

KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

Број: 01- 354  
Датум: 07.04.2016.године

**ПРОЦЕДУРА  
О НАЧИНУ ПРИЈАВЉИВАЊА НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА НА ЛЕК  
НА КЛИНИЦИ ЗА СТОМАТОЛОГИЈУ НИШ**

Број процедуре	Датум израде процедуре	Датум измене процедуре
1.25.	07.04.2016	
Процедуру израдила Вида Вилић, пом.директора за правне послове	Процедуру оверио директор Доц.др Александар Митић	
Тим за стоматолошку здравствену заштиту		

KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

Број: 01- 354  
Датум: 07.04.2016.године

На основу чл.23 ст.1 тач.1 Статута Клинике за стоматологију Ниш, Директор Клинике донео је дана 07.04.2016.године

## ПРОЦЕДУРУ О НАЧИНУ ПРИЈАВЉИВАЊА НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА НА ЛЕК НА КЛИНИЦИ ЗА СТОМАТОЛОГИЈУ НИШ

### 1. ПОДРУЧЈЕ И ЦИЉ ПРИМЕНЕ

Процедура се примењује на Клиници за стоматологију Ниш.

Процедура утврђује правила пријављивања нежељених дејстава на лек на Клиници за стоматологију Ниш.

### 2. ДЕФИНИЦИЈА

- 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;

- 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;

- 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;

- 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;

- 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;

- 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;

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

- 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);

- Злоупотреба лека је стална или повремена, намерна прекомерна употреба лека праћена штетним физичким или психофизичким ефектима;



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

**-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;

**-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;

**-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);

**-Нови лек** 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.

### 3. ОПИС ПОСТУПАКА И АКТИВНОСТИ

#### Пријављивање сумње на нежељене реакције на лекове

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.

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.

Здравствени радник пријављује нежељене реакције на лек **достављањем пријаве обрасца који је део ове процедуре** непосредно, поштом, електронским путем или факсом, а изузетно, здравствени радник 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.

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.

#### Подаци о извештачу

Подаци о идентитету извештача представљају тајну и нису доступни трећим лицима, у складу са актом Агенције о чувању тајних података. 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.

#### Пацијенти

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, медицинска или стоматолошка сестра, зубни техничар) са којим су дошли у контакт. Пацијенти могу о свим сумњама на нежељене реакције на лекове који се налазе у промету у Републици



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

Србији писмено да обавесте регионални центар за фармаковигиланцу или Агенцију или носиоца дозволе за лек.

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.

Пацијент обавештава о нежељеним реакцијама на лек слањем попуњеног обрасца поштом, електронском поштом или факсом, а **образац пријаве је део ове процедуре.**

**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.**

#### Одговорно лице за фармаковигиланцу

Директор Клинике именује одговорно лице за фармаковигиланцу, које:

- 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.

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.

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;



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

- 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.

Одговорно лице за фармаковигиланцу обавља послове из тач. 3)-7) овог члана достављањем ICSR-а на CIOMS-I обрасцу.

Сви обрасци чине део ове процедуре и стандардизовани су.

#### 4. ОДГОВОРНОСТ

За спровођење ове Процедуре одговорни су сви запослени на Клиници.

За контролу спровођења Процедуре одговорни су одговорно лице за фармаковигиланцу, начелници Служби, Главна сестра Клинике и одговорне сестре Служби.

#### 5. ЗАПИСИ И ДОКУМЕНТАЦИЈА

- Закон о лековима и медицинским средствима ("Службени гласник РС", број 30/10),
- Правилник о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове (Сл. гласник РС бр. 64/11)

#### 6. ПРАВНА ПРИМЕНА И ЗНАЧАЈ ПРОЦЕДУРЕ

Процедура ступа на снагу даном доношења, а почиње да се примењује 8 (осам) дана од дана доношења.



ДИРЕКТОР,

Доц др Александар Митић



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

### 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



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax. +381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

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.



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

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 hepatski ili renalni poremećaji, pacijenti sa različitim 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);



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ

Bulevar dr Zorana Đinđića 52

18000 Niš, Srbija

Tel./Centrala 018 4226-216

4222-403

Tel./Fax 018 453-6736

e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs

www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ

Bulevar dr Zorana Đinđića 52

18000 Niš, Serbia

Tel./Centrala +381 18 4226-216

4222-403

Tel./Fax.+381 18 453-6736

e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs

www.kzsnis.rs

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.



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

### 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 prijavi 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 indikacionog 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 postmarketinškog 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, prosljeđivanje 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 spontanim 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 spontanim 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,



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

### 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 indikacionog 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 postmarketinškog 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, prosljeđivanje 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 spontanim 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 spontanim 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,



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ

Bulevar dr Zorana Đinđića 52

18000 Niš, Srbija

Tel./Centrala 018 4226-216

4222-403

Tel./Fax 018 453-6736

e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs

www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ

Bulevar dr Zorana Đinđića 52

18000 Niš, Serbia

Tel./Centrala +381 18 4226-216

4222-403

Tel./Fax.+381 18 453-6736

e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs

www.kzsnis.rs

- 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 pretkliničkih, 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 izraden.
- 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.



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

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



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đindića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đindića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

#### 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.



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

## 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



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala 018 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Serbia  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax.+381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

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 prijave 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.

KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
 Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
 18000 Niš, Srbija  
 Tel./Centrala 018 4226-216  
 4222-403  
 Tel./Fax 018 453-6736  
 e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
 www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
 Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
 18000 Niš, Serbia  
 Tel./Centrala +381 18 4226-216  
 4222-403  
 Tel./Fax.+381 18 453-6736  
 e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
 www.kzsnis.rs

Prilog 7.

CIOMS-I OBRAZAC

<b>SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT</b>
----------------------------------------

**I. REACTION INFORMATION**

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH Day Month Year	2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET Day Month Year	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
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
17. INDICATION(S) FOR USE	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
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
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24b. MFR CONTROL NO.
DATE OF THIS REPORT	24d. BY MANUFACTURER STUDY LITERATURE HEALTH PROFESSIONAL
	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP



KLINIKA ZA STOMATOLOGIJU NIŠ  
 Bulevar dr Zorana Đindića 52  
 18000 Niš, Srbija  
 Tel./Centrala 018 4226-216  
 4222-403  
 Tel./Fax 018 453-6736  
 e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
 www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
 Bulevar dr Zorana Đindića 52  
 18000 Niš, Serbia  
 Tel./Centrala +381 18 4226-216  
 4222-403  
 Tel./Fax. +381 18 453-6736  
 e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
 www.kzsnis.rs

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: <a href="mailto:ncf@alims.gov.rs">ncf@alims.gov.rs</a> <a href="http://www.alims.gov.rs">www.alims.gov.rs</a>	Broj: Datum:
	NCF br:	SZO br.
Regionalni centar za farmakovigilancu		

Агенција за лекове и медицинска средства Србије	Војводе Степе 458, 11221 Београд Тел: 011 39 51 145 Факс: 011 39 51 130 И-мејл: <a href="mailto:nkf@alims.gov.rs">nkf@alims.gov.rs</a> <a href="http://www.alims.gov.rs">www.alims.gov.rs</a>	Број: _____ Датум: _____
	НЦФ бр: _____	СЗО бр: _____
Регионални центар за фармаковигиланцу		

## Образац за пријављивање НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕК (НРЛ) за здравственог радника

Уколико сумњате да је нежељена реакција у вези са применом једног или више лекова/вакцина, молимо Вас да попуните овај образац и пошаљите га поштом, факсом или и-мејлом. Немојте одустати ако Вам неки подаци недостају. Довољна је само сумња на нежељену реакцију. Нека Вам не буде тешко да попуните образац, јер подаци могу бити значајни за безбедну примену лекова

1. ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ И НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА НА ЛЕК (НРЛ)											
Иницијали*	Датум рођења	Старост*	Тежина	Пол*	ПОЧЕТАК НРЛ*			ЗАВРШЕТАК НРЛ			Да ли сматрате испољене реакције озбиљним? <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ
					дан	месец	година	дан	месец	година	
				<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ž							
ОПИС РЕАКЦИЈА* (знаци или симптоми, укључујући релевантне податке лабораторијских тестова):										Означити поља уколико је НРЛ узроковала:	
ДИЈАГНОЗА / СИНДРОМ ИСПОЉЕНИХ РЕАКЦИЈА: ПРИМЕЊЕНА ТЕРАПИЈА ЗА ЛЕЧЕЊЕ РЕАКЦИЈА: Уколико немате довољно простора, молимо Вас да приложите додатне стране овом образцу.										<input type="checkbox"/> смрт	
										<input type="checkbox"/> животну угроженост	
										<input type="checkbox"/> укључење или продужење болничког лечења	
										<input type="checkbox"/> трајно или тешко оштећење/инвалидност	
										<input type="checkbox"/> конгениталне аномалије	
										<input type="checkbox"/> медицински значајно стање (навести):	
ИСХОД НРЛ:	<input type="checkbox"/> опоравак без последица	<input type="checkbox"/> опоравак са последицама	<input type="checkbox"/> опоравак у току	<input type="checkbox"/> нема опоравка	<input type="checkbox"/> смрт	<input type="checkbox"/> непознато					
2. ПОДАЦИ О ЛЕКОВИМА ЗА КОЈЕ СУМЊАТЕ ДА СУ ДОВЕЛИ ДО НРЛ											
ЛЕКОВИ ПОД СУМЊОМ* (заштитено име, INN, облик, јачина, произвођач, бр. серије)			Начин примене	Режим дозирања	ИНДИКАЦИЈА	ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ				
НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА ЈЕ <u>ПРЕСТАЛА</u> НАКОН ОБУСТАВЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА:					НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА СЕ <u>ПОНОВО ЈАВИЛА</u> ПОСЛЕ ПОНОВНЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА:						
<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО					<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО						
3. ПОДАЦИ О ИСТОВРЕМЕНО ПРИМЕЊИВАНИМ ЛЕКОВИМА											
ОСТАЛИ ПРИМЕЊИВАНИ ЛЕКОВИ (заштитено име, INN, облик, јачина, произвођач, бр. серије)			Начин примене	Режим дозирања	ИНДИКАЦИЈА	ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ				
4. ВАЖНИ АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАЦИ											
(алергије, друге болести, трудноћа са датумом последње менструације, алкохол, пушење и сл.)											
5. ПОДАЦИ О ИЗВЕШТАЧУ ОВОГ СЛУЧАЈА НРЛ											
Име и презиме*, специјалност: Установа*: Адреса: Телефон: _____ И-мејл: _____ Потпис: _____ Датум: _____				Извештач је: <input type="checkbox"/> Лекар <input type="checkbox"/> Фармацеут <input type="checkbox"/> Стоматолог <input type="checkbox"/> Остали (навести): _____			Врста пријаве: <input type="checkbox"/> прво пријављивље случаја <input type="checkbox"/> додатне информације о већ пријављеном случају Пријава се односи на неинтервенцијско клиничко испитивање: <input type="checkbox"/> Не <input type="checkbox"/> Да, навести које:				

\*Обавезно навести податке

Хвала што сте пријавили нежељену реакцију на лек.



Агенција за лекове и медицинска средства Србије	Војводе Степе 458, 11152 Београд Тел: 011 39 51 145 Факс: 011 39 51 130 И-мејл: <a href="mailto:nef@alims.gov.rs">nef@alims.gov.rs</a> <a href="http://www.alims.gov.rs">www.alims.gov.rs</a>	Број: Датум:
	НЦФ бр:	СЗО бр:
Регионални центар за фармаковигиланцу		

## Образац за пријављивање НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕК (НРЛ) за пацијента

Уколико сумњате да је примена лека довела до нежељене реакције, попуните овај образац и пошаљите га поштом, факсом или и-мејлом.

1. ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ И НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА НА ЛЕК (НРЛ)											
Иницијали*	Датум рођења	Старост*	Тежина	Пол*	ПОЧЕТАК НРЛ*			ЗАВРШЕТАК НРЛ			НРЛ је била:
				<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ž	дан	месец	година	дан	месец	година	
ОПИС РЕАКЦИЈА* (знаци или симптоми, укључујући податке лабораторијских тестова):											
Уколико немате довољно простора, молимо Вас да приложите додатне стране овом образцу.											
ИСХОД НРЛ: <input type="checkbox"/> опоравак, нема више симптома <input type="checkbox"/> опоравак у току <input type="checkbox"/> још увек су присутни симптоми НРЛ <input type="checkbox"/> погоршање стања <input type="checkbox"/> смрт <input type="checkbox"/> непознато											
2. ПОДАЦИ О ЛЕКОВИМА ЗА КОЈЕ СУМЊАТЕ ДА СУ ДОВЕЛИ ДО НРЛ											
ЛЕКОВИ ПОД СУМЊОМ* (назив лека, произвођач)			Начин примене	Режим дозирања	РАЗЛОГ ПРИМЕНЕ ЛЕКА			ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ		
НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА ЈЕ ПРЕСТАЛА НАКОН ОБУСТАВЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО					НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА СЕ ПОНОВО ЈАВИЛА ПОСЛЕ ПОНОВНЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО						
3. ПОДАЦИ О ИСТОВРЕМЕНО ПРИМЕЊИВАНИМ ЛЕКОВИМА											
ОСТАЛИ ПРИМЕЊИВАНИ ЛЕКОВИ (назив лека, произвођач)			Начин примене	Режим дозирања	РАЗЛОГ ПРИМЕНЕ ЛЕКА			ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ		
4. ВАЖНИ ДОДАТНИ ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ											
(алергије, друге болести, трудноћа са датумом последње менструације, алкохол, пушење и сл.)											
5. ПОДАЦИ О ОСОБИ КОЈА ПРИЈАВЉУЈЕ СЛУЧАЈ НРЛ											
Име и презиме*: Адреса*: Телефон: И-мејл: Потпис:				Датум:			НРЛ се испољила: <input type="checkbox"/> Вама <input type="checkbox"/> Вашем детету <input type="checkbox"/> Неком другом (навести):		Уколико желите, упишите контакт податке Вашег изабраног лекара: Име и презиме: Установа: Адреса: Телефон:		

\*Обавезно навести податке

Хвала што сте пријавили нежељену реакцију на лек.