

# ALI SLEDIMO SPREMEMBAM V FARMAKOVIGILANČNI ZAKONODAJI?

## ARE WE UP TO DATE WITH CHANGES IN PHARMACOVIGILANCE LEGISLATION?

AVTOR / AUTHOR:

dr. Metka Plečnik<sup>1</sup>, mag. farm.  
Katja Z. Istenič<sup>2</sup>, univ. dipl. psih.

<sup>1</sup> Videla d. o. o., Litostrojska 44e, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Hočem več, Topniška 70, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
metka.plecnik@videla.si

## 1 UVOD

*Farmakovigilančna zakonodaja. Stalno nove spremembe. Zmeda. Frustracija. Panika. Kdo se sploh znajde v tej poplavi novih predpisov?*

Dnevno moramo biti na tekočem z novostmi. Potrebno je proučiti na stotine strani zakonodaje in smernic ter znati izluščiti, kaj je za nas sploh relevantno in kaj ne. Čeprav zahteve morda zelo dobro poznamo, to še ne pomeni, da bomo znali napisati tudi ustrezne postopke. Zlahka se zmotimo, kar lahko za nas pomeni preveč komplicirano in neobvladljivo vsakodnevno delo ali pa napake, ki jim lahko sledi tudi odpoklic zdravil s tržišča. Naše napake nas hitro vodijo v dodatne stroške in zaplete. Kljub splošni zmed in naši pogosti neizkušenosti na zakonodajnem področju mo-

## POVZETEK

Farmakovigilančna zakonodaja, ki je stopila v veljavo julija 2012, je dodobra pretresla farmacevtsko industrijo. Vplivala je na imetnike dovoljenja za promet z zdravilom, imetnike dovoljenja za promet na debelo, regulatorne organe, zdravstvene delavce in bolnike. Evropsko farmakovigilančno zakonodajo so objavili leta 2010, vendar je začela veljati dve leti kasneje. Pa tudi takrat se ni začela izvajati v celoti, ampak je za posamezne zahteve veljalo različno dolgo prehodno obdobje, v katerem so se zahteve v različni meri implementirale. Proces še vedno ni zaključen. Na nekaterih področjih nas še vedno čakajo spremembe, ki vplivajo na delo farmacevtskih podjetij, njihovih predstavništev in distributerjev.

## KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilanca, dobra farmakovigilančna praksa, sistem kakovosti, varnost zdravila, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

## ABSTRACT

Pharmacovigilance legislation, which came into effect in July 2012, was a big change for the pharmaceutical industry. It had implications for marketing authorization holders, wholesalers, competent authorities, health-care professionals, and patients. European pharmacovigilance legislation was issued in 2010 and came into effect two years later, but not for all activities. Some of the requirements have different transitional periods and different transitional implementation measures. This is still an ongoing process. We can still expect changes in some area, which will have implications on the work in pharmaceutical companies, their representatives, and wholesalers.

## KEY WORDS:

Pharmacovigilance, good pharmacovigilance practice, quality system, safety of medicinal product, marketing authorization holder

ramo oblikovati ustrezne postopke, ki nam dela dodatno ne zapletajo, temveč so nam resnično v pomoč.

*Kako se vsega tega naučiti? Kako spremembam slediti ter istočasno najti čas in energijo še za sprotno delo? Kaj nam pravzaprav prinaša farmakovigilančna zakonodaja?*

Po podatkih Evropske Agencije za zdravila (EMA) neželeni učinki vsako leto povzročijo smrt 197.000 bolnikov v Ev-



ropski uniji. Namen uvedbe spremenjene farmakovigilančne zakonodaje je bil zmanjšanje števila neželenih učinkov. Poleg tega farmakovigilančne aktivnosti varujejo zdravje bolnikov tudi s tem, da pravočasno obveščajo bolnike, zdravnike in javnost o informacijah, povezanih z varnostjo zdravil. Cilj naj bi dosegli z izboljšanim sistemom poročanja neželenih učinkov, s hitro in zanesljivo oceno varnosti zdravila, z učinkovitim reagiranjem regulatornih organov ob spremenjenem varnostnem profilu zdravila, z večjim vključevanjem bolnikov v poročanje varnostnih informacij, večji transparentnosti sistema in izboljšani komunikaciji med vsemi partnerji v farmakovigilančnem sistemu (1).

