**Regulamentul privind efectuarea activitaţilor de farmacovigilenţă**

**Capitolul I**

**Dispoziţii generale**

1. Regulamentul privind efectuarea activităţilor de farmacovigilenţă (în continuare – Regulament) este elaborat în temeiul Legii nr.1409-XIII din 17 decembrie 1997 cu privire la medicamente, Legii nr.1456-XII din 25 mai 1993 cu privire la activitatea farmaceutică, Ordinului MS Nr. 739 din 23.07.2012 cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman şi introducerea modificărilor postautorizare, Ordinului MS cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice în Republica Moldova Nr.20 din 2006, Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, Regulamentului (UE) nr. 1235/2010 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 decembrie 2010 privind modificarea, în ceea ce privește farmacovigilența medicamentelor de uz uman, Regulamentului de punere în aplicare (UE) NR. 520/2012 al comisie din 19 iunie 2012 privind efectuarea activităților de farmacovigilență prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, şi în scopul asigurării eficacităţii, calităţii şi siguranţei medicamentelor permise pe piaţa farmaceutică.
2. Prezentul Regulament stabileşte cerinţele de bază faţă de activităţile de farmacovigilenţă care acoperă întregul ciclu al gestionării medicamentelor de uz uman în ceea ce priveşte siguranţa.
3. În cadrul Agenţiei Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale (în continuare – Agenţia) se organizează şi funcţionează un sistem de farmacovigilenţă pentru îndeplinirea sarcinilor referitoare la farmacovigilenţă şi pentru participarea la activităţile de farmacovigilenţă. Acest sistem se utilizează pentru colectarea informaţiilor referitoare la riscurile medicamentelor în ceea ce priveşte pacienţii sau sănătatea publică. Aceste informaţii trebuie să se refere în special la reacţiile adverse apărute la om, ca urmare a utilizării medicamentului.
4. Coordonarea şi desfăşurarea activităţilor sistemului de farmacovigilenţă se realizează prin structura de specialitate din cadrul Agenţiei - Secţia farmacovigilenţă şi utilizare raţională a medicamentelor (în continuare – SFVURM).
5. SFVURM, prin sistemul de farmacovigilenţă, efectuează o evaluare a tuturor informaţiilor, ia în considerare opţiunile existente pentru reducerea la minimum şi prevenirea riscului, şi adoptă măsuri de reglementare cu privire la autorizaţia de punere pe piaţă, după caz*.*
6. Informaţia despre reacţiile adverse, lipsa eficacităţii și orice alte probleme asociate cu utilizarea medicamentelor, este recepţionată de către SFVURM de la:
7. medicii şi farmaciştii tuturor instituţiilor medico-sanitare, indiferent de forma de proprietate;
8. producătorii de medicamente / deţinătorii certificatului de înregistrare (autorizare) sau reprezentanţii lor oficiali;
9. reprezentanţii organizaţiilor internaţionale (OMS - Organizaţia Mondială a Sănătăţii, UMC, CE - Comunitatea Europeană,EMA, FDA) etc.;
10. sursele informaţionale medicale şi publicaţiile ştiinţifice;
11. organizaţiile obşteşti, care reprezintă interesele consumatorilor de medicamente şi a cetăţenilor la general;
12. pacienţi.

**Capitolul II**

**Definiţii**

1. În sensul prezentului Regulament, se aplică următoarele definițiile și termini:

*Sistemul de farmacovigilenţă - s*istemul utilizat de către stat și deținătorii certificatelor de înregistrare, în vederea îndeplinirii atribuţiilor şi responsabilităţilor sale în domeniul farmacovigilenţei şi menit să monitorizeze siguranţa medicamentelor autorizate şi să depisteze modificările apărute în raportul risc-beneficiu specific acestora.

*Comunicare spontană* **-** comunicări despre toate tipurile de reacții adverse apărute la utilizarea în practică a remediilor medicamentoase.

*Reacţie adversă -u*n răspuns nociv şi nedorit, determinat de un medicament. Reacţia adversă poate să apară și în condiţiile de utilizare a medicamentului în afara termenilor autorizaţiei de punere pe piaţă, cum este utilizarea „off-label”(în afara indicaţiilor ştiinţifice autorizate), supradozajul, utilizarea greşită, abuzul şi erorile de medicaţie.

*Reacţie adversă gravă -r*eacţie adversă care cauzează moartea, pune în pericol viaţa, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap ori o incapacitate durabilă sau importantă, provoacă anomalii/malformaţii congenitale ori de importanță medicală .

*Reacţie adversă non gravă-o*rice reacţie adversă care nu corespunde criteriilor definite pentru o reacţie adversă gravă.

*Criterii de cauzalitate* - criteriile de cauzalitate a efectelor adverse, conform terminologiei școlii franceze de farmacovigilenţă, care sunt recomandate de OMS şi se clasifică reacţiile adverse medicamentoase în 6 tipuri: reacţie adversă sigură, probabilă, posibilă, improbabilă, condiţionată/neclasificată, neevaluabilă/neclasificabilă.

*Reacţie adversă sigură -* eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) care apare după administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic şi care nu poate fi explicat prin boli asociate sau prin terapii concomitente. La întreruperea administrării tabloul clinic regresează. Evenimentul trebuie să fie bine definit farmacologic sau fenomenologic, folosind, dacă este nevoie, readministrarea (la readministrare reacţia adversă apare din nou).

*Reacţie adversă probabilă -* eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) care apare după administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic şi care este improbabil provocat de alte afecţiuni sau alţi factori (terapii concomitente), regresează după intreruperea administrării. Readministrarea nu este necesară.

*Reacţie adversă posibilă -* eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente), posibil legat de administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic, dar care poate fi explicat şi prin maladii asociate sau prin alţi factori (alte tratamente concomitente, factori chimici etc.). Informaţiile despre răspunsul clinic la intreruperea administrării pot să lipsească sau să fie neclare.

*Reacţie adversă improbabilă -* eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente), care apare într-o relaţie temporală neclară faţă de administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic şi care poate fi explicat şi prin maladii asociate sau prin alţi factori (alte tratamente concomitente, factori chimici etc.)

*Reacţie adversă condiţionată/neclasificată -* un eveniment clinic, cuprinzînd şi modificări paraclinice, raportat ca fiind efect advers, dar pentru care sunt esenţiale mai multe date în vederea evaluării corecte sau informaţiile sunt încă examinate.

*Reacţie adversă neevaluabilă/neclasificabilă -* Un raport sugerînd o reacţie adversă, dar care nu poate fi judecat deoarece informaţiile sunt insuficiente sau contradictorii şi nu pot fi suplimentate sau verificate.

*Reacţie adversă prevăzută -* reacţie adversă, caracterul şi gradul de expresie al căreia corespunde informaţiilor din Rezumatul caracteristicilor produsului (pentru preparatele autorizate).

*Reacţie adversă neaşteptată -* reacţie adversă a cărei natură, severitate sau evoluţie nu corespunde informaţiilor din Rezumatul caracteristicilor produsului.

*Reacţii de interacţiune medicamentoasă* - reacţii, care apar ca urmare a administrării mai multor preparate medicamentoase şi sunt cauzate de interacţiunile lor farmacodinamice şi/sau farmacocinetice.

*Inofensivitatea (siguranţa) remediilor medicamentoase* - lipsa reacţiilor adverse grave şi neprevăzute în cadrul studiilor clinice sau la utilizarea terapeutică a remediilor medicamentoase, ce corespund criteriului beneficiu/risc.

*Studii clinice suplimentare* - studii lansate cu scop de a depista sau de a confirma careva acţiuni periculoase ale produsului farmaceutic la utilizarea lui în practica medicală, care ar putea prezenta risc pentru sănătatea pacienţilor.

*Certificat de înregistrare (autorizare)* - document care permite utilizarea, importul şi vînzarea medicamentului pe teritoriului Republicii Moldova

*Abuz de medicamente - u*tilizare permanentã sau sporadicã, intenţionat excesivã, a medicamentelor, însoţitã de efecte nocive la nivel fizic sau psihic.

*Activitate de reducere la minimum a riscului - i*ntervenţie la nivelul sãnãtãţii publice în scopul prevenirii sau reducerii probabilitãţii de apariţie a unei reacţii adverse asociată cu expunerea la un medicament sau în vederea reducerii gravităţii acesteia în caz de apariţie.

*Comunicare directă către profesioniştii din domeniul sănătăţii (CDPDS) - i*ntervenţie la nivel de comunicare prin care deţinătorul certificatului de înregistrare pentru un medicament sau autoritatea competentă, transmite direct către fiecare profesionist din domeniul sănătăţii informaţii importante privind necesitatea întreprinderii anumitor acţiuni sau a adaptării propriei practici profesionale în raport cu un anumit medicament.

CDPDS nu constituie răspunsuri la întrebări transmise de profesioniştii din domeniul sănătăţii.

*Deținătorul certificatului de înregistrare -i*nventatorul, producătorul sau altă persoană juridică împuternicită de aceştia, responsabil pentru eficacitatea, calitatea şi siguranţa medicamentului.

*Utilizator* - o persoanã care nu este profesionist în domeniul sãnãtãţii, precum pacient, avocat, prieten sau rudã/pãrinte/copil al unui pacient, în scopul raportãrii de cazuri de reacţii adverse suspectate.

*Criterii minime de raportare - î*n scopul raportării cazurilor de reacţii adverse suspectate, elementele minime pentru constituirea unui caz sunt: existenţa unui raportor identificabil, a unui pacient identificabil, a unei reacţii adverse şi a unui medicament suspectat.

*Data europeană de referinţă -î*n cazul medicamentelor care conţin aceeaşi substanţă activă sau aceeaşi combinaţie de substanţe active, data primei autorizaţii de punere pe piaţă în UE a unui medicament care conţine substanţa activă respectivă sau combinaţia respectivă de substanţe active; în cazul în care nu se poate stabili data respectivă, cea mai veche dintre datele cunoscute de autorizare pentru punerea pe piaţă a unui medicament care conţine substanţa activă respectivă sau combinaţia respectivă de substanţe active.

*Data internaţională de începere a dezvoltării medicamentului - DIIDM (Development International Birth Date – DIBD)* - data primei autorizări (sau aprobări) a desfăşurării unui studiu clinic intervenţional într-o ţară, indiferent care ar fi aceasta.

*Data internaţională de naştere (a unui medicament) - DIN (International Birth Date – IBD)* - data primei autorizaţii de punere pe piaţă pentru un medicament în orice ţară din lume.

*Denumirea medicamentului - d*enumire atribuită unui medicament care poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună ori cu o denumire comună sau ştiinţifică, însoţită de marca sau de numele deţinătorului certificatului de înregistrare.

*Denumirea comună este denumirea comună internaţională (DCI)* recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) (World Health Organization - WHO) sau, în lipsa acesteia, numele comun uzual.

*Dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă - DSSF (Pharmacovigilance system master file – PSMF) -* descriere detaliată a sistemului de farmacovigilenţă utilizat de deţinătorul certificatului de înregistrare în legătură cu unul sau mai multe medicamente autorizate.

*Eveniment advers (EA) -* orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament şi care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament. În consecinţă, un eveniment advers poate consta din orice semn nefavorabil şi nedorit (de exemplu, o constatare anormală de laborator), simptom sau boală, asociate temporal cu utilizarea unui medicament, considerate a se afla în legătură cu medicamentul sau nu.

*Expunere profesională la un medicament - î*n scopul raportării cazurilor de reacţii adverse suspectate, expunerea la un medicament de uz uman ca urmare a desfăşurării activităţii într-o anumită ocupaţie cu caracter profesional sau neprofesional.

*Farmacovigilenţa -* știinţa şi activităţile desfăşurate referitoare la depistarea, evaluarea, înţelegerea şi prevenirea apariţiei de efecte adverse sau a oricăror alte probleme privind medicamentele.

*Farmacovigilenţa în domeniul vaccinurilor -* ştiinţa şi activităţile desfăşurate referitoare la depistarea, evaluarea, înţelegerea şi comunicarea apariţiei evenimentelor adverse post-imunizare.

*Informaţii de referinţă privind siguranţa -* în rapoartele periodice de evaluare risc-beneficiu a medicamentelor, totalitatea informaţiei relevante de siguranţă cuprinsă în informaţia de referinţă a medicamentului (de exemplu, Documentul companiei cu informaţii esenţiale) elaborată de deţinătorul certificatului de înregistrare şi a cărei listare acesta o solicită în toate ţările în care se comercializează medicamentul, cu excepţia cazului în care autoritatea competentă locală solicită o anumită modificare.

*Începerea colectării datelor* - înseamnă data începând de la care informațiile privind primul studiu sunt înregistrate pentru prima dată în setul de date al studiului sau, în caz de utilizare secundară a datelor, data la care începe extragerea datelor;

*Încheierea colectării datelor* - înseamnă data la care setul de date analitice este complet disponibil pentru prima oară.

*Plan de management al riscului (PMR) -* descriere detaliată a sistemului de management al riscului.

*Sistem de management al riscului -* set de activităţi de farmacovigilenţă şi intervenţii menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să reducă la minimum riscurile în legătură cu un medicament, inclusiv evaluarea eficienţei acestor activităţi şi intervenţii

*Problemă de siguranţă -* risc important identificat, risc important potenţial sau informaţie absentă.

*Profesionist din domeniul sănătăţii -* în scopul raportării reacţiilor adverse suspectate, profesioniştii din domeniul sănătăţii se definesc ca persoane cu calificare în domeniul medical, precum medici, farmacişti, asistenţi medicali şi medici legişti .

*Raport individual al cazului privind siguranţa - RICS (Individual case safety report – ICSR); sinonim: Raport de reacţie adversă (la medicament) -* formatul şi conţinutul raportării uneia sau mai multor reacţii adverse suspectate la un medicament, apărute la un singur pacient şi la un anumit moment.

*Raport periodic actualizat referitor la siguranţă (RPAS) -* formatul şi conţinutul analizei raportului beneficiu-risc al unui medicament, în vederea depunerii de către deţinătorul certificatului de înregistrare la anumite momente de timp bine definite în cursul etapei post-autorizare.

*Raport risc- beneficiu - e*valuare a efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului, comparativ cu riscurile, definite ca fiind orice risc pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică, legat de calitatea, siguranţa ori eficacitatea medicamentului.

**Capitolul III**

**Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru executarea activităților de farmacovigilență**

**Secțiunea 1. Sistemul de control al calității**

1. Deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția înființează și utilizează un sistem de control al calității care este adecvat și eficace pentru executarea activităților lor de farmacovigilență.
2. Sistemul de control al calității cuprinde structura organizatorică, responsabilitățile, procedurile, procesele și resursele, gestionarea adecvată a resurselor, gestionarea conformității și gestionarea înregistrărilor.
3. Sistemul de control al calității se bazează pe toate activitățile următoare:
4. planificarea calității: instituirea unor structuri și planificarea de procese integrate și coerente;
5. aderența la calitate: îndeplinirea de sarcini și responsabilități în conformitate cu cerințele în materie de calitate;
6. controlul și asigurarea calității: monitorizarea și evaluarea eficienței modului în care structurile și procesele au fost instituite și a eficienței proceselor care sunt în curs de a fi efectuate;
7. îmbunătățiri în materie de calitate: corectarea și îmbunătățirea structurilor și proceselor, atunci când este necesar.
8. Toate elementele, cerințele și dispozițiile adoptate pentru sistemul de control al calității trebuie să aibă la bază o documentație sistematică și ordonată sub formă de politici și proceduri scrise, precum planurile în materie de calitate, manualele referitoare la calitate și evidențele privind calitatea.
9. Toate persoanele implicate în procedurile și procesele sistemelor de control al calității instituite de Agenție pentru executarea activităților de farmacovigilență sunt responsabile de buna funcționare a sistemelor respective de control al calității și pun în aplicare o abordare sistematică privind calitatea și privind punerea în aplicare și întreținerea sistemului de control al calității.

**Secțiunea 2. Indicatori de performanță**

1. Deținătorii certificatului de înregistrare, Agenția pot utiliza indicatori de performanță pentru a monitoriza în permanență desfășurarea corespunzătoare a activităților de farmacovigilență.
2. Agenția poate publica o listă de indicatori de performanță.

**Capitolul IV**

**Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru efectuarea activităților de farmacovigilență de către deținătorii certificatului de înregistrare**

**Secțiunea 1. Gestionarea resurselor umane**

1. Deținătorii certificatului de înregistrare dispun de suficient personal competent, calificat și instruit corespunzător pentru executarea activităților de farmacovigilență. Deținătorii certificatului de înregistrare se asigură că persoana locală de contact responsabilă de farmacovigilența, care trebuie să locuiască și să activeze pe teritoriul RM, a dobândit cunoștințe teoretice și practice adecvate pentru exercitarea de activități de farmacovigilență.
2. Sarcinile personalului de conducere și de supraveghere, inclusiv persoanele locale de contact responsabile de farmacovigilență, sunt detaliate în fișa postului.
3. Tot personalul implicat în exercitarea activităților de farmacovigilență beneficiază de cursuri de formare inițială și continuă, în ceea ce privește rolul și responsabilitățile lor. Deținătorii certificatului de înregistrare păstrează evidențele și planurile de formare pentru documentarea, întreținerea și dezvoltarea competențelor personalului și le pune la dispoziție pentru audit sau inspecție.
4. Deținătorii certificatului de înregistrare furnizează instrucțiuni adecvate privind procesele care trebuie utilizate în caz de urgență, inclusiv în ceea ce privește continuitatea activității.

**Secțiunea 2. Managementul conformității**

1. 1) Se pun în aplicare proceduri și procese specifice sistemului de control al calității pentru a asigura următoarele:
2. efectuarea de către Deținătorii certificatului de înregistrare a monitorizării continue a datelor privind farmacovigilența, examinării opțiunilor de reducere la minim a riscurilor și prevenire și adoptarea de către acesta a măsurilor adecvate;
3. evaluarea științifică de către Deținătorii certificatului de înregistrare a tuturor informațiilor referitoare la riscurile prezentate de medicamente.
4. transmiterea de date precise și verificabile privind reacțiile adverse grave și reacțiile adverse non-grave către baza de date VigiFlow*;*
5. calitatea, integritatea și exhaustivitatea informațiilor transmise privind riscurile prezentate de medicamente, inclusiv procedeele de evitare a transmiterii duble și de validare a semnalelor
6. comunicarea eficientă între Deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția, inclusiv comunicarea privind noile riscuri sau modificarea unor riscuri, dosarul standard al sistemului de farmacovigilență, sistemele de gestionare a riscurilor, măsurile de reducere la minim a riscurilor, rapoartele periodice actualizate privind siguranța, acțiunile corective și preventive și studiile postautorizare;
7. comunicarea corespunzătoare de către Deținătorii certificatului de înregistrare a informațiilor relevante în materie de siguranță către personalul medico-sanitar și pacienți.
8. În cazul în care un deținător a certificatului de înregistrare subcontractează unele dintre sarcinile sale în materie de farmacovigilență, acesta păstrează responsabilitatea de a se asigura că se aplică un sistem eficient de control al calității cu privire la sarcinile respective.

**Secțiunea 3. Gestionarea evidențelor și păstrarea datelor**

1. Deținătorii certificatului de înregistrare pe piață înregistrează toate informațiile referitoare la farmacovigilență și se asigură că acestea sunt gestionate și stocate astfel încât să permită raportarea exactă, interpretarea și verificarea informațiilor. Deținătorii certificatului de înregistrare instituie un sistem de evidență a tuturor documentelor utilizate pentru activități de farmacovigilență care să asigure posibilitatea recuperării acestor documente, precum și trasabilitatea măsurilor luate pentru a investiga preocupările în materie de siguranță, a termenelor pentru aceste investigații și a deciziilor în materie de probleme de siguranță, inclusiv data la care acestea au survenit și procesul decizional. Deținătorii certificatului de înregistrare instituie mecanisme care să permită trasabilitatea și monitorizarea ulterioară a rapoartelor privind reacțiile adverse.
2. Deținătorii certificatului de înregistrare iau măsurile necesare pentru ca elementele dosarului standard al sistemului de farmacovigilență să fie păstrate timp de cel puțin cinci ani după ce sistemul descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență a fost eliminat în mod oficial de către deținătorii certificatului de înregistrare. Datele în materie de farmacovigilență și documentele referitoare la medicamentele individuale autorizate se păstrează atâta timp cât este autorizat medicamentul și timp de cel puțin 10 ani după ce autorizația de punere pe piață a acestuia a încetat să mai existe.

**Secțiunea 4. Audit**

1. Auditurile sistemului de asigurare a calității bazate pe identificarea riscurilor trebuie să fie efectuate la intervale regulate pentru a se garanta că sistemul de asigurare a calității respectă cerințele prevăzute pentru astfel de sisteme și pentru a determina eficiența acestuia. Auditurile respective sunt efectuate de către persoane fizice care nu au o implicare directă sau responsabilitate pentru aspectele sau procesele care sunt auditate.
2. Atunci când este necesar, se aplică o acțiune corectivă (acțiuni corective), inclusiv un audit de monitorizare ulterioară a deficiențelor. Pentru fiecare audit și fiecare audit de monitorizare se redactează un raport privind rezultatele auditului. Raportul de audit este transmis managerului responsabil în domeniul aspectelor auditate. Datele și rezultatele auditurilor și ale auditurilor de monitorizare sunt documentate.

**Capitolul V**

**Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru efectuarea activităților de farmacovigilență de către Agenţie**

**Secțiunea 1. Gestionarea resurselor umane**

1. Agenția dispune de suficient personal competent, calificat și instruit corespunzător pentru executarea activităților de farmacovigilență.
2. Structurile organizatorice și distribuția sarcinilor și responsabilităților sunt clare și, în măsura în care este necesar, accesibile.
3. Toți membrii personalului implicați în exercitarea activităților de farmacovigilență beneficiază de formare inițială și continuă. Agenția păstrează evidențele și planurile de formare pentru documentarea, întreținerea și dezvoltarea competențelor personalului și le pun la dispoziție pentru audit.
4. Agenția furnizează personalului lor instrucțiuni adecvate privind procedeele care trebuie utilizate în caz de urgență, inclusiv privind continuitatea activității.

**Secțiunea 2. Managementul conformității**

1. Agenția stabileşte proceduri și procese specifice în vederea atingerii tuturor obiectivelor de mai jos:

a) asigurarea evaluării calității, inclusiv a exhaustivității, datelor transmise privind farmacovigilența;

b) asigurarea evaluării datelor privind farmacovigilența și prelucrarea acestora;

c) asigurarea independenței în exercitarea activităților de farmacovigilență;

d)asigurarea comunicării eficiente între diferite *autorități internaționale competente* și Agenție, precum și cu pacienții, cadrele medicale, deținătorii certificatului de înregistrare și publicul larg;

1. În afară de procedurile menționate la alineatul (1), Agenţia trebuie să dispună de proceduri de colectare și înregistrare a tuturor reacțiilor adverse suspectate pe teritoriul RM.
2. Agenția stabilește proceduri pentru monitorizarea literaturii de specialitate.

**Secțiunea 3. Gestionarea evidențelor și păstrarea datelor**

1. Agenția înregistrează toate informațiile referitoare la farmacovigilență și se asigură că acestea sunt gestionate și stocate astfel încât să permită raportarea exactă, interpretarea și verificarea informațiilor. Aceasta instituie un sistem de evidență a tuturor documentelor utilizate pentru activități de farmacovigilență care să asigure posibilitatea recuperării acestor documente, precum și trasabilitatea măsurilor luate pentru a investiga preocupările în materie de siguranță, a deciziilor în materie de probleme de siguranță, inclusiv data la care acestea au survenit și procesul decizional.
2. Agenția ia măsurile necesare pentru ca documentele esențiale care descriu sistemul ei de farmacovigilență să fie păstrate timp de cel puțin cinci ani după ce sistemul a fost eliminat în mod oficial. Datele privind farmacovigilența și documentele referitoare la medicamentele individuale autorizate se păstrează atât timp cât medicamentul este autorizat și timp de cel puțin 10 ani după data de expirare a autorizației de punere pe piață.

**Secțiunea 4. Audit**

1. Auditurile sistemului de control al calității bazate pe identificarea riscurilor sunt efectuate la intervale regulate, în conformitate cu o metodologie documentata, pentru a se garanta că sistemul de control al calității respectă cerințele prevăzute și pentru a asigura eficiența acestuia.
2. Atunci când este necesar, se aplică acțiuni corective, inclusiv un audit de monitorizare ulterioară a aspectelor deficitare. Raportul de audit este transmis managerului responsabil în domeniul aspectelor auditate. Datele și rezultatele auditurilor și ale auditurilor de monitorizare sunt documentate.

**Capitolul VI**

**Cerințe minime pentru monitorizarea datelor existente în bazele de date**

**Secțiunea 1. Cerințe generale**

1. Agenția cooperează cu alte autorităţi naţionale în scopul monitorizării datelor din baza de date VigiLyze.
2. Agenția asigură monitorizarea continuă a bazei de date VigiFlow ( baza de date și rețeaua informatică națională a reacțiilor adverse) cu o frecvență care trebuie să fie proporțională cu riscurile identificate, cu riscurile potențiale și cu nevoia de informații suplimentare.
3. Agenţia este responsabilă pentru monitorizarea datelor provenite de pe teritoriul RM.

**Capitolul VII**

**Utilizarea terminologiei, formatelor și standardelor**

**Secțiunea 1. Utilizarea unei terminologii convenite la nivel internațional**

1. Pentru clasificarea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele, deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția aplică terminologia din Anexa nr.1 la prezentul Regulament:
2. Deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția monitorizează utilizarea terminologiei menționate in Anexa nr.1 la prezentul Regulament.

**Secțiunea 2. Utilizarea unor formate și standarde convenite la nivel internațional**

1. Pentru descrierea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele, deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția aplică formatele și standardele menționate in Anexa nr.2 la prezentul Regulament.

**Capitolul VIII**

**Transmiterea rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate**

**Secțiunea 1. Rapoartele de siguranță individuale**

1. Rapoartele de siguranță individuale sunt utilizate pentru raportarea către Vigiflow (baza de date și rețeaua informatică națională a reacţiilor adverse) a reacțiilor adverse suspectate la un medicament care apar la un singur pacient, într-un anumit moment.

**Secțiunea 2. Conținutul rapoartelor de siguranță individuale**

1. Deținătorii certificatului de înregistrare se asigură că rapoartele de siguranță individuale sunt cât mai complete posibil și comunică în mod precis și fiabil actualizările rapoartelor respective către baza de date VigiFlow.
2. În cazul raportării accelerate, rapoartele de siguranță individuale includ cel puțin un raportor identificabil, un pacient identificabil, o reacție adversă suspectată și medicamentul (medicamentele) în cauză.
3. Deținătorii certificatului de înregistrare înregistrează detaliile necesare pentru obținerea informațiilor privind monitorizarea ulterioară a rapoartelor de siguranță individuale. Informațiile privind monitorizarea rapoartelor sunt documentate în mod corespunzător.
4. La raportarea reacțiilor adverse suspectate, deținătorii certificatului de înregistrare furnizează toate informațiile disponibile cu privire la fiecare caz individual.

**Secțiunea 3. Formatul transmiterii electronice a reacțiilor adverse suspectate**

1. Deținătorii certificatului de înregistrare utilizează pentru transmiterea electronică a reacțiilor adverse suspectate formatele furnizate la Anexa nr.2 la prezentul Regulament, precum și terminologia prevăzută la Anexa nr.1 la prezentul Regulament.

**Capitolul IX**

**Atribuţiile Agenției în sistemul de farmacovigilență**

1. Agenţia adoptă toate măsurile necesare pentru a încuraja pacienții, medicii, farmaciștii și alte cadre medicale să raporteze reacțiile adverse suspectate către Agenţie sau către deținătorii certificatului de înregistrare; în acest context pot fi implicate organizațiile consumatorilor, organizațiile pacienților și organizațiile cadrelor medicale, după caz;
2. Agenţia facilitează raportarea de către pacienți prin punerea la dispoziție a unor formate de raportare alternative, pe lîngă formatele pe Internet;
3. Agenţia ia toate măsurile necesare pentru a obține date precise și verificabile pentru evaluarea rapoartelor privind cazurile de reacții adverse suspectate;
4. Agenţia se asigură că publicul beneficiază la timp de informațiile de interes referitoare la aspectele de farmacovigilență, în ceea ce privește utilizarea unui medicament, prin intermediul publicării pe portalurile web și prin alte mijloace de informare publică, după caz;
5. Agenţia se asigură, prin metode de colectare a informațiilor și, după caz, prin monitorizarea rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate, că s-au luat toate măsurile necesare pentru a identifica în mod clar toate produsele medicamentoase, distribuite sau comercializate pe teritoriul Moldovei și care fac obiectul unui raport privind reacțiile adverse suspectate, acordînd atenția corespunzătoare denumirii comerciale a medicamentului și numarului lotului/seria;
6. Agenţia adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că unui deținator al certificatului de înregistrare care nu îndeplinește obligațiile prevăzute de prezentul Regulament i se aplică sancțiuni efective și proporționale.
7. Agenţia, pentru a stabili veridicitatea datelor, are dreptul de a solicita și de a primi copii ale documentelor fişelor medicale, indiferent de forma lor de proprietate.
8. In cazul depistării reacţiilor adverse neprevăzute, SFVURM informează Comisia Medicamentului şi Ministerul Sănătăţii despre acestea, în vederea suspendării sau retragerii autorizaţiei preparatului pînă la primirea rezultatelor studiului clinic suplimentar şi evaluării specializate în scopul aprecierii siguranţei produsului farmaceutic.
9. După aprecierea specializată a informaţiei despre reacţiile adverse ale medicamentelor şi altor produse farmaceutice, SFVURM poate inainta Comisiei Medicamentului propuneri în vederea impunerii unor restricţii de utilizare a preparatului şi anume: modificarea indicaţiilor şi contraindicaţiilor incluse în instrucţiunile pentru utilizarea preparatului medicamentos. SFVURM anunţă producătorii de medicamente/deţinătorii certificatelor de înregistrare (sau reprezentanţilor oficiali) despre modificările propuse.

**Capitolul X**

**Implimentarea sistemului de farmacovigilență de către instituţiile medicale, indiferent de forma de proprietate**

1. Medicii, farmaciștii și alte instituţii medicale, indiferent de forma de proprietate, au obligaţia de a raporta reacţiile adverse şi a se informa cu privire la rapoartele de farmacovigilenţă.
2. Medicii şi lucrătorii medicali ai instituţiilor medicale, indiferent de forma de proprietate, specialiştii farmaciilor indiferent de subordonare și forme de proprietate sunt obligaţi să raporteze orice reacţii adverse ale medicamentelor sau altor produse farmaceutice sau lipsa eficacităţii medicamentului, sau orice alte probleme asociate cu medicamentele utilizate in ţară, fiind o informaţie veridică, către Agentie.
3. Şefii instituţiilor medicale indiferent de forma de proprietate, împuternicesc vicedirectorii pe partea medicală în organizarea, monitorizarea şi punerea în aplicare a activităţii de farmacovigilență, care la rândul său va fi persoana responsabilă de farmacovigilenţă sau va numi un farmacolog clinician sau farmacist clinician în această funcţie.
4. Persoanele responsabile de farmacovigilenţă din instituţiile medicale sunt împuternicite de şefii instituţiilor medicale să organizeze și să monitorizeze punerea în aplicare a activităţii de farmacovigilență, indiferent de subordonare și forme de proprietate, reclamanții, prin colectarea informaţiilor privind cazurile de RA sau lipsa eficacităţii medicamentelor sau orice alte probleme asociate cu medicamentele , cu raportarea periodică către Agenţie.
5. Medicii şi lucrătorii medicali ai instituţiilor medicale, indiferent de forma de proprietate, sunt obligaţi de a comunica reacţiile adverse ale medicamentelor şi altor produse farmaceutice, prin completarea Fişei – comunicare despre RA sau lipsa eficacităţii medicamentului (Anexa nr.3 la prezentul Regulament), în format electronic sau de hîrtie, prin intermediul canalelor de comunicare convenite:

1) Reacţiile adverse spontane grave şi/sau neaşteptate care au dus la deces sau care pun viaţa în pericol se vor remite către Agenţie timp de 24 ore de la debut;

2) Reacțiile adverse spontane non-grave sau lipsa eficacităţii aparute se vor remite către Agenţie timp de 15 zile de la aflarea informaţiei privind Reacția adversă.

1. Specialiştii farmaciilor indiferent de forma de proprietate sunt obligaţi de a comunica reacţiile adverse ale medicamentelor şi altor produse farmaceutice, completand Fişa-comunicare a reacţiilor adverse ale medicamentelor şi altor produse farmaceutice (Anexa nr.4 la prezentul Regulament), în format electronic sau de hîrtie.

**Capitolul XI**

**Implimentarea sistemului de farmacovigilenţă de către deținătorul certificatului de înregistrare**

**Secțiunea 1. Responsabilităţile deținătorului certificatului de înregistrare**

1. Producătorii de medicamente/deţinătorii certificatului de înregistrare (autorizare) sau reprezentanţii lor oficiali sunt obligaţi să supravegheze medicamentele noi pe parcursul primilor 5 ani de la autorizare şi să prezinte Agenţiei informaţii despre reacţiile adverse medicamentoase la propriile medicamente autorizate în Republica Moldova.
2. Deținătorul certificatului de înregistrare utilizează un sistem de farmacovigilență aprobat de Agenţie în vederea îndeplinirii sarcinilor sale referitoare la farmacovigilență.
3. Cu ajutorul sistemului de farmacovigilență, deținătorul certificatului de înregistrare efectuează o evaluare a tuturor informațiilor, ia în considerare opțiunile existente pentru minimizarea și prevenirea riscurilor și adoptă măsurile necesare, după caz. Deținătorul certificatului de înregistrare efectuează un audit periodic al sistemului său de farmacovigilență. Acesta consemnează constatările principale ale auditului în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și, pe baza constatărilor auditului, asigură elaborarea și aplicarea unui plan corespunzător de acțiuni corective. După ce acțiunile corective au fost aplicate pe deplin, consemnarea poate fi eliminată.

**Capitolul XII**

**Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență**

**Secțiunea 1. Structura dosarului standard al sistemului de farmacovigilență**

1. Informațiile din dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sunt precise și reflectă sistemul de farmacovigilență în vigoare.
2. Deținătorul certificatului de înregistrare poate, după caz, utiliza sisteme de farmacovigilență separate pentru diferite categorii de medicamente. Fiecare astfel de sistem se descrie întru-un dosar standard separat al sistemului de farmacovigilență. Toate medicamentele pentru care deținătorul certificatului de înregistrare a obținut certificat de înregistrare în conformitate cu reglementările în vigoare fac obiectul unui dosar standard al sistemului de farmacovigilență.

**Secțiunea 2. Conținutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență**

1. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență conține cel puțin următoarele elemente:
2. Informații referitoare la persoana locală de contact responsabilă cu farmacovigilența: responsabilitățile persoanei locale de contact pentru problemele în materie de farmacovigilență, inclusiv datele de contact ale acesteia;
3. O descriere a structurii organizatorice a deținătorului certificatului de înregistrare, inclusiv menționarea amplasamentului (amplasamentelor) unde se desfășoară următoarele activitățile de farmacovigilență: colectarea rapoartelor de siguranță individuale, evaluarea, înregistrarea cazurilor în baza de date privind siguranța, producerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, detectarea și analiza semnalelor, gestionarea planului de gestionare a riscurilor, gestionarea studiilor pre- și postautorizare și gestionarea variațiilor de siguranță ale termenilor de acordare a autorizațiilor de introducere pe piață;
4. O descriere a localizării, funcționalității și responsabilității operaționale a sistemelor informatice și bazelor de date folosite pentru a primi, agrega, înregistra și raporta informațiile privind siguranța și o evaluare a adecvării acestora la scop;
5. O descriere a gestionării și înregistrării datelor și a procesului utilizat pentru fiecare dintre următoarele activități de farmacovigilență:
6. monitorizarea continuă a raportului risc-beneficiu pentru medicamentul (medicamentele) în cauză, a rezultatului monitorizării respective și a procesului decizional pentru luarea măsurilor corespunzătoare;
7. b)operarea sistemului (sistemelor) de gestionare a riscurilor și de monitorizare a rezultatelor măsurilor de minimizare a riscurilor;
8. colectarea, evaluarea și transmiterea rapoartelor de siguranță individuale;
9. redactarea și transmiterea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța;
10. procedurile de comunicare a problemelor în materie de siguranță și a variațiilor de siguranță ale rezumatului caracteristicilor medicamentului și prospectului însoțitor către profesioniștii din domeniul sănătății și publicul general;
11. O descriere a sistemului de control al calității pentru executarea activităților de farmacovigilență, inclusiv a următoarelor elemente:
12. o descriere a gestionării resurselor umane, care conține următoarele elemente: o descriere a structurii organizatorice pentru efectuarea activităților de farmacovigilență, cu trimitere la locul în care se află informațiile privind gradul de calificare a personalului; o descriere sumară a conceptului de formare, inclusiv o trimitere la localizarea dosarelor de instruire; instrucțiuni pentru procesele critice;
13. o descriere a sistemului de evidență, inclusiv locul unde se află documentele utilizate pentru activitățile de farmacovigilență;
14. o descriere a sistemului de monitorizare a modului de funcționare a sistemului de farmacovigilență;
15. Dacă este cazul, o descriere a serviciilor și/sau activităților subcontractate de către deținătorul certificatului de înregistrare.

**Secțiunea 3. Conținutul anexei la dosarul standard al sistemului de farmacovigilență**

1. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență conține în anexă următoarele documente:
2. O listă a medicamentelor cuprinse în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență, inclusiv denumirea medicamentului, denumirea comună internațională (DCI) a substanței (substanțelor) active;
3. O listă cu reguli și proceduri scrise*;*
4. Lista subcontractanților*;*
5. O listă de sarcini care au fost delegate de către persoana locală de contact responsabilă cu farmacovigilența;
6. O listă a tuturor auditurilor programate și finalizate;
7. Dacă este cazul, o listă a indicatorilor de performanță;
8. Dacă este cazul, o listă a altor dosare standard ale sistemului de farmacovigilență deținute de către același deținător certificatului de înregistrare;
9. Un jurnal care să conțină informații cu referire la orice modificare a conținutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilență efectuat în ultimii 5 ani*.*

**Secțiunea 4. Întreținere**

1. Deținătorul certificatului de înregistrare actualizează dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și, în cazul în care este necesar, îl revizuiește pentru a ține seama de experiența acumulată și de progresele tehnice și științifice, precum și de modificările legislaţiei .
2. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și anexa fac obiectul unor controale și indică numărul versiunii și data la care au fost revizuite ultima dată de către deținătorul certificatului de înregistrare.
3. Orice abatere de la procedurile de farmacovigilență, impactul, precum și gestionarea acesteia sunt înscrise în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență până la momentul în care abaterea este soluționată.
4. Deținătorul certificatului de înregistrare notifică imediat Agenției orice modificare a amplasamentului în care se află dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sau orice modificare a informațiilor de contact și a numelui persoanei locale de contact responsabile cu farmacovigilența.

**Secțiunea 5. Formatul documentelor conținute de dosarul standard al sistemului de farmacovigilență**

1. Documentele conținute de dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sunt complete și lizibile. Dacă este cazul, informațiile pot fi furnizate sub formă de grafice sau diagrame flux. Toate documentele sunt indexate și arhivate în așa fel încât să se asigure recuperarea lor exactă și rapidă pe întreg parcursul perioadei de păstrare a evidențelor.
2. Informațiile și documentele din dosarul standard al sistemului de farmacovigilență pot fi prezentate în module în conformitate cu sistemul definit în detaliu în orientările privind bunele practici de farmacovigilență.
3. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență poate fi păstrat în format electronic, cu condiția ca mijloacele media utilizate pentru stocare să rămână lizibile în timp și ca un exemplar tipărit și prezentat într-un mod ușor de consultat să poată fi pus la dispoziție pentru audit și inspecții.
4. Deținătorul certificatului de înregistrare înregistrează în jurnal orice modificare a conținutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilență efectuată în ultimii cinci ani, cu excepția informațiilor menționate la punctul 68 subpct.1) literele (b)-(e) și la punctul 69. Deținătorul certificatului de înregistrare menționează în jurnal data, persoana responsabilă pentru modificare și, după caz, motivul modificării.

**Secțiunea 6. Subcontractare**

1. Deținătorul certificatului de înregistrare poate subcontracta către terți anumite activități ale sistemului de farmacovigilență. Cu toate acestea, deținătorul certificatului de înregistrare poartă întreaga răspundere pentru exhaustivitatea și acuratețea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.
2. Deținătorul certificatului de înregistrare pe piață întocmește o listă a tuturor subcontractelor existente între acesta și părțile terțe menționate în pct. 78, specificând produsul (produsele) în cauză.

**Secțiunea 7. Disponibilitatea și amplasamentul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență**

1. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este păstrat la amplasamentul în care sunt îndeplinite principalele activități de farmacovigilență de către deținătorul certificatului de înregistrare, fie la amplasamentul în care își desfășoară activitatea persoana locală de contact responsabilă de farmacovigilență.
2. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este la dispoziție în permanență și imediat pentru inspecție la locul unde este păstrat. În cazul în care dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este păstrat în format electronic, este suficient ca, datele stocate în format electronic să fie disponibile în mod direct în amplasamentul în care este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență.
3. Agenţia își poate limita cererea la anumite module sau părți ale dosarului standard al sistemului de farmacovigilență, iar deținătorul certificatului de înregistrare suportă costurile de depunere a copiei dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.
4. Agenția poate solicita deținătorului certificatului de înregistrare să transmită la intervale regulate o copie a jurnalului.

**Capitolul XIII**

**Modalitatea de raportare de către deținătorii certificatelor de înregistrare a cazurilor de reacţii adverse ale medicamentelor sau altor produse farmaceutice utilizate în practica medicală.**

1. Deținătorii certificatelor de înregistrare sunt obligaţi să raporteze către Agenţie cazurile de RA.
2. Deținătorii certificatelor de înregistrare vor raporta AMDM prin intermediul canalelor de comunicare convenite cu privire la reacțiile adverse la medicament:
	1. În termen de 15 zile, în caz de reacții adverse grave;
	2. În termen de 90 de zile, în cazul altor reacții adverse (non-grave);
	3. În termen de 24 de ore, în cazul reacțiilor adverse care necesită măsuri urgente de siguranță.
3. Deținătorii certificatelor de înregistrarevor raporta către Agenție toate cazurile de RA în format CIOMS sau format XML;
4. Deținătorii certificatelor de înregistrare vor raporta lipsa eficacităţii medicamentelor de pe teritoriul RM.
5. Deținătorii certificatelor de înregistrare vor prezenta informaţia despre RA din afara ţării, grave neprevăzute, care au dus la deces sau au pus viața în pericol, în timp de 90 zile calendaristice de la primirea informaţiei, iar RA non-grave din afara țării vor fi raportate în Raportul Periodic Actualizat privind Siguranţa (RPAS).

**CAPITOLUL XIV**

**Planul de gestionare a riscurilor**

**Secțiunea 1. Conținutul planului de gestionare a riscurilor**

1. Planul de gestionare a riscurilor stabilit de deținătorul certificatelor de înregistrare conține următoarele elementele:
2. o identificare sau caracterizare a profilului de siguranță al medicamentului (medicamentelor) în cauză;
3. o indicație privind modul de caracterizare suplimentară a profilului de siguranță al medicamentului (medicamentelor) în cauză;
4. o documentare a măsurilor de prevenire sau reducere la minimum a riscurilor asociate medicamentului, inclusiv evaluarea eficienței acestor intervenții;
5. o documentare a obligațiilor postautorizare care au fost impuse ca o condiție a obținerii autorizației de punere pe piață.
6. Produsele care conțin aceeași substanță activă și aparțin aceluiași deținător al certificatului de înregistrare pot fi incluse, după caz, într-un singur plan de gestionare a riscurilor.
7. Dacă un plan de gestionare a riscurilor face trimitere la studii postautorizare, se indică dacă deținătorul certificatului de înregistrare inițiază, gestionează sau finanțează studiile respective, în mod voluntar sau ca urmare a obligațiilor impuse de Agenție. Toate obligațiile postautorizare sunt menționate în rezumatul planului de gestionare a riscurilor, împreună cu calendarul acestora.

**Secțiunea 2. Rezumatul planului de gestionare a riscurilor**

1. Rezumatul planului de gestionare a riscurilor trebuie pus la dispoziția publicului si include elemente-cheie ale planului de gestionare a riscurilor cu un accent special pe activitățile de reducere la minim a riscurilor și, în ceea ce privește specificația de siguranță a medicamentului în cauză, informațiile importante referitoare la riscurile potențiale și riscurile identificate, precum și informațiile lipsă.
2. În cazul în care un plan de gestionare a riscurilor se referă la mai multe medicamente, pentru fiecare medicament se furnizează un rezumat separat al planului de gestionare a riscurilor.

**Secțiunea 3. Actualizări ale planului de gestionare a riscurilor**

1. Atunci când deținătorul certificatului de înregistrare actualizează un plan de gestionare a riscurilor, acesta transmite planul actualizat de gestionare a riscurilor către Agenție. După ce s-a ajuns la un acord cu Agenția,deținătorul certificatului de înregistrare poate transmite doar modulele care au fost actualizate. După caz, deținătorul certificatului de înregistrare trimite agenției un rezumat actualizat al planului de gestionare a riscurilor.
2. Fiecare prezentare a planului de gestionare a riscurilor poartă un număr de versiune distinct și data.

**Secțiunea 4. Formatul planului de gestionare a riscurilor**

1. Planul de gestionare a riscurilor este realizat în formatul specificat în Anexa nr 5 la prezentul Regulament.

**CAPITOLUL XV**

**Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

**Secțiunea 1. Prevederile stipulate în rapoartelor periodice actualizate privind siguranța**

1. Un raport periodic de siguranţă aduce date la zi în legătură cu siguranţa unui produs în perioada post-autorizare. Deținătorul certificatului de înregistrare este obligat să trimită astfel de rapoarte Agenţiei la intervalele de timp stabilite, astfel încât să aducă informaţii succinte cu privire la medicament precum şi o evaluare a balanţei risc-beneficiu; pe baza raportului se stabileşte dacă sunt necesare investigaţii suplimentare sau modificări la nivelul autorizaţiei de punere pe piaţă sau a informaţiilor despre produs.
2. Frecvența cu care rapoartele periodice actualizate privind siguranța trebuie transmise este precizată în autorizația de punere pe piață. Datele de transmitere în conformitate cu frecvența precizată se calculează de la data autorizării. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța se transmit Agenției imediat, la cererea acesteia, sau în conformitate cu următoarele dispoziții:
3. o dată la șase luni în timpul primilor doi ani de la punerea primară pe piață a medicamentului
4. o dată pe an în următorii trei ani;
5. în continuare rapoartele se depun la intervale de cinci ani: la etapa autorizării repetate.
6. Agenția acceptă transmiterea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța conform frecvenței armonizate de transmitere, de la data de referință pentru UE.

**Secțiunea 2. Conținutul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța**

1. Raportul periodic actualizat privind siguranța se bazează pe toate datele disponibile și se axează pe noile informații apărute de la momentul în care au fost finalizate datele în raportul periodic actualizat precedent privind siguranța.
2. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța oferă o estimare exactă a populației expuse la medicament, inclusiv toate datele privind volumul de vânzări și volumul de rețete medicale. Această estimare a expunerii este însoțită de o analiză calitativă și cantitativă a utilizării efective, care indică, după caz, modul în care utilizarea efectivă diferă față de utilizarea indicată, pe baza tuturor datelor aflate la dispoziția deținătorului certificatului de înregistrare, inclusiv pe rezultatele studiilor observaționale sau a studiilor privind utilizarea medicamentelor.
3. Raportul periodic actualizat privind siguranța conține rezultatele evaluărilor eficienței activităților de reducere la minim a riscurilor relevante pentru evaluarea raportului risc-beneficiu.
4. Nu se solicită deținătorilor certificatului de înregistrare să includă în raportul periodic actualizat privind siguranța liste detaliate în mod sistematic privind cazurile individuale, nici descrieri ale cazurilor. Cu toate acestea, deținătorii certificatului de înregistrare includ în secțiunea relevantă a raportului periodic actualizat privind siguranța descrieri ale cazurilor, atunci când acestea fac parte integrantă din analiza științifică a unui semnal sau a unei preocupări privind siguranța.
5. Pe baza evaluării datelor cumulate referitoare la siguranță și a analizei raportului risc-beneficiu, deținătorul certificatului de înregistrare introduce în încheierea raportului periodic actualizat privind siguranța concluzii cu privire la necesitatea unor schimbări și/sau acțiuni, inclusiv implicațiile pentru rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului (produselor) pentru care se prezintă raportul periodic actualizat privind siguranța.

**Secțiunea 3. Formatul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța**

1. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța sunt prezentate în formatul prevăzut în Anexa nr.6 la prezentul Regulament.

**CAPITOLUL XVI**

**Studii postautorizare privind siguranța**

**Secțiunea 1. Domeniul de aplicare**

1. Prezentul capitol se aplică studiilor nonintervenționale postautorizare privind siguranța care sunt lansate, gestionate sau finanțate de către deținătorul certificatului de înregistrare în temeiul obligațiilor impuse de Agenţie.
2. Deținătorul certificatului de înregistrare transmite protocolul de studiu și raportul final privind studiul, o traducere în limba engleză a titlului și a rezumatului protocolului studiului, precum și o traducere în limba engleză a rezumatului raportului final privind studiul.
3. Deținătorul certificatului de înregistrare se asigură că toate informațiile din studiu sunt gestionate și stocate în așa fel încât să permită raportarea, interpretarea și verificarea precisă a informațiilor respective și că este protejată confidențialitatea evidențelor privind subiecții studiului. Deținătorul certificatului de înregistrare asigură că setul de date statistice și programele analitice utilizate pentru a genera datele incluse în raportul final privind studiul sunt păstrate în format electronic și sunt disponibile pentru audit și inspecții.

**Secțiunea 2. Formatul studiilor postautorizare privind siguranța**

1. Pentru studiile nonintervenționale postautorizare privind siguranța, protocoalele, rezumatele și rapoartele finale privind studiile sunt transmise în formatul prevăzut în Anexa nr. 7 la prezentul Regulament.

**CAPITOLUL XVII**

**Dispoziții finale**

**Secțiunea 1. Protecția datelor**

1. Prezentul regulament se aplică fără a se aduce atingere obligațiilor deținătorilor certificatului de înregistrare în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal sau obligațiilor care revin Agenției în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal.

*Anexa nr.1*

 *la Regulament*

**Terminologii convenite la nivel internațional pentru clasificarea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele**

1. Referințe acceptate:

* 1. Dicționarul medical pentru activitățile de reglementare (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA) realizat de Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH), tematica multidisciplinară M1;
	2. listele condițiilor standard publicate de Comisia Farmacopeii Europene;
	3. terminologia stabilită în standardul EN ISO 11615:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea medicamentelor” (ISO/FDIS 11615:2012);
	4. terminologia stabilită în standardul EN ISO 11616:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice” (ISO/FDIS 11616:2012);
	5. terminologia stabilită în standardul EN ISO 11238:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele” (ISO/FDIS 11238:2012);
	6. terminologia stabilită în standardul EN ISO 11239:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea formelor dozelor farmaceutice, a modului de prezentare și a căilor de administrare” (ISO/FDIS 11239:2012);
	7. terminologia stabilită în standardul EN ISO 11240:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură” (ISO/FDIS 11240:2012).

*Anexa nr.2*

*la Regulament*

**Formate și standarde convenite la nivel internațional pentru descrierea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele**

1. Referințe acceptate:

* 1. standardul ICH E2B(R2) „Menținerea orientării ICH privind gestionarea datelor în materie de siguranță clinică: elemente de date pentru transmiterea rapoartelor de siguranță individuale”;
	2. standardul ICH M2 „Specificare privind mesajul de transmitere electronică a rapoartelor de siguranță individuale”.
	3. standardul EN ISO 27953-2:2011 Informatică medicală. Rapoarte de siguranță individuale (ICSR) în farmacovigilență – Partea 2: Cerințe pentru raportarea privind produsele farmaceutice de uz uman – ICSR (ISO 27953-2:2011);
	4. standardul EN ISO 11615:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind medicamentele” (ISO/FDIS 11615:2012);
	5. standardul EN ISO 11616:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice” (ISO/FDIS 11616:2012);
	6. standardul EN ISO 11238:2012, Informatică medicală, „Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele” (ISO/FDIS 11238:2012);
	7. standardul EN ISO 11239:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind formele dozelor farmaceutice, modul de prezentare și căile de administrare” (ISO/FDIS 11239:2012);
	8. standardul EN ISO 11240:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură” (ISO/FDIS 11240:2012).

*Anexa nr. 3*

*la Regulament*

**C03.PS-01. F01 FIŞA-COMUNICARE DESPRE REACŢIILE ADVERSE /sau lipsa eficacităţii medicamentelor şi altor produse farmaceutice** (se va sublinia/bifa varianta răspunsului acceptat)

Confidenţialitatea datelor de identitate menţionate în acest formular va fi respectată !!!

|  |  |
| --- | --- |
|  **INFORMAŢIE DESPRE PACIENT**\*NP sau iniţialele:\*Data/luna/anul naşterii /Vârsta\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\* Sexul: 🞏 M 🞏 F \*Masa corporală(kg): \_\_\_\_\_\_ Înălţimea \_\_\_\_\_\_ \*Alergie (de indicat la ce): 🞏 Da 🞏 Nu\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Diagnosticul:Tratament: 🞏 ambulator 🞏 staţionar 🞏 automedicaţie№ cartelei de ambulator sau fişei de observaţie \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \***Reacţia adversă a determinat:**🞎 decesul pacientului, de indicat (ora/data/luna/anul) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_🞎 punerea în pericol a vieţii pacientului🞎 spitalizare sau prelungirea spitalizării;🞎 handicap/incapacitate importantă sau durabilă🞎 anomalie de dezvoltare/malformaţie congenitală🞎 vindecare fără sechele (urmări);🞎 stare fara dinamică 🞎 nu se ştie🞎 alte, de indicat \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| 🞎 **Lipsa eficacităţii medicamentului dat (LE)** |
| \* **DESCRIEREA REACŢIEI/LOR ADVERSE (RA)):** | \*Data / ora iniţierii RA  \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_ : \_\_ |
| Data/ ora vindecării RA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_ : \_\_ |
| \*Durata: |
| \***PRODUSUL MEDICAMENTOS (PM), suspectat de producerea reacţiei adverse (RA)/ Lipsa eficacităţii medicamentului dat (LE)** |
| Denumirea comercială (DC) |  | Denunumirea comună internaţională (DCI) |  |
| Producătorul |  | Ţara |  | № seriei /data fabricării |  |
| Pentru ce a fost indicat PM (maladia sau procesul patologic) | Calea de administrare | Doza unică | Doza/zi (nictemerală) | Începutul administrării PMdata/luna/anul | Sfârşituladministrării PMdata/luna/anul | Data depistării RA | Doza, care a produs RA |
|  |  |  |  | / / |  / / |  / / |  |
| \* **ALTE MEDICAMENTE, administrate concomitent, inclusiv şi automedicaţia** 🞏 da 🞏 nu 🞏 automedicaţie |
| Denumirea comercială (DC) | Denunumirea comună internaţională (DCI) | Calea de administrare | Dozaunică | Doza/zi (nictemerală) | Începutul administrăridata/luna/anul | Întreruperea administrăriidata/luna/anul | Pentru ce a fost indicat PM (maladia sau procesul patologic) |
|  |  |  |  |  | / / | / / |  |
|  |  |  |  |  | / / | / / |  |
|  |  |  |  |  | / / | / / |  |
|  |  |  |  |  | / / | / / |  |
|  |  |  |  |  | / / | / / |  |
| \* **Măsurile întreprinse:*** Sistarea PM suspect
* Reducerea dozei PM suspect
* Sistarea medicamentelor administrate concomitent
* Terapia medicamentoasă pentru ameliorarea RA
* Terapia nemedicamentoasă (inclusiv intervenţie chirurgicală)
* Fără tratament
* Altele, de indicat \_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_   | Sistarea produsului medicamentos suspect a fost urmată de regresarea efectului advers? 🞏 da 🞏 nu 🞏 PM n-a fost sistat  |
| S-a determinat repetarea sau agravarea efectului advers la administrarea repetată a produsului medicamentos? 🞏 da 🞏 nu 🞏 PM nu s-a administrat repetat  |
| **Terapia medicamentoasă pentru ameliorarea RA** (dacă a fost necesară) |
|  **INFORMAŢIE ADÂUGĂTOARE RELEVANTĂ*** Antecedente relevante pentru cazul dat (alte maladii concomitente, stări alergice, alergie medicamentoasă în trecut, interacţiuni medicamentoase suspectate, afecţiuni renale sau hepatice, sarcină, lactaţie, regimuri alimentare speciale, deprinderi dăunătoare, expuneri la radiaţia ionizantă etc.) ;
* Pentru anomaliile de dezvoltare/malformaţii congenitale apărute în urma administrării produsului medicamentos suspect, de indicat toate medicamentele administrate în timpul sarcinii, de asemeni data ultimei menstruaţii, alte date relevante;
* Date suplimentare referitoare la efectul advers (examinări clinice, paraclinice, examinări radiologice, teste de laborator relevante (dacă este posibil) concentraţia medicamentului în sânge şi ţesuturi, în cazul decesului pacientului (cauza decesului, dacă decesul este legat de administrarea produsului medicamentos suspect a RA, datele autopsiei). Descrieţi modificările patologice, indicând în paranteze valorile normei.
* Date relevante pentru argumentarea lipsei eficacităţii produsului medicamentos suspect (când este cazul)
 |
| \***MEDICUL sau altă persoană care a înregistrat RA**\*NP:\*Specialitatea: \*Locul de muncă: \*Adresa instituţiei:\*\*Telefon: \*\*Fax: \*e-mail: \*Data îndeplinirii fişei: |
| **Expediaţi fişa-comunicare la adresa: Secţia farmacovigilenţă şi utilizare raţională a medicamentelor****2028 or. Chişinău, str. Korolenko 2/1, Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale.****Tel./Fax: 88-43-38; e-mail:** **farmacovigilenta@amed.md** |

Câmpurile marcate cu \* sunt obligatorii. În măsura în care aveţi disponibilitate vă rugăm să completaţi şi celelalte câmpuri deoarece sunt importante la rândul lor!

\*\* Completaţi cel puţin una dintre informaţiile de contact

*Anexa nr. 4*

*la Regulament*

**comunicare despre reacţiile adverse ale medicamentelor şi altor produse farmaceutice**

**Pacientul comunică**

Confidenţialitatea datelor de identitate menţionate în acest formular va fi respectată !!!

|  |
| --- |
|  **INFORMAŢIE DESPRE PERSOANA CARE A SUFERIT REACŢIA ADVERSĂ (RA)**\* Nume şi Prenume(NP) sau iniţialele: \* Data/luna/anul naşterii /Vârsta\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Sexul: 🞏 M 🞏 F \* Masa corporală(kg): \_\_\_\_\_\_ \* Înălţimea \_\_\_\_\_\_ Oraşul (Raionul) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Satul \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_\_\_\_\_ Obiceiuri: 🞏 Fumează 🞏 Consumă alcool Altele: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Prezenţa sarcinii 🞏\*Alergie (de indicat la ce): 🞏 Da \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ * Nu

Boli de care suferă persoana în cauză:  |
| \* **DESCRIEREA REACŢIEI ADVERSE (RA)** (simptomele RA, cum a/au apărut): | \*Data/ora apariţiei RA:\_\_\_/ \_\_\_/ \_\_\_ \_\_ :\_\_ | \***Selectaţi gravitatea reacţiei adverse:**🞏 Uşoară🞏 Neplăcută, dar nu a afectat activităţile fizice🞏 Gravă, încât să afecteze activităţile fizice🞏 Gravă, încât să consultaţi un medic🞏 A necesitat spitalizare🞏 A cauzat decesul |
| Data/ora vindecării RA:\_\_\_/ \_\_\_/ \_\_\_ \_\_ :\_\_ |
|  \* Durata: |
|  **MEDICAMENTUL (M), suspectat de producerea reacţiei adverse RA** |
|  \* Denumirea medicamentului suspectat |  |
|  Producătorul/Ţara/№ seriei/ data fabricării(dacă dispuneţi de informaţie) |  |
|  \* Doza/ Regimul de administrare (ex. 1comprimat de 100mg de 2ori pe zi) |  |
|  Pentru ce aţi folosit medicamentul(maladia sau stări patologice) |  |
|  Începutul administrării M(data/luna/anul) \_\_\_/ \_\_\_/ \_\_\_  | Sfârşitul administrării M(data/luna/anul) \_\_\_/ \_\_\_/ \_\_\_  | Durata administrării M (zile) |
| \*Medicamentul a mai fost utilizat anterior 🞏 nu 🞏 da (specificaţi daca au fost RA) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  |
| \***ALTE MEDICAMENTE, administrate concomitent** (în acelaşi timp)🞏 nu 🞏 da  |
| Dacă Da, vă rugăm să specificaţi care sunt aceste medicamente |  |
| \***Măsurile întreprinse pentru ameliorarea RA:**🞏 A fost întreruptă administrarea medicamentului suspect* A fost redusă doza medicamentului suspect
* A fost întreruptă administrarea medicamentelor administrate concomitent
* A primit tratamentul pentru simptomele RA (cu ce a fost tratat (dacă dispuneţi de informaţie))

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* Fără tratament
* Altele, de indicat \_\_\_\_\_\_\_\_\_
 | \*Cum se simte persoana în cauză la momentul completării fişei:🞏 Nu mai are simptomele descrise🞏 Mai are simptome, dar se simte mai bine🞏 Mai are simptome, starea nu s-a îmbunătăţit🞏 Starea s-a agravat🞏 Persoana a decedat |
| \* **Măsurile pentru ameliorarea RA au fost întreprinse de:**🞏 medic 🞏 asistent medical 🞏 farmacist 🞏 pacient 🞏 alţi \_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| \* **Persoana care completează formularul:*** Pacientul sau consumatorul preparatului medicamentos
* Ruda pacientului
* Medic
* Farmacist
* Asistent medical

Altă specificare \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | **A comunicat reacţia adversă:**NP:Adresa : \*\*Telefon: \*\*e-mail: \*Data îndeplinirii fişei:  |
| **Expediaţi fişa-comunicare la adresa: Secţia farmacovigilenţă şi utilizare raţională a medicamentelor****2028 or. Chişinău, str. Korolenko 2/1, Agenţia Medicamentului.****Tel./ Fax: 88-43-38; e-mail:** **farmacovigilenta@amed.md** |

Câmpurile marcate cu \* sunt obligatorii. În măsura în care aveţi disponibilitate vă rugăm să completaţi şi celelalte câmpuri deoarece sunt importante la rândul lor! \*\* Completaţi cel puţin una dintre informaţiile de contact

*Anexa nr. 5*

*la Regulament*

**Formatul planului de gestionare a riscurilor**

* + 1. Planul de gestionare a riscurilor constă în următoarele module:

Partea I: Prezentarea generală a medicamentului (medicamentelor)

Partea II: Specificație de siguranță

Modulul SI: Epidemiologia indicației (indicațiilor) și populația (populațiile) țintă

Modulul SII: Partea nonclinică a specificației de siguranță

Modulul SIII: Expunerea în cadrul unui studiu clinic

Modulul SIV: Populații care nu au făcut obiectul unor studii clinice

Modulul SV: Experiențe postautorizare

Modulul SVI: Cerințe UE suplimentare pentru specificația de siguranță

Modulul SVII: Riscuri identificate și riscuri potențiale

Modulul SVIII: Rezumatul preocupărilor în materie de siguranță

Partea III: Plan de farmacovigilență (inclusiv studii postautorizare privind siguranța

Partea IV: Planuri pentru studiile de eficacitate postautorizare

Partea V: Măsuri de reducere la minim a riscurilor (inclusiv evaluarea eficienței activităților de reducere la minim a riscurilor)

Partea VI: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor

Partea VII: AnexeRO

*Anexa nr.6*

*la Regulament*

**Formatul rapoartelor electronice periodice actualizate privind siguranța**

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța constau în următoarele module:

Partea I Pagină cu titlul și semnătura

Partea II Rezumat

Partea III Cuprins

1. Introducere

2. Stadiul de autorizare a comercializării la nivel mondial

3. Acțiunile întreprinse din motive de siguranță în intervalul care face obiectul raportării

4. Modificări ale informațiilor de referință în materie de siguranță

5. Expunerea estimată și modelele de utilizare

5.1. Expunerea cumulată a participanților în cadrul unor studii clinice

5.2. Expunerea cumulată și pe intervale a pacienților, conform experienței acumulate la introducerea pe piață

6. Datele din tabele de sinteză

6.1. Informații de referință

6.2. Tabele de sinteză cumulate pentru incidentele adverse grave care rezultă din studiile clinice efectuate

6.3. Tabele de sinteză cumulate pentru incidentele adverse grave din cadrul studiilor clinice efectuate

7. Sinteze ale constatărilor semnificative rezultate din studii clinice efectuate pe parcursul intervalului de raportare

7.1. Studii clinice finalizate

7.2. Studii clinice aflate în curs de desfășurare

7.3. Monitorizare pe termen lung

7.4. Alte utilizări terapeutice ale medicamentului

7.5. Noi date privind siguranța legate de terapii cu combinație fixă

8. Constatări din studii nonintervenționale

9. Informații din alte studii clinice și alte surse

10. Date nonclinice

11. Literatura de specialitate

12. Alte raportări periodice

13. Lipsa eficacității în studiile clinice controlate

14. Informații de ultimă oră

15. Vedere de ansamblu asupra semnalelor: noi, în curs sau încheiate

16. Evaluarea semnalelor și a riscurilor

16.1. Rezumatul preocupărilor privind siguranța

16.2. Evaluarea semnalelor

16.3. Evaluarea riscurilor și informațiilor noi

16.4. Caracterizarea riscurilor

16.5. Eficiența reducerii la minim a riscurilor (dacă este cazul)

17. Evaluarea beneficiilor

17.1. Informații importante de referință privind eficacitatea și eficiența

17.2. Informații recente privind eficacitatea și eficiența

17.3. Caracterizarea beneficiilor

18. Analiza integrată a raportului risc-beneficiu pentru indicațiile autorizate

18.1. Contextul raportului risc-beneficiu – necesitățile medicale și alternativele importante

18.2. Evaluarea analizei raportului risc-beneficiu

19. Concluzii și acțiuni

20. Anexele la rapoartele periodice actualizate privind siguranța

*Anexa nr.7*

*la Regulament*

**Protocoale, rezumate și rapoarte finale ale studiilor postautorizare privind siguranța**

1. Formatul protocolului de studiu

1. Titlul: titlu informativ incluzând un termen uzual care să indice proiectul studiului și medicamentul, substanța sau clasa de medicamente în cauză, și un subtitlu care să menționeze numărul de identificare a versiunii și data ultimei versiuni

2. Deținătorul certificatului de înregistrare

3. Părțile responsabile, inclusiv o listă a tuturor instituțiilor care au colaborat la studiu, precum și alte locuri relevante de desfășurare a studiului

4. Rezumatul: sinteza independentă a protocolului de studiu, cu următoarele subsecțiuni:

(a) titlul și subtitluri care să menționeze versiunea și data protocolului și numele și afilierea autorului principal

(b) justificare și context

(c) subiectul și obiectivele cercetării

(d) proiectul studiului

(e) populația

(f) variabile

(g) sursele de date

(h) dimensiunile studiului

(i) analiza datelor

(j) etape

5. Modificări și actualizări: orice modificare substanțială și actualizare a protocolului de studiu după începerea colectării datelor, inclusiv o justificare a modificării sau actualizării, data modificării și o trimitere la secțiunea din protocol în cazul în care a fost efectuată modificarea

6. Etape: tabelul cu datele planificate pentru următoarele etape:

(a) începerea colectării datelor

(b) încheierea colectării datelor

(c) raportul (rapoartele) intermediar(e) privind progresul studiului menționat(e) la articolul 107m alineatul (5) din Directiva 2001/83/CE

(d) raportul (rapoartele) intermediar(e) privind rezultatele studiului, dacă este cazul

(e) raportul final privind rezultatele studiului

7. Justificare și context: descrierea riscului (riscurilor) pentru siguranță, a profilului de siguranță sau a măsurilor de gestionare a riscurilor care au dus la impunerea obligativității studiului pentru autorizarea punerii pe piață

8. Subiectul și obiectivele cercetării în conformitate cu decizia autorității naționale competente care a impus obligativitatea studiului

9. Metode de cercetare: descrierea metodelor de cercetare, inclusiv:

(a) proiectul studiului

(b) cadrul: populația care face obiectul studiului, mai precis persoanele, locul, perioada de timp și criteriile de selecție, inclusiv justificarea pentru orice criterii de includere și excludere. Dacă se utilizează un eșantion dintr-o populație sursă, se furnizează o descriere a populației sursă și detalii privind metodele de selectare a eșantionului. Dacă proiectul studiului este o recenzie sistematică sau o meta-analiză, se explică criteriile de selecție și eligibilitate a studiilor

(c) variabile

(d) sursele de date: strategiile și sursele de date pentru a determina expunerile, efectele și toate celelalte variabile relevante pentru obiectivele studiului. În cazul în care studiul va utiliza o sursă de date existentă, cum ar fi înregistrările medicale electronice, se raportează orice informații referitoare la valabilitatea înregistrării și codificării datelor. În cazul în care se realizează o recenzie sistematică sau meta-analiză, se descriu strategia și procesele de căutare, precum și orice metode de confirmare a datelor de către cercetători;

(e) dimensiunile studiului: orice dimensiuni preconizate ale studiului, gradul de precizie dorită a estimatelor studiului și orice calcul de estimare a dimensiunii studiului care să permită cel puțin depistarea unui risc prestabilit cu o putere statistică de interpretare prestabilită;

(f) gestionarea datelor;

(g) analiza datelor;

(h) controlul calității;

(i) limitările metodelor de cercetare;

10. Protecția subiecților umani: măsurile de salvgardare în vederea respectării cerințelor naționale și ale UE pentru a garanta bunăstarea și drepturile participanților la studiile postautorizare nonintervenționale privind siguranța;

11. Gestionarea și raportarea incidentelor adverse/reacțiilor adverse și a altor incidente importante din punct de vedere medical care au avut loc pe parcursul realizării studiului

12. Planuri de diseminare și comunicare a rezultatelor studiului;

13. Referințe;

2. Formatul rezumatului raportului final privind studiul;

1. Titlul și subtitluri care să menționeze data rezumatului, precum și numele și afilierea autorului principal;

2. Cuvinte-cheie (cel mult cinci cuvinte-cheie care să indice principalele caracteristici ale studiului);

3. Justificare și context;

4. Subiectul și obiectivele cercetării;

5. Proiectul studiului;

6. Cadrul;

7. Subiecții și dimensiunile studiului, inclusiv persoanele care au abandonat studiul

8. Variabile și surse de date;

9. Rezultate;

10. Discuție (inclusiv, după caz, o evaluare a impactului avut de rezultatele studiului asupra raportului risc-beneficiu cu privire la medicamentul în cauză);

11. Deținătorul certificatului de înregistrare;

12. Numele și afilierea cercetătorilor principali;

3. Formatul raportului final privind studiul;

1. Titlul: titlul și un termen uzual care indică proiectul studiului; subtitluri care menționează data raportului final și numele și afilierea autorului principal;

2. Rezumatul: o sinteză independentă, conform mențiunii din secțiunea 2 din prezenta anexă

3. Deținătorul certificatului de înregistrare: numele și adresa deținătorului certificatului de înregistrare;

4. Cercetătorii: numele, titlurile, gradele, adresele și afilierile cercetătorului principal și ale tuturor cercetătorilor cooperanți, precum și lista tuturor instituțiilor primare care au colaborat la studiu și alte locuri relevante de desfășurare a studiului;

5. Etape: datele pentru următoarele etape:

(a) începerea colectării datelor (datele planificate și cele efective);

(b) încheierea colectării datelor (datele planificate și cele efective);

(c) rapoarte de activitate privind studiul;

(d) rapoarte intermediare privind rezultatele studiului, după caz;

(e) raportul final privind rezultatele studiului (data planificată și cea efectivă);

(f) orice altă etapă importantă aplicabilă studiului, inclusiv data înregistrării studiului în registrul electronic al studiului;

6. Justificare și context: descrierea preocupărilor în materie de siguranță care au condus la inițierea studiului și analiza datelor relevante publicate și nepublicate, evaluând informațiile pertinente și lacunele în materie de cunoștințe pe care studiul este menit să le compenseze

7. Subiectul de studiu și obiectivele

8. Modificări și actualizări ale protocolului: lista eventualelor modificări și actualizări substanțiale ale protocolului inițial de studiu după începerea colectării datelor, inclusiv o justificare pentru fiecare modificare sau actualizare

9. Metode de cercetare

9.1. Proiectul studiului: elementele esențiale ale proiectului studiului și motivul alegerii acestui proiect

9.2. Cadrul: cadrul, locurile de desfășurare și datele relevante pentru studiu, inclusiv perioadele de recrutare, monitorizarea și colectarea datelor. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, trebuie precizate caracteristicile studiilor folosite drept criterii de eligibilitate, inclusiv justificarea

9.3. Subiecții: toate populațiile sursă și criteriile de eligibilitate pentru subiecții studiului. Sursele și metodele de selectare a participanților se furnizează, inclusiv, dacă este cazul, metodele de evaluare a cazului, precum și numărul de persoane care au abandonat studiul și motivele pentru care au abandonat studiul

9.4. Variabile: toate rezultatele, expunerile, predictorii, factorii de confuzie potențiali și factorii de modificare a efectelor, inclusiv definițiile operaționale. Se furnizează, dacă este cazul, criterii de diagnostic

9.5. Sursele de date și măsurarea: pentru fiecare variabilă de interes, surse de date și detalii privind metodele de măsurare și de evaluare. În cazul în care studiul a utilizat o sursă de date existentă, cum ar fi înregistrările medicale electronice, se raportează orice informații referitoare la valabilitatea înregistrării și codificării datelor. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, descrierea tuturor surselor de informații, strategia de căutare, metodele de selectare a studiilor, metodele de extragere a datelor și orice procedeu utilizat de cercetători pentru obținerea sau confirmarea datelor

9.6. Erori sistematice

9.7. Dimensiunile studiului: dimensiunile studiului, considerentele care stau la baza unui calcul eventual al dimensiunilor studiului și orice metodă utilizată pentru atingerea dimensiunilor preconizate ale studiului

 9.8. Transformarea datelor: transformări, calcule sau operațiuni cu datele, inclusiv modul în care datele cantitative au fost tratate în analize și care au fost grupările alese, precum și motivele alegerii respective

9.9. Metodele statistice: descrierea următoarelor elemente:

(a) principalelor măsuri de sinteză

(b) tuturor metodelor statistice aplicate studiului

(c) oricăror metode utilizate pentru a examina subgrupele și interacțiunile

(d) modului în care au fost tratate datele lipsă

(e) oricăror analize de sensibilitate

(f) orice modificare a planului de analiză a datelor inclus în protocolul de studiu, cu justificarea modificării respective

9.10. Controlul calității: mecanismele destinate să asigure calitatea și integritatea datelor

10. Rezultate: cu următoarele subsecțiuni:

10.1. Participanți: numărul de subiecți ai studiului în fiecare etapă a acestuia. În caz de recenzie sistematică sau meta- analiză, numărul de studii analizate, evaluate din punct de vedere al eligibilității și incluse în recenzie, precum și motivele excluderii în fiecare etapă

10.2. Date descriptive: caracteristici ale participanților la studiu, informații privind expunerile și factorii de confuzie potențiali și numărul de participanți pentru care lipsesc date. În cazul de recenzie sistematică sau meta-analiză, caracteristicile fiecărui studiu din care au fost extrase date

10.3. Date privind efectele: numărul de subiecți ai studiului, pe categorii de efecte principale

10.4. Principalele rezultate: estimate neajustate și, dacă este cazul, estimate ajustate în funcție de factorii de confuzie și gradul lor de precizie. Dacă este relevant, estimările riscurilor relative sunt convertite în riscuri absolute, pentru o perioadă de timp semnificativă

10.5. Alte analize

10.6. Incidente și reacții adverse

11. Discuție

11.1. Rezultatele principale: principalele rezultate în raport cu obiectivele studiului, cercetările anterioare care vin în sprijinul sau contravin concluziilor studiului postautorizare finalizat și, dacă este cazul, impactul rezultatelor asupra raportului risc–beneficiu cu privire la medicamentul în cauză

11.2. Limitări: limitările studiului luând în considerare circumstanțele care este posibil să fi afectat calitatea sau integritatea datelor, limitări ale abordării studiului și metodele utilizate în vederea depășirii acestora, sursele de erori sistematice sau de imprecizie potențiale și validarea evenimentelor. Atât direcția, cât și de amploarea erorilor sistematice potențiale trebuie să fie comentate

11.3. Interpretare: interpretarea rezultatelor, ținând seama de obiective, limitări, multitudinea de analize, rezultatele studiilor similare și alte dovezi relevante

11.4. Potențialul de generalizare

12. Referințe