovanim ili potencijalnim rizicima (npr. insuficijencija jetre) u ciljnoj populaciji koja nije bila izložena leku;

1.8. Farmakološki klasni efekti;

1.9. Dodatni zahtevi,

1.9.1. Potencijal predoziranja,

1.9.2. Potencijal prenošenja infektivnog agensa,

1.9.3. Potencijal zloupotrebe,

1.9.4. Potencijal neodobrene upotrebe (*off-label use*),

1.9.5. Potencijal neodobrene upotrebe u pedijatrijskoj populaciji;

1.10 Sažeti prikaz aktuelnih bezbednosnih pitanja (identifikovani rizici, potencijalni rizici i rizici usled nedostatka značajnih informacija).

2. Plan farmakovigilance

2.1. Rutinska farmakovigilanca;

2.2. Sažeti prikaz aktuelnih bezbednosnih pitanja i planiranih aktivnosti farmakovigilance (rutinskih i/ili dodatnih);

2.3. Detaljni akcioni plan za specifična bezbednosna pitanja;

2.4. Pregled protokola studija u okviru plana farmakovigilance;

2.5. Prikaz raspoloživih rezultata i uticaja na bezbednosnu specifikaciju (za naredne verzije RMP-a);

2.6. Sažeti prikaz aktivnosti sa predviđenim ciljevima i rokovima.

3. Procena potrebe sprovođenja aktivnosti minimizacije rizika

3.1. Tabelarni prikaz planiranih aktivnosti za svaki rizik prema bezbednosnoj specifikaciji;

3.2. Potencijal za medicinske greške.

4. Plan minimizacije rizika (u slučaju dodatne aktivnosti minimizacije);

5. Sažeti prikaz Plana upravljanja rizikom;

6. Podaci o kontakt licu.

Prilozi RMP-a (sažetak karakteristika leka, uputstvo za lek, sažetak tekućih i završenih kliničkih i farmakoepidemioloških studija, protokoli planiranih i tekućih studija u okviru plana farmakovigilance, raspoloživi izveštaji studija, detalji planiranog edukativnog programa itd.).

Edukativni program ne sme sadržati nijedan oblik oglašavanja leka.

Prilog 3.

SADRŽAJ DOKUMENTA PERIODIČNI IZVEŠTAJ O BEZBEDNOSTI (PSUR)

PSUR ima naslovnu stranu sa sledećim podacima:

1) Naziv leka;

2) Naziv i adresa pravnog lica koje je pripremio PSUR na osnovu podataka proizvođača;

3) Internacionalni datum rođenja (IBD);

4) Vremenski period koji je obuhvaćen periodičnim izveštajem;

5) Datum izrade.

PSUR sadrži:

Apstrakt sa sledećim podacima:

- aktuelni registracioni status leka u svetu,
- obim izloženosti pacijenata leku,
- podatke o broju prijave neželjenih reakcija na lek,
- sažet prikaz najznačajnijih nalaza,
- zaključke.

1) Uvod sa osnovnim podacima o leku (pored drugih podataka, u sažetom prikazu leka treba navesti datum i broj važeće dozvole za lek odnosno obnove za lek, za svaki farmaceutski oblik, jačinu i pakovanje leka);

2) Spisak zemalja u kojima lek ima dozvolu, odnosno u kojima je odbijen zahtev za dobijanje dozvole za lek: navodi se datum prve dozvole za lek koja je izdata u svim zemljama u kojima je razmatran zahtev za dobijanje dozvole za lek, kao i datum poslednje obnove, datume stavljanja leka u promet (*launch dates*) uslovi iz dozvole za lek (npr. ograničenje indikacijskog područja), odbijanje zahteva za dobijanje ili obnovu dozvole za lek ili povlačenje zahteva, kao i zaštićeni naziv leka i odobrene indikacije za primenu leka;

3) Pregled mera preduzetih iz bezbednosnih razloga (navode se datumi i razlozi preduzetih mera, kao što su: zabrana postmarketiškog intervencijskog kliničkog ispitivanja leka, odbijanje zahteva za izdavanje dozvole za lek ili oduzimanje dozvole za lek, restrikcija distribucije, odnosno povlačenje leka iz prometa, promene doziranja, indikacionog područja, populacije kojoj je lek namenjen, ili formulacije leka, prosleđivanje DHCP-a, hitne bezbednosne mere i druge bezbednosne mere);

4) Promene u referentnom dokumentu o leku, odnosno u osnovnom dokumentu proizvođača o leku iz perioda na koji se odnosi prethodni PSUR (navode se sve promene u osnovnom dokumentu proizvođača o leku ili u sažetku karakteristika leka koje se odnose na informacije o bezbednosti leka, na nove kontraindikacije, mere predostrožnosti i upozorenja, neželjene reakcije ili interakcije koje su već unete u osnovni dokument u periodu za koji je pripremljen periodični izveštaj, pri čemu se revidirana dokumenta koriste kao reference za naredni periodični izveštaj);

5) Obim izloženosti pacijenta leku (navodi se procenjeni broj pacijenata koji su bili na terapiji lekom u izveštajnom periodu u zemlji i izvan zemlje, ili druge mere izloženosti pacijenta leku sa prikazom primenjenog metoda, kao što su npr. broj pacijenata koji je primio lek u jednom u danu, broj jedinica doziranja - tablete, kapsule i dr, broj definisanih dnevnih doza, broj recepata, odnosno naloga i broj prodatih pakovanja);

6) Prikaz individualnih slučajeva (u opisu slučajeva, termini za neželjene reakcije treba da su u skladu sa standardnom terminologijom Svetske zdravstvene organizacije - WHO-ART, odnosno medicinskog rečnika za regulatorne aktivnosti - MedDRA, uz obavezno navođenje termina koje je primarni izveštač upotrebio na prijavi, s tim da se za kompleks simptoma koji su navedeni na prijavi, može predložiti i koristiti odgovarajuća dijagnoza prema medicinskoj klasifikaciji bolesti - MKB-10).

Spisak slučajeva (ovaj spisak treba da obuhvati sve slučajeve ozbiljnih neželjenih reakcija na lek, prijavljenih spontanom putem, iz postmarketinških ispitivanja, od strane nadležnog organa za praćenje farmakovigilance, ili opisanih u literaturi, kao i neočekivane reakcije koje nisu ozbiljnog karaktera, a prijavljene su spontanom putem, ili su opisane u literaturi) sa sledećim podacima:

- referentni broj prijave,
- zemlja u kojoj je slučaj evidentiran,
- izvor podataka,
- uzrast i pol pacijenta,
- dnevna doza, režim doziranja i načina primene suspektnog leka,
- datum početka i prestanka reakcije ili najbolja procena vremena ispoljavanja od započinjanja terapije lekom, ili kašnjenja reakcije od prestanka primene leka,
- dužina terapije,
- opis neželjenih reakcija,
- ishod neželjenih reakcija (npr. nepoznat, oporavak, hospitalizacija, trajne posledice, kongenitalne anomalije, životna ugroženost, smrt),
- značajni komentari: procena uzročno-posledične povezanosti leka i reakcije, istovremeno korišćeni lekovi, indikacije za primenu leka za koji se sumnja i ostalih lekova i, ukoliko su dostupni, rezultati obustave i ponovne primene leka).

Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija (ove tabelarne prikaze treba priložiti uz svaki spisak slučajeva, s tim što ozbiljne neželjene reakcije treba prikazati u posebnoj tabeli). U sažetom tabelarnom prikazu navodi se broj neželjenih reakcija koje su se ispoljile sa identifikacionim brojem prijave, a neželjene reakcije se prikazuju prema sistemu organa gde su se ispoljile i prema izvoru podataka - baza podataka Svetske zdravstvene organizacije, spontano prijavljeno Agenciji, spontano prijavljeno nosiocu dozvole za lek, kliničko ispitivanje, farmakoepidemiološka studija, slučaj opisan u literaturi.

Analiza individualnih slučajeva (podrazumeva kratke komentare nosioca dozvole za lek u vezi sa podacima navedenim kod svakog individualnog slučaja, kao i analizu svih ozbiljnih i neočekivanih neželjenih reakcija u pogledu njihove prirode, mehanizma nastanka reakcije, kliničkog značaja i učestalosti prijavljivanja).

7) Prikaz studija (navode se koncizno prikazani rezultati, odnosno nove analize rezultata svih završenih prekliničkih, kliničkih, epidemioloških ispitivanja, značajnih za bezbednost leka, kao i sve studije koje su u toku ili su planirane iz bezbednosnih razloga; uz osnovne podatke o svim navedenim ispitivanjima i njihovim ciljevima, kao i rezultate studija objavljenih u literaturi);

8) Informacije o svakoj medicinski značajnoj prijavi izostanka efikasnosti leka namenjenog za prevenciju ili terapiju teškog oboljenja koje ugrožava život, nove i značajne informacije naknadno prikupljene, informacije koje se odnose na RMP, procenu odnosa koristi i rizika;

9) Procena ukupne bezbednosti leka (podrazumeva sažetu analizu svih podnetih podataka uz posebno isticanje svih novih informacija koje se odnose na promenu karaktera očekivane neželjene reakcije, ili njene ozbiljnosti, ishod reakcije, pacijenata kod kojih je reakcija ispoljena, povećana učestalost očekivanih reakcija, neočekivane neželjene reakcije, interakcije, predoziranje, pogrešna upotreba, zloupotreba, primena tokom trudnoće i dojenja, kod dece, starijih i osoba sa oštećenjem organa, kao i efekte dugotrajne primene);

10) Zaključak (u njemu je potrebno naznačiti informacije o bezbednosti leka koje menjaju dosadašnje kumulativno iskustvo sa lekom, kao i specifične mere koje treba preduzeti, uz obrazloženje).

PSUR u prilogu sadrži referentni dokument proizvođača o leku, koji sadrži referentne bezbednosne informacije o leku u odnosu na koje je PSUR izrađen.

Dodatno, u propratnom pismu koje se prilaže uz PSUR potrebno je navesti i sve važne razlike između poslednjeg odobrenog sažetka karakteristika leka i važećih referentnih bezbednosnih informacija.

Prilog 4.

SADRŽAJ DOKUMENTA ZBIRNI IZVEŠTAJ O BEZBEDNOSTI LEKA (SBR)

Zbirni izveštaj o bezbednosti leka (PSUR *Summary Bridging Report*, SBR) treba da pruži kratak objedinjeni prikaz iz dva ili više PSUR-ova ili PSUR-ova i Dodatnog izveštaja o bezbednosti leka i ne sadrži nikakve nove podatke.

Format Zbirnog izveštaja treba da bude identičan formatu PSUR-a, ali se sadržaj sastoji od sažetaka najvažnijih zaključaka i pregleda podataka iz priloženih PSUR-ova.

Zbirni izveštaj treba da sadrži:

- 1) Uvod (kratak opis svrhe dokumenta s navedenim vremenskim periodom koji obuhvata i PSUR-ovima na koje se odnose i koji se nalaze u prilogu);
- 2) Registracioni status leka u svetu (broj zemalja u kojima je lek odobren, odnosno registrovan);
- 3) Pregled mera preduzetih iz bezbednosnih razloga od strane regulatornih autoriteta ili nosioca dozvole za lek (sažet prikaz mera, ukoliko su preduzimane);
- 4) Značajne promene bezbednosnih informacija u referentnom dokumentu o leku tokom celokupnog izveštajnog perioda;
- 5) Obim izloženosti pacijenata leku (procena ukupnog broja izloženih pacijenata tokom izveštajnog perioda);
- 6) Prikaz individualnih slučajeva (kratka izjava o ukupnom broju slučajeva prikazanih u seriji PSUR-ova klasifikovanih prema organskim sistemima, ozbiljnosti i očekivanosti). Kada postoji važno bezbednosno pitanje koje nije adekvatno obrađeno u jednom ili više PSUR-ova, poželjno je načiniti kumulativni popis individualnih slučajeva ili tabelarni prikaz slučajeva od posebnog interesa sa registrovanim neželjenim reakcijama klasifikovanim prema organskim sistemima (SOC), ozbiljnosti i očekivanosti, u periodu koji obuhvata Zbirni izveštaj; potrebno je naglasiti ukoliko postoje razlike u odnosu na prethodne popise individualnih slučajeva i tabelarne prikaze i objasniti postojanje razlika;
- 7) Studije (sažet prikaz važnih ciljanih kliničkih ispitivanja bezbednosti);
- 8) Ostale informacije (samo vrlo značajne bezbednosne informacije zabeležene nakon datuma zaključenja podataka);
- 9) Pregled bezbednosnih pitanja;
- 10) Zaključak.

Dodatno, u propratnom pismu koje se prilaže uz Zbirni izveštaj potrebno je navesti i sve važne razlike između odobrenog sažetka karakteristika leka i važećih referentnih bezbednosnih informacija.

Prilog 5.

SADRŽAJ DOKUMENTA DODATNI IZVEŠTAJ O BEZBEDNOSTI LEKA

Dodatni izveštaj o bezbednosti leka (PSUR *Addendum Report*) predstavlja dopunu poslednjeg PSUR-a i izrađuje se u slučaju kad je Agenciji potrebno dostaviti dopunu bezbednosnih informacija izvan uobičajenog ciklusa predaje PSUR-a. Dodatni izveštaj je potrebno dostaviti kada protekne više od tri meseca nakon datuma zaključenja podataka (DLP) poslednjeg šestomesečnog ili jednogodišnjeg PSUR-a, odnosno više od šest meseci nakon datuma zaključenja podataka poslednjeg PSUR-a koji obuhvata vremenski period duži od jedne godine. Moguće je izraditi i Dodatni izveštaj koji će se nadovezati na SBR.

Dodatni izveštaj treba da sadrži bezbednosne podatke o leku prikupljene u periodu između DLP-a poslednjeg PSUR-a i datuma koji zahteva Agencija i ne prikazuje detaljnu analizu slučajeva, s obzirom da će oni biti uključeni u naredni PSUR. U zavisnosti od okolnosti i obima prikupljenih podataka, Dodatni izveštaj može imati format PSUR-a ili pojednostavljeni format.

Dodatni izveštaj o bezbednosti leka sa pojednostavljenim formatom treba da sadrži sledeće odeljke:

- 1) Uvod (svrha; navođenje PSUR-a na koji se Dodatni izveštaj nadovezuje);
- 2) Promene referentnih bezbednosnih informacija o leku;
- 3) Pregled značajnih mera preduzetih iz bezbednosnih razloga od strane regulatornih autoriteta ili nosioca dozvole za lek;
- 4) Popis individualnih slučajeva ili tabelarni prikaz neželjenih reakcija;
- 5) Zaključak.

Prilog 6.

SADRŽAJ DOKUMENTA GODIŠNJI IZVEŠTAJ O BEZBEDNOSTI

Godišnji izveštaj o bezbednosti (*Annual Safety Report*) za kliničko ispitivanje sastoji se od sledeća tri dela:

- I deo: Analiza bezbednosti ispitanika u predmetnom kliničkom ispitivanju,

- II deo: Prikaz u vidu *Line Listing*-a svih ozbiljnih neželjenih reakcija (uključujući i sve ozbiljne neočekivane neželjene reakcije) koje su se javile u predmetnom kliničkom ispitivanju, uključujući i one koje su se javile u svetu,

- III deo: Sumarni tabelarni prikaz svih ozbiljnih neželjenih reakcija koje su se javile u predmetnom ispitivanju.

Prvi deo: Analiza bezbednosti ispitanika u predmetnom kliničkom ispitivanju

U ovom delu je dat sažet prikaz i analiza sa aspekta bezbednosti svih važnih podataka koji bi mogli imati značajan uticaj na ispitanike i procenu odnosa koristi i rizika u predmetnom kliničkom ispitivanju. Ovaj deo na sažeti način opisuje sve nove i važne podatke do kojih je došao sponzor, a koji su povezani sa bezbednošću ispitanika u predmetnom kliničkom ispitivanju, što uključuje sve nove podatke u vezi sa bezbednošću primene ispitivanog leka ili druge terapije koja se koristi u kliničkom ispitivanju, kao i sve ostale podatke koji se odnose na postupke u ispitivanju. Novi podatak o ispitivanom leku se odnosi na informaciju koja nije navedena u važećem referentnom dokumentu (Brošura za istraživača ili sažetak karakteristika leka) na početku vremenskog perioda na koji se izveštaj odnosi. Zaključci, odnosno preporuke nezavisne komisije za praćenje podataka (*Data Monitoring Committee*) se razmatraju i prilažu izveštaju.

Ovaj deo sadrži analizu bezbednosnog profila leka koji se ispituje uzimajući u obzir sve dostupne bezbednosne podatke, uključujući i isključenje ispitanika iz ispitivanja iz bezbednosnih razloga. U ovom delu razmatraju se sledeća pitanja:

- odnos sa dozom, dužinom primene i vremenskim tokom tretmana,
- reverzibilnost,
- dokazi dotad nepoznatog toksičnog delovanja u ispitanika,
- povećana učestalost toksičnog delovanja,
- predoziranje i terapija predoziranja,
- interakcije ili drugi udruženi faktori rizika,
- specifična bezbednosna pitanja koja su u vezi sa primenom leka u specifičnoj populaciji, kao što su stariji, deca ili druga rizična grupa,
- pozitivna i negativna iskustva tokom trudnoće i/ili laktacije,
- zloupotreba,
- rizici koji bi mogu biti u vezi sa laboratorijskim ispitivanjem ili dijagnostičkim postupkom koji se koristi u kliničkom ispitivanju,
- rizici koji bi mogli biti povezani s neodgovarajućom kakvoćom ispitivanog lijeka.

U izveštaju treba razmotriti i rezultate pretkliničkih ispitivanja i drugih iskustava sa ispitivanim lekom za koje je verovatno da mogu uticati na bezbednost ispitanika.

Izveštaj treba da sadrži i analizu mogućeg uticaja novih bezbednosnih podataka na populaciju ispitanika, kao što su:

- prethodno ili trenutno predložene mere za minimizaciju identifikovanog rizika,
- detaljno obrazloženje o potrebi uvođenja izmena i dodataka planu ispitivanja, informisanom pristanku i brošurama za ispitivača.

Na kraju prvog dela zbirnog godišnjeg izveštaja o bezbednosti potrebno je dati ponovnu procenu odnosa rizika i koristi.

Drugi deo: Linearni prikaz svih sumnji na ozbiljne neželjene reakcije

Treba da sadrži prikaz svih sumnji na ozbiljne neželjene reakcije koje su bile prijavljene sa svih istraživačkih mesta kliničkog ispitivanja tokom perioda na koji se odnosi izveštaj.

Linearni prikaz pruža ključne informacije, ali ne nužno i sve prikupljene informacije o pojedinačnim slučajevima.

U linearnom prikazu svakog ispitanika treba uključiti samo jedanput, bez obzira na broj prijavljenih neželjenih reakcija. U slučaju kada je prijavljeno više od jedne neželjene reakcije, navode se sve neželjene reakcije, ali se slučaj vodi prema reakciji koja se smatra najozbiljnijom prema proceni sponzora.

Moguće je da se za istog ispitanika zabeleži više neželjenih reakcija u različitim vremenskim intervalima. U tom slučaju, pojedinačna prijava smatra se pojedinačnim slučajem. Stoga se može dogoditi da isti ispitanik u linearnom prikazu bude zastupljen više puta i tada se preporučuje povezivanje tih slučajeva (*cross-reference*).

Slučajevi moraju biti prikazani prema klasama sistema organa MedDRA-e (SOC).

Najčešće se izrađuje jedan linearni prikaz za svako ispitivanje, ali posebni linearni prikazi mogu se izraditi i za kontrolni lek ili placebo, ako je to potrebno ili relevantno, kao što je slučaj sa ispitivanjima različitih formulacija leka, indikacija, ili načina primene ispitivanog leka i slično. Očekivanost ozbiljnih neželjenih reakcija u trenutku njihovog nastanka ocenjuje se u odnosu na referentni dokument koji je bio aktuelan na početku vremenskog perioda na koji se odnosi godišnje izveštaj o bezbednosti.

Treći deo: Sažeti tabelarni prikaz svih sumnji na ozbiljne neželjene reakcije

Sažeti tabelarni prikaz svih ozbiljnih neželjenih reakcija koje su zabeležene u kliničkom ispitivanju daje pregled ispitivanja. U tabelarnom prikazu trebalo bi navesti znakove, simptome, odnosno dijagnoze ozbiljnih neželjenih reakcija za sve ispitanike. Iz navedenog razloga tabelarni prikazi najčešće sadrže veći broj znakova, simptoma, odnosno dijagnoza nego ispitanika. Kada je broj zabeleženih neželjenih reakcija mali, prikladnije je dati kratak opisni pregled.

U tabelarnom prikazu treba navesti ukupan broj prijavi klasifikujući ih prema sledećim kriterijumima:

- organski sistem,
- neželjena reakcija,
- za svaku terapijsku grupu ako je primenjivo (lek koji se ispituje, komparator ili placebo, slepa terapija).

Neočekivane neželjene reakcije moraju se jasno označiti u tabelarnom prikazu.

U slučaju kada sponzor sprovodi više ispitivanja sa istim lekom u Republici Srbiji, odnosno Evropskoj uniji, obavezan je da pripremi jedan zajednički godišnji izveštaj o bezbednosti koje obuhvata sva ispitivanja. U navedenom slučaju izveštaj treba da sadrži:

- sažetu globalnu analizu bezbednosnog profila leka koji se ispituje, uzimajući u obzir sve nove i važne podatke povezane s primenom leka koji se ispituje i analizu mogućeg uticaja tih podataka na populaciju ispitanika uključenu u klinička ispitivanja,
- godišnje izvještaje o bezbednosti za svako pojedinačno kliničko ispitivanje.

Prilog 7.

CIOMS-I OBRAZAC

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT										

I. REACTION INFORMATION

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

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG 1 of 1 (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
17. INDICATION(S) FOR USE			
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION		

III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

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

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER	Spontaneous report
---------------------------------------	--------------------

	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. BY MANUFACTURER STUDY LITERATURE HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	

Prilog 8.

PRIJAVA O ODSUPANJU OD STANDARDA KVALITETA LEKA

HITNO

		Broj prijave
Ministarstvo zdravlja ul. Nemanjina 22-26 11000 Beograd		Tel:
Stepen hitnosti: (zaokružiti)	I II II	Tip proizvoda (zaokružiti): lek medicinsko sredstvo
Naziv proizvoda:	Farmaceutski oblik:	
Jačina:	Vrsta i veličina pakovanja:	
Broj serije:	Rok upotrebe:	
Nosilac dozvole, odnosno nosilac upisa medicinskog sredstva u Registar:		
Proizvođač:		
Opis uočenog odstupanja od standarda kvaliteta		
Datum i vreme uočenog odstupanja od standarda kvaliteta:		
Ime, prezime i broj telefona lica koje je uočilo odstupanje od standarda kvaliteta:		
Naziv i adresa ustanove u kojoj je zaposleno lice koje je uočilo odstupanje od standarda kvaliteta:		
Inicijali pacijenta:	Ustanova u kojoj je primenjen lek:	
Preduzete mere u odnosu na pacijenta:		
Ime, prezime i broj telefona lica koje prijavljuje odstupanje od standarda kvaliteta:		
Potpis:	Datum:	Vreme:

Prilog 9.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije	Vojvode Stepe 458, 11152 Beograd Tel. 011 39 51 145 Faks: 011 39 51 130 I-mejl: ncf@alims.gov.rs www.alims.gov.rs	Broj:
		Datum:
	NCF br:	SZO br.
Regionalni centar za farmakovigilancu		

OBRAZAC ZA PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH REAKCIJA NA LEK (NRL) ZA ZDRAVSTVENOG RADNIKA

Ukoliko **sumnjate** da je neželjena reakcija u vezi sa primenom jednog ili više lekova/vakcina, molimo Vas da popunite ovaj obrazac i pošaljite ga poštom, faksom ili i-mejlom. Nemojte odustati ako Vam neki podaci nedostaju. Dovoljna je samo sumnja na neželjenu reakciju. Neka Vam ne bude teško da popunite obrazac, jer podaci mogu biti značajni za bezbednu primenu lekova

1. PODACI O PACIJENTU I NEŽELJENIM REAKCIJAMA NA LEK (NRL)										
Inicijali*	Datum rođenja	Starost*	Težina	Pol*	POČETAK NRL*			ZAVRŠETAK NRL		Da li smatrate ispoljene reakcije ozbiljnim? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
		2		<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž	dan	mesec	godina	dan	mesec	godina
OPIS REAKCIJA* (znaci ili simptomi, uključujući relevantne podatke laboratorijskih testova): OZNAČITI POLJA UKOLIKO JE NRL UZROKOVALA: <input type="checkbox"/> smrt <input type="checkbox"/> životnu ugroženost <input type="checkbox"/> uključenje ili produženje bolničkog lečenja <input type="checkbox"/> trajno ili teško oštećenje/invalidnost <input type="checkbox"/> kongenitalne anomalije <input type="checkbox"/> medicinski značajno stanje (navesti)										
DIJAGNOZA / SINDROM ISPOLJENIH REAKCIJA: PRIMENJENA TERAPIJA ZA LEČENJE REAKCIJA: Ukoliko nemate dovoljno prostora, molimo Vas da priložite dodatne strane ovom obrascu.										
ISHOD NRL: <input type="checkbox"/> oporavak bez posledica <input type="checkbox"/> oporavak sa posledicama <input type="checkbox"/> oporavak u toku <input type="checkbox"/> nema oporavka <input type="checkbox"/> smrt <input type="checkbox"/> nepoznato										
2. PODACI O LEKOVIMA ZA KOJE SUMNJATE DA SU DOVELI DO NRL										
LEKOVI POD SUMNJOM* (zaštićeno ime, INN, oblik, jačina, proizvođač, br. serije)				Način primene	Režim doziranja	INDIKACIJA	POČETAK PRIMENE	KRAJ PRIMENE		
NEŽELJENA REAKCIJA JE PRESTALA NAKON OBUSTAVE PRIMENE LEKA: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> NEPOZNATO					NEŽELJENA REAKCIJA SE PONOVO JAVILA POSLE PONOVNE PRIMENE LEKA <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> NEPOZNATO					
3. PODACI O ISTOVREMENO PRIMENJIVANIM LEKOVIMA										
OSTALI PRIMENJIVANI LEKOVI (zaštićeno ime, INN, oblik, jačina, proizvođač, br. serije)				Način primene	Režim doziranja	INDIKACIJA	POČETAK PRIMENE	KRAJ PRIMENE		
4. VAŽNI ANAMNESTIČKI PODACI										
(alergije, druge bolesti, trudnoća sa datumom poslednje menstruacije, alkohol, pušenje i sl)										
5. PODACI O IZVEŠTAČU OVOG SLUČAJA NRL										
Ime i prezime*, specijalnost:			Izveštač je:			Vrsta prijave:				
Ustanova*:			<input type="checkbox"/> Lekar			<input type="checkbox"/> prvo prijavljivanje slučaja				
Adresa:			<input type="checkbox"/> Farmaceut			<input type="checkbox"/> dodatne informacije o već prijavljenom slučaju				
			<input type="checkbox"/> Stomatolog			Prijava se odnosi na neintervencijsko kliničko ispitivanje:				
			<input type="checkbox"/> Ostali (navesti)			<input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Da, navesti koje:				

Telefon:	I-mejl:	
Potpis:	Datum:	
Obavezno navesti podatke		Hvala što ste prijavili neželjenu reakciju na lek.

Prilog 10.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije	Vojvode Stepe 458, 11152 Beograd Tel. 011 39 51 145 Faks: 011 39 51 130 I-mejl: ncf@alims.gov.rs www.alims.gov.rs	Broj: Datum:
	NCF br:	SZO br.
Regionalni centar za farmakovigilancu		

OBRAZAC ZA PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH REAKCIJA NA LEK (NRL) ZA PACIJENTA

Ukoliko **sumnjate** da je primena leka dovela do neželjene reakcije, popunite ovaj obrazac i pošaljite ga poštom, faksom ili i-mejlom.

1. PODACI O PACIJENTU I NEŽELJENIM REAKCIJAMA NA LEK (NRL)													
Inicijali*	Datum rođenja	Starost*	Težina 2	Pol*	POČETAK NRL*			ZAVRŠETAK NRL			NRL je bila: <input type="checkbox"/> umerene <input type="checkbox"/> neprijatna, ali nije uticala na svakodnevne aktivnosti <input type="checkbox"/> takva da je uticala na svakodnevne aktivnosti <input type="checkbox"/> takva da je uzrokovala posetu lekaru <input type="checkbox"/> takva da je uzrokovala bolničko lečenje <input type="checkbox"/> takva da je uzrokovala teško oboljenje <input type="checkbox"/> takva da je uzrokovala smrt drugo (navesti): <input type="checkbox"/>		
				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž	dan	meseć	godina	dan	meseć	godina			
OPIS REAKCIJA* (znaci ili simptomi, uključujući podatke laboratorijskih testova): Ukoliko nemate dovoljno prostora, molimo Vas da priložite dodatne strane ovom obrascu.													
ISHOD <input type="checkbox"/> oporavak, nema više simptoma				<input type="checkbox"/> oporavak u toku				<input type="checkbox"/> još uvek su prisutni simptomi NRL			<input type="checkbox"/> pogoršanje stanja	<input type="checkbox"/> smrt	<input type="checkbox"/> nepoznato

2. PODACI O LEKOVIMA ZA KOJE SUMNJATE DA SU DOVELI DO NRL					
LEKOVI POD SUMNJOM* (naziv leka, proizvođač)	Način primene	Režim doziranja	RAZLOG PRIMENE LEKA	POČETAK PRIMENE	KRAJ PRIMENE
NEŽELJENA REAKCIJA JE PRESTALA NAKON OBUSTAVE PRIMENE LEKA: <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> NEPOZNATO			NEŽELJENA REAKCIJA SE PONOVO JAVILA POSLE PONOVNE PRIMENE LEKA <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> NEPOZNATO		

3. PODACI O ISTOVREMENO PRIMENJIVANIM LEKOVIMA					
OSTALI PRIMENJIVANI LEKOVI (naziv leka, proizvođač)	Način primene	Režim doziranja	RAZLOG PRIMENE LEKA	POČETAK PRIMENE	KRAJ PRIMENE

4. VAŽNI DODATNI PODACI O PACIJENTU					
(alergije, druge bolesti, trudnoća sa datumom poslednje menstruacije, alkohol, pušenje i sl)					
5. PODACI O OSOBI KOJA PRIJAVLJUJE SLUČAJ NRL					
Ime i prezime:		NRL se ispoljila:		Ukoliko želite, upišite kontakt podatke Vašeg izabranog lekara:	
Adresa:		<input type="checkbox"/> Vama		Ime i prezime:	
Telefon:		<input type="checkbox"/> Vašem detetu		Ustanova:	
I-mejl:		<input type="checkbox"/> Nekom drugom (navesti):		Adresa:	
Potpis:				Telefon:	
Datum:					
Obavezno navesti podatke			Hvala što ste prijavili neželjenu reakciju na lek.		