Evropska farmakovigilančna zakonodaja je začela veljati julija 2012 po objavi prvih smernic dobre farmakovigilančne prakse. Sedaj so izdani že vsi moduli dobre farmakovigilančne prakse, nekatere so že prvič revidirali.

V slovenskem prostoru farmakovigilančne zahteve predpisujeta Zakon o zdravilih in Pravidnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini. Oba se sklicujeta na evropsko zakonodajo in smernice o dobri praksi na področju farmakovigilance (GVP). Smernice so v modularni obliki objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila in jih nenehno posodablajo. Udeleženci v farmakovigilančnem sistemu morajo slediti tem spremembam in svoj farmakovigilančni sistem nenehno prilagajati. Navodil in informacij je veliko.

Farmakovigilančne smernice so obsežni dokumenti, ki dovolj natančno opisujejo zakonodajne zahteve. Na spletni strani EMA so na voljo tudi internetne predstavitve, izobraževanja, pregledi novosti ter vprašanja in odgovori po posameznih področjih.

Glavna težava farmakovigilančnih oddelkov je, kako na podlagi obilice zahtev in podatkov izdelati farmakovigilančni sistem, ki bo omogočal varno uporabo zdravil, zadostil spreminjajočim se regulatornim zahtevam in hkrati minimalno obremenjeval poslovni proces podjetja.

V nadaljevanju navajamo kratek povzetek farmakovigilančnih smernic in glavnih sprememb, ki nas čakajo. Implementacija zahtev v farmakovigilančni proces je odvisna od vrste podjetja in tipa zdravil in je zato za vsako podjetje drugačna.

kakovosti v farmakovigilanci, ki jim omogoča spremljanje informacij o varnosti zdravila in zaznavanje sprememb v razmerju med koristjo in tveganjem pri uporabi vsakega zdravila. V sistemu kakovosti so določene odgovornosti udeležencev, definirani so procesi in splošni postopki ter ravnanje v primeru odstopov. Vsi udeleženci morajo biti primerno izobraženi, vse aktivnosti ustrezno dokumentirane. Za implementacijo sistema kakovosti je odgovorno vodstvo podjetja. Ob spremembah je potrebno sistem kakovosti spremeniti ali dopolniti. Določene spremembe lahko načrtujemo in s tem tudi optimiziramo posodobitev sistema kakovosti (2, 3).

Kako nam sistem kakovost koristi? Omogoča nam enostavnejše uvajanje novo zaposlenih, nadomeščanje odsotnih sodelavcev ter preprečevanje napak. Če se odstopi kljub temu zgodijo, omogoča hitrejšo in boljše odpravljanje napak. S povečano transparentnostjo, definiranimi odgovornostmi in procesi ter zmanjševanjem odstopov dober sistem kakovosti podjetju občutno zmanjša stroške.

## MODUL II: GLAVNI DOSJE O SISTEMU FARMAKOVIGILANCE

Glavni dosje o sistemu farmakovigilance (PSMF, *Pharmacovigilance System Master File*) je od julija 2015 obvezen za vsa zdravila. Vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom torej sedaj že imajo PSMF, ki ga morajo na zahtevo agencij za zdravila v 7 dneh predložiti. Redno ga morajo posodabljati, podatki v njem morajo biti vedno veljavni. PSMF opisuje farmakovigilančni sistem imetnika dovoljenja za promet. Odgovorni osebi za farmakovigilanco omogoča pregled nad vsemi farmakovigilančnimi aktivnostmi, preverjanje skladnosti z regulatornimi zahtevami, planiranje nadzorov, pregled izvajanja korektivnih ukrepov in ključnih kazalcev kakovosti (4).

Od 1. februarja 2016 na agencije za zdravila ni več potrebno vlagati sprememb podatkov odgovorne osebe za farmakovigilanco ali lokacije PSMF kot spremembe tipa IA, ampak je dovolj, da te podatke spremenimo v podatkovni zbirki iz člena 57 Uredbe ES št. 726/2004 (5).

## MODUL III: FARMAKOVIGILANČNE INŠPEKCIJE

Evropske agencije za zdravila imajo izdelan inšpekcijski program za pregledovanje farmakovigilančnih sistemov. Poleg rednega programa, določenega na podlagi ocene tveganja, