

# МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО

Врз основа на член 90 од Законот за лековите и медицинските помагала ("Службен весник на Република Македонија" бр. 106/2007), министерот за здравство донесе

## ПРАВИЛНИК ЗА НАЧИНОТ НА ПРИЈАВУВАЊЕ, СОДРЖИНАТА НА ОБРАЗЕЦОТ ЗА ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИТЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ И НАЧИНОТ НА ОРГАНИЗАЦИЈА НА СИСТЕМОТ НА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА

### I. ОПШТИ ОДРЕДБИ

#### Член 1

Со овој правилник се пропишува начинот на пријавување, содржината на образецот за пријавување на несаканите реакции на лековите, како и начинот на организација на системот на фармаковигиланца.

#### Член 2

Одделни поими употребени во овој правилник го имаат следново значење:

- 1) "Фармаковигиланца" е систем кој се применува за откривање, собирање, следење, процена и обезбедување на соодветност на новите податоци за безбедноста на лекот и на односот ризик/корист во врска со употребата на лекот или неговата интеракција со други лекови;
- 2) "Несакана реакција" на лек е секој несакан и штетен одговор на лекот што се јавува при употреба на лекот според пропишаниот начин на употреба или при примена на било која доза на лекот во текот на клиничко испитување;
- 3) "Сериозна несакана реакција" е секоја несакана реакција што предизвикува смрт, закана по животот, задржување на пациентот во болница или продолжување на престојот во болница, траен или значителен хендикеп/неспособност или конгенитална аномалија/ вроден дефект;
- 4) "Неочекувана несакана реакција" е секоја неочекувана и несакана реакција чија природа, тежина и исход не е во согласност со збирниот извештај на особините на лекот или не се опишани во брошурата на испитувачот;
- 5) "Несакан настан" е несакана појава која се случила за време на примената на лекот и за која причинско-последичната врска со примената на лекот не мора да биде докажана;
- 6) "Сериозен несакан настан" е секој неочекуван настан кој има за последица смрт, закана по животот, задржување на пациентот во болница или продолжување на престојот во болница, траен или значителен хендикеп/неспособност или конгенитална аномалија/ вроден дефект;
- 7) "Интеракција" е промена во фармакокинетските и фармакодинамските особини на лекот предизвикани со истовремена примена на друг лек, храна или некои други супстанции;
- 8) "Суспектен лек" е секој лек за кој постои сомнеж дека предизвикал несакана реакција или интеракција;
- 9) "Клиничко испитување на лек" е испитување што се врши на луѓе со цел на утврдување или потврдување на клиничките, фармаколошките, фармакодинамските дејства на еден или повеќе испитувани лекови, или на идентификација на секоја реакција на еден или повеќе испитувани лекови, испитување на апсорбцијата, дистрибуцијата, метаболизмот и излучувањето на еден или повеќе лекови, а со цел за утврдување на неговата безбедност, односно ефикасност;
- 10) "Постмаркетиншко интервенциско клиничко испитување на лек" е испитување во кое лекот се применува согласно со условите наведени во одобрението за ставање на лекот во

промет, а за кое се потребни дополнителни дијагностички процедури, како и процедури за следење кои се дефинирани во протоколот за клиничкото испитување на лекот;

11) "Постмаркетиншко неинтервенциско клиничко испитување на лек" (фармакоепидемиолошко испитување) е испитување во кое лекот се применува согласно со условите наведени во одобрението за ставање на лекот во промет каде што изборот на пациенти не е однапред утврден со протоколот за клиничкото испитување и спаѓа во рутинската пракса на вообичаениот начин на лекување, со тоа што препишувањето на лекот е јасно одвоено од одлуката пациентот да се вклучи во испитувањето. Дополнителни дијагностички процедури или процедури на следење не се применуваат, а добиените резултати се анализираат со епидемиолошки методи;

12) "Периодичен извештај за безбедноста на лекот" (во натамошниот текст: PSUR) е опсежен извештај даден од носителот на одобрението и претставува документ кој содржи детални податоци за безбедноста на лекот, како и оцена за односот ризик/корист;

13) "Меѓународен датум на раѓање на лекот" (во натамошниот текст: IBDs) е датумот на правото одобрение за ставање на новиот лек во промет, а треба да го добие секој носител на одобрението во било која земја во светот;

14) "Датум на заклучување на податоци" (во натамошниот текст: DLP) е датум на прекинување на внесувањето на податоците што се обработуваат за периодичниот извештај за безбедноста на лекот, а се темели на IBDs и вообичаено се однесува на период од шест месеци;

15) "**Добра производна пракса** - Good Manufacturing Practiace (GMP) е систем на квалитет за организацијата, надзорот и контролата на квалитетот во сите аспекти на производството на лекот;

16) "Неодобрена примена на лек" е секоја примена на лек во терапевска индикација, доза или начин на употреба што не се наведени во одобрениот збирен извештај на особините на лекот односно што не се одобрени;

17) "Спонтано пријавување" е доброволно пријавување на несаканите реакции на лековите во прометот, кои се појавиле во текот на употребата на лекот. Спонтаното пријавување го вршат здравствените установи и здравствените работници;

18) "Задолжително пријавување" е пријавување на сериозните несакани реакции на лекот, забележани во текот на клиничкото испитување или во периодот по добивањето на одобрението. Задолжителното пријавување, во смисла на овој правилник, го врши производителот на лекот, спонзорот на клиничкото испитување, истражувачот, односно одговорната организација во која се спроведува клиничкото испитување (во натамошниот текст: подносител на барањето), како и носителот на одобрението;

19) "Нов лек" е лек што се употребува помалку од пет години, односно лек што се употребува подолго време и има нов начин на примена или нова индикација;

20) "Протокол на клиничкото испитување" е документ што ги содржи целите, планот, методологијата на испитувањето, начинот на обработка на податоците и организацијата на клиничкото испитување согласно насоките на добрата клиничка пракса во клиничките испитувања.

## Член 3

Организирање и следење на начинот на собирање и проценка на несаканите реакции на лековите, обработка и проценка на добиените податоци за безбедноста на лековите се врши од страна на Агенцијата за лекови (во натамошниот текст: Агенција), преку Национален центар за следење на несакани реакции на лекови (во натамошниот текст: Национален центар за фармаковигиланца).

# II. ФАРМАКОВИГИЛАНЦА ВО КЛИНИЧКО ИСПИТУВАЊЕ НА ЛЕК

## Член 4

Од страна на подносителот на барањето за клиничко испитување на лек (во натамошниот текст: подносител на барањето) за кој е добиена дозвола за спроведување на клиничкото

испитување или за постмаркетинското интервенциско клиничко испитување се пријавуваат до Националниот центар за фармаковигиланца:

- 1) сериозни, неочекувани несакани реакции на лекот што се случиле во текот на клиничкото испитување;
- 2) сериозни, очекувани несакани реакции на лекот што се случиле во текот на клиничкото испитување, а кои имаат зголемена инциденца на јавување (што е клинички значајна);
- 3) сериозна опасност за пациентот што се манифестира во текот на клиничкото испитување на лекот (на пр: недостаток на ефикасност на лекот кај пациенти со заболување ризично по животот);
- 4) сериозни, неочекувани несакани реакции на лекот што е употребен како активна контрола, за кои се известува и носителот на одобрението за ставање во промет во Република Македонија.

Ако мултицентрично клиничко испитување се спроведува и во Република Македонија, од страна на подносителот на барањето се пријавуваат несаканите реакции на лекот од став 1 од овој член кои се појавиле во било која од земјите во кои се спроведува клиничкото испитување.

## Член 5

Сериозните, неочекувани несакани реакции што се случиле за време на клиничкото испитување на лекот и имаат смртен исход или претставуваат закана по животот, од страна на подносителот на барањето веднаш се пријавуваат до Агенцијата, Националниот центар за фармаковигиланца и Етичката комисија, а најдоцна 24 часа од првичното сознание (во натамошниот текст: иницијална пријава).

Пријавувањето од страна на подносителот на барањето се врши со доставување на следна пријава (во натамошниот текст: целосна пријава), најдоцна во рок од седум дена од денот на доставување на пријавата од став 1 од овој член, до Националниот центар за фармаковигиланца.

Сериозните, неочекувани несакани реакции што немаат смртен исход или не претставуваат закана по животот, од страна на подносителот на барањето се пријавуваат најдоцна во рок од 15 дена од денот на првото известување за ваквата несакана реакција, до Националниот центар за фармаковигиланца.

Подносителот на барањето до Националниот центар за фармаковигиланца еднаш годишно доставува периодичен извештај за сите несакани реакции забележани во текот на клиничкото испитување на лекот, а по завршувањето на клиничкото испитување завршен извештај за безбедноста на испитуваниот лек.

## Член 6

Иницијалната пријава од член 5 став 1 од овој правилник ги содржи најмалку следниве податоци:

- 1) идентификациска ознака за пациентот (испитаникот) и негови иницијали;
- 2) интернационално незаштитено име (INN) на лекот;
- 3) манифестирана несакана реакција;
- 4) идентификациска ознака за клиничко испитување и
- 5) назив и адреса на подносителот на барањето.

## Член 7

Целосната пријава од член 5 став 2 од овој правилник ги содржи податоците за:

- 1) клиничкото испитување: идентификациска ознака за клиничкото испитување (број на протокол), најзначајните податоци за клиничкото испитување (пр: фаза и цел на испитувањето, испитуваниот лек, индикација), број на одобрението;
- 2) пациентот односно испитаникот: иницијали, идентификациона ознака (шифра), возраст, пол, телесна тежина, висина, држава;
- 3) суспектниот лек: меѓународно незаштитено име (INN), односно заштитеното име на лекот,

број на серија, индикација, фармацевтска форма и јачина, режим на дозирање, начин на примена, датум и време на отпочнување и завршување со употребата на лекот;

- 4) несаканата/ите реакција/и;
- 5) истовремената употреба на други лекови, вклучително и лекови што се издаваат без рецепт (традиционални и хомеопатски лекови), диететски производи и друго, со исти податоци како и за суспектниот лек;
- 6) испитувачите: име и презиме, број на телефон, занимање и специјализација, потпис и датум на пријавата и
- 7) подносителот на барањето: назив и адреса, датумот на првото пријавување на сериозните неочекувани несакани реакции до спонзорот.

## Член 8

За несаканата/ите реакција/и од член 7 точка 4) од овој правилник се наведуваат следните податоци:

- 1) детален опис на сите реакции (знаци и симптоми) со наведување на местото на манифестација, сериозноста и на критериумите врз основа на кои реакцијата се смета за сериозна, а кога е тоа можно треба да се наведе и специфична дијагноза (МКБ-10) за манифестираната реакција;
- 2) датум и време на почетокот и крајот на реакцијата;
- 3) симптоматска терапија и други мерки превземени поради манифестираната несакана реакција;
- 4) информации за присуство или отсуство на несакани реакции по прекилот на употребата на лекот и по повторната употреба на истиот;
- 5) информации за исходот на манифестираната реакција (смртен исход со податоци за причината за смртта, коментар за причинско - последичната поврзаност со суспектниот лек и наодите "postmortem" - кога се достапни, трајно оштетување, задржување на пациентот во болница или продолжување на престојот во болница, ризик по животот или опоравување без последици) и
- 6) информации значајни за проценка на несаканата реакција (пр: историја на болеста, лабораториски резултати и наоди од дијагностички испитувања, алергија, бременост, злоупотреба на лекови или алкохол, фамилијарна анамнеза.

## III. ФАРМАКОВИГИЛАНЦА НА ЛЕКОВИТЕ ВО ПРОМЕТ

### Член 9

Од страна на здравствените установи и здравствените работници до Националниот центар за фармаковигиланца се пријавуваат сите:

- 1) несакани реакции на нов лек или во случај на сомневање за несакани реакции, како и реакциите што не се сериозни;
- 2) сериозни и неочекувани, несакани реакции на лек (дури и ако не се од сериозен карактер) што е во употреба повеќе од пет години или во случај на сомневање на овие реакции;
- 3) информации за зголемена инциденца на манифестација на очекуваната реакција, клинички значајни интеракции, злоупотреби на лек, предозирање, примена за време на бременост и доење, недостаток на ефикасност, како и информација за медицинска грешка.

Во случаите од став 1 точка 3) од овој член доволно е да постои само сомневање дека употребениот лек можеби предизвикал несакана реакција кај пациентот.

### Член 10

Во јавноста информација која се однесува на фармаковигиланцата на својот лек може да биде дадена од страна на носителот на одобрението по претходно добиено одобрение од Агенцијата.

Информациите за фармаковигиланцата од став 1 од овој член, треба да бидат објективни, односно да немаат пристрасен карактер (необјективен).

## Член 11

Несаканите реакции на лекот, односно сомневањето за несаканата реакција на лекот, од страна на здравствените установи и здравствените работници се пријавува со доставување на пријава за несакани реакции на лекови, на образец што е составен дел на овој правилник.

## Член 12

Пријавата за несакани реакции на лекови содржи податоци за:

- 1) пациентот (иницијали, возраст и пол) и несаканата реакција (датум на почеток на реакцијата, опис на клиничката манифестација, исход и евентуалното лекување, поврзаност помеѓу несаканата реакција и суспектниот лек);
- 2) суспектниот лек (заштитено име и меѓународно незаштитено име, фармацевтска форма, јачина, поединечна и дневна доза, начин/и на употреба, индикација за употреба, датум на терапијата од/до, времетраење на терапијата) и текот на несаканата реакција при прекин и/или повтрона употреба на суспектниот лек;
- 3) истовремена употреба на друг/и лек/ови со датум на почеток на употребата и историја на пациентот;
- 4) производителот на суспектниот лек (име и држава, број на серија) и подносителот на пријавата (датум на пријавување, извор и тип на пријава, име и презиме, контакт телефон, занимање).

## Член 13

Податоците за лицето кое ја поднело пријавата за несакана реакција на лек, и податоците за пациентот, согласно закон се сметаат како класифицирана информација.

# IV. НАЧИН НА ОРГАНИЗАЦИЈА НА СИСТЕМОТ НА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА НА ЛЕКОВИТЕ

## Член 14

Системот за собирање на нови податоци за безбедноста на лекот, оценување на несаканите реакции и настани, информирање за интеракциите и злоупотребата на лековите и предлагање на соодветни мерки што треба да се превземат во периодот на важност на одобрието за ставање на лек во промет или во текот на спроведување на клиничкото испитување на лекот се врши од страна на Националниот центар за фармаковигиланца, кој согласно закон го воспоставува и одржува системот на фармаковигиланца.

## Член 15

Националниот центар за фармаковигиланца во вршење на работите од член 14 на овој правилник ги спроведува следните активности:

- 1) собира, обработува и проценува податоци за несаканите реакции на лековите и несаканите настани поврзани со употребата на лековите во текот на клиничкото испитување или во прометот на лекот, односно во постмаркетиншкото интервенциско клиничко испитување на лекот,
- 2) обработува и проценува периодични извештаи за безбедноста на лековите, што ги добива од носителот на одобрието за ставање на лек во промет;

- 3) собира, обработува и проценува податоци од постмаркетинското неинтервенциско клиничко испитување на лекот (фармако-епидемиолошко испитување), што ги добива од носителот на одобрението за ставање на лек во промет;
- 4) го известува носителот на одобрението за ставање на лек во промет за сериозните несакани реакции на лекот и тоа веднаш, а најдоцна 15 дена од датумот на приемот на овие информации;
- 5) ја известува Агенцијата и здравствените работници за сериозните несакани реакции на лекот и за значајните промени во безбедноста на лекот и тоа веднаш, а најдоцна 15 дена од датумот на прием на овие информации;
- 6) ги поттикнува здравствените работници да ги пријавуваат несаканите настани и несаканите реакции на лековите, односно сомневањето за нив;
- 7) одржува база на податоци од информациите собрани во системот на фармаковигиланца што се достапни на јавноста и на надлежните органи во земјата и во странство;
- 8) разменува информации собрани во системот на фармаковигиланца со надлежните органи за фармаковигиланца во други земји.

Од страна на Националниот центар до Агенцијата се доставува извештај за пријавените несакани реакции на лековите на секои три месеци и годишен извештај за пријавените несакани реакции на лековите.

## Член 16

Врз основа на собраните податоци за несаканите реакции на лековите во текот на клиничките испитувања на лекот, од страна на Националниот центар за фармаковигиланца можат да се предложат следните мерки:

- 1) изменување во протоколот на клиничко испитување на лекот;
- 2) спроведување на контрола врз клиничкото испитување на лекот;
- 3) прекинување на клиничкото испитување на лекот.

## Член 17

Од страна на носителот на одобрението за ставање на лек во промет, согласно закон за спроведување на системот на фармаковигиланца се определува лице одговорно за фармаковигиланца кое:

- 1) го организира и одржува системот на собирање, обработка, проценка и чување на податоците за сите несакани настани или реакции на лек пријавени до производителот на лекот, до носителот на одобрението без оглед на географското потекло на изворот на податоците;
- 2) предлага до Националниот центар за фармаковигиланца мерки што треба да се спроведат од безбедносни причини, обезбедува целосни и навремени одговори и потребни информации, заради проценка на безбедноста на лекот и ризикот по здравјето при неговата употреба;
- 3) го известува Националниот центар за фармаковигиланца за сите сериозни несакани реакции на лекот, односно сомневање за несакани реакции што се случиле на територија на Република Македонија;
- 4) го известува Националниот центар за фармаковигиланца за сите сериозни несакани реакции на лек, односно сомневање за несакани реакции, што се пријавени надвор од територијата на Република Македонија;
- 5) ги пријавува согласно точките 3) и 4) од овој член сите сериозни несакани реакции на лекот за време на постмаркетинското неинтервенциско клиничко испитување (фармакоепидемиолошко испитување);
- 6) го известува Националниот центар за фармаковигиланца за сите злоупотреби и неконтролирано земање на лек што имаат влијание на проценката на односот ризик/корист;
- 7) го доставува периодичниот извештај за безбедноста на лекот до Националниот центар за фармаковигиланца во кој се наведени сите останати несакани реакции за кои постои сомневање дека се поврзани со употребата на лекот;
- 8) подготвува извештај до Националниот центар за фармаковигиланца за работите од точка 1 до точка 7 од овој член согласно со закон и со овој правилник;
- 9) обезбедува дополнителни информации на барање на Агенцијата што се неопходни за проценка на безбедноста на лекот и ризикот по здравјето што треба да бидат дадени во целост и навремено, заедно со информациите за количината на продадените и пропишаните лекови на кои се однесува информацијата.

## Член 18

Од страна на лицето одговорно за фармаковигиланца при првото обновување на одобрието за ставање на лек во промет, до Агенцијата се доставуваат поединечните PSUR-ови (шестмесечни, едногодишни и тригодишни).

При секое наредно обновување на одобрието за ставање на лекот во промет поединечните PSUR-ови треба да опфаќаат период од пет години, со кумулативни податоци што се однесуваат на периодот од денот на добивањето на одобрието или на периодот од денот на последното обновување на одобрието за ставање на лекот во промет (Summary Bridging Report), најдоцна 60 дена од денот на истекот на периодот за кој се однесува.

## Член 19

PSUR-от содржи насловна страна, краток преглед, содржина (индекс), делови од 1 до 10 и прилози.

Насловната страна содржи:

- 1) заштитено име на лекот;
- 2) назив и адреса на производителот на лекот и на носителот на одобрието за ставање на лекот во промет, како и одделот на производителот со лицето одговорно за изработка на периодичниот извештај;
- 3) временскиот период што е опфатен со периодичниот извештај;
- 4) меѓународен ден на раѓање (држава на IBDs и датум);
- 5) датум на изработка.

Краткиот преглед содржи:

- 1) ажуриран податок за статусот на регистрацијата на лекот во светот,
- 2) обем на изложеност на пациентот на лекот;
- 3) податоци за бројот на пријави за несакани реакции на лекот;
- 4) краток приказ на најзначајните наоди,
- 5) заклучоци.

Деловите од 1 до 10 содржат:

- 1) вовед со основните податоци за лекот (покрај другите податоци, во краткиот преглед за лекот треба да се наведат датумот и бројот на важечкото одобрение за ставање во промет, односно обновеното одобрение, за секоја фармацевтска форма, јачина и пакување на лекот;
- 2) список на земји во кои лекот има добиено одобрение за ставање во промет, односно во кои е одбиено барањето за добивање одобрение за ставање во промет: се наведува датумот на првото одобрение кое е издадено поединечно во секоја од земјите во кои е поднесено барањето за добивање на одобрение, како и датумот на последното обновување на одобрието, дадените обврски на носителот на одобрието (пр: ограничувања во поглед на индикациите за лекот), одбиените барања за добивање одобрение или повлечените барања, како и заштитено име на лекот и одобрените индикации на лекот;
- 3) ажуриран преглед на мерките што се превземени во однос на безбедноста на лекот од страна на надлежниот орган или од носителот на одобрието (се наведува датумот и причините поради кои се превземени мерките, како што се: забрана за постмаркетиншко интервенциско клиничко испитување на лекот, одбивање на барањето за добивање на одобрието или повлекување на одобрието за ставање на лекот во промет, ограничување во дистрибуцијата на лекот, односно повлекување на лекот од промет, промени во дозирањето, индикациите, популацијата на која и е наменет лекот, или во формулацијата, како и други итни мерки на безбедност);
- 4) промени во основниот референтен документ за безбедноста на лекот, што е даден од страна на производителот за периодот на кој се однесува претходниот PSUR (се наведуваат сите промени во основниот документ на производителот на лекот или во збирниот извештај за особините на лекот што се однесуваат на информациите за безбедноста на лекот, на неговите контраиндикации, мерките на претпазливост и предупредување, несаканите реакции или интеракциите кои се веќе внесени во основниот документ во периодот за кој е припремен периодичниот извештај, при што ревидираните документи се користат како референца за наредниот периодичен извештај);
- 5) обем на изложеност на пациентот на лекот (се наведува проценетиот број на пациенти кои биле на терапија со тој лек во период на кој се однесува PSUR-от, како во земјата така и надвор од неа, или други мерки на изложеност на пациентот на лекот со податок на применетиот метод, како што е на пр: број на пациенти кои го примиле лекот во текот на

еден ден, број на единици на дозирање - таблети, капсули и друго, број на дефинирани дневни дози, број на рецепти, односно налози и број на продадени пакувања на лекот);

б) преглед на поединечни случаи (во описот на случајот, терминот за несакани реакции треба да е во согласност со стандардната терминологија на Светската здравствена организација - WHO-ART, односно со медицинскиот речник за регулаторни активности - MedDRA, со задолжително наведување на терминот што е употребен во иницијалната пријава, со тоа што за комплексот симптоми кои се наведени на пријавата може да се предложи и користи соодветна дијагноза според медицинската класификација на болести - МКБ-10);

≠ список на случаи (овој список треба да ги опфати сите случаи на сериозни несакани реакции на лекот, што се пријавени спонтано или се од постмаркетиншките испитувања или се пријавени од страна на надлежниот орган, или се опишани во литературата, како и неочекуваните реакции што немаат сериозен карактер а се пријавени спонтано или се опишани во литературата), со наведување на следните податоци:

а) референтен број на пријави;

б) земја во која е евидентиран случајот;

в) извор на податокот;

г) возраст и пол на пациентот;

д) дневна доза, режим на дозирање и начин на примена на суспектниот лек;

ѓ) датум на почеток и прекин на реакцијата или најдобра проценка за времето на манифестација на реакцијата од моментот на започнување на терапијата со лекот, или доцнење на реакцијата од моментот на прекилот на употребата на лекот;

е) времетраење на терапијата;

ж) опис на несаканата реакција;

з) исход од несаканата реакција (пр: непознат, опоравување, задржување на пациентот во болница или продолжување на престојот во болница, трајни последици, вродени аномалии, состојба ризична по животот, смрт),

с) значајни коментари: проценка на причинско-последичната поврзаност на лекот и реакцијата, истовремена употреба на лекови, индикации за примена на суспектниот лек со останати лекови, доколку се достапни резултати од прекилот и повторната употреба на лекот;

≠ краток табеларен преглед на несаканите реакции (овој табеларен преглед треба да се приложи кон секој список на случаи, со тоа што сериозните несакани реакции треба да се прикажат во посебна табела. Во краткиот табеларен преглед се наведува бројот на несаканите реакции што се манифестирале со идентификациониот број на пријавата, а несаканите реакции се прикажуваат според органскиот систем каде што се манифестирале и според изворот на податоци - базата на податоци на Светска здравствена организација, базата на спонтано пријавени несакани реакции до Националниот центар за фармаковигиланца, односно спонтано пријавени несакани реакции до носителот на одобрението, или да се регистрирани во клиничко испитување, фармако-епидемиолошка студија или како случај опишан во литературата);

≠ анализа на поединечните случаи (подразбира краток коментар на носителот на одобрението во врска со податоците наведени за секој поединечен случај, како и анализа на сите сериозни и неочекувани несакани реакции во поглед на нивната природа, механизам на настанување на реакцијата, клиничкото значење и зачестеноста на пријавувањата;

7) преглед на испитувања (се наведуваат јасно добиените резултати, односно новите анализи на резултатите од сите завршени претклинички, клинички, епидемиолошки испитувања, значајни за безбедноста на лекот, како и сите студии што се во тек или се планирани да се спроведат заради испитување на безбедноста на лекот, со основни податоци за сите наведени испитувања и нивната цел, како и резултатите од испитувањата што се објавени во литературата);

8) други информации за секоја медицински значајна пријава за недостаток на ефикасност на лекот наменет за превенција или терапија на некое тешко заболување кое го загрозува животот, нови и значајни информации, дополнително собрани што се однесуваат на случаи или реакција опфатена со претходниот периодичен извештај како што се значајни дополнителни податоци за истиот случај или нови случаи со исти несакани реакции и друго;

9) проценка на вкупната безбедност на лекот (подразбира збир на анализи на сите доставени податоци со посебно истакнување на сите нови информации што се однесуваат на промената на карактерот на очекуваната несакана реакција или нејзината сериозност, исходот од реакцијата, пациентите кај кои реакцијата е манифестирана, зголемената зачестеност на очекуваната реакција, неочекувани несакани реакции, интеракции, предозирање, погрешна употреба, злоупотреба, примена во тек на бременост и доене, примена кај деца, стари лица и лица со оштетување на органите, како и ефекти од долготрајната примена);

10) заклучок (во него е потребно да се наведат информациите за безбедноста на лекот што го



менуваат досегашното кумулативно искуство со лекот, како и специфичните мерки што треба да се превземат, со образложение на истите).

Кон PSUR-от од страна на одговорното лице за фармаковигиланца се доставува и последната верзија на основниот референтен документ за безбедноста на лекот од производителот на лекот (збирен извештај за особините на лекот, упатство за пациентот).

## **Член 20**

По приемот на пријава за сериозна несакана реакција на лек што може да има сериозни последици по здравјето на луѓето, од страна на носителот на одобрението веднаш се доставува до Агенцијата предлог за итни мерки на безбедност.

Ако Агенцијата не одговори во текот на 24 часа од денот на приемот од страна на носителот на одобрението се воведуваат итните мерки на безбедност согласно со прописите со кои е уредено добивањето на одобрението за ставање на лек во промет.

Итните мерки на безбедност од став 1 од овој член се превземаат од страна на Агенцијата, односно носителот на одобрението кога постои промена во односот корист/ризик и за кои се потребни значајни промени во статусот на лекот, а се однесуваат на:

- 1) повлекување на лекот од промет;
- 2) промена во збирниот извештај за особините на лекот, и тоа воведување на контраиндикации, предупредувања или мерки на претпазливост, намалување на препорачаната доза, стеснување на индикационото подрачје и
- 3) известување на здравствените работници и пациентите за новооткриениот ризик при употребата на лекот, и тоа без одложување.

## **Член 21**

Овој правилник влегува во сила осмиот ден од денот на објавувањето во "Службен весник на Република Македонија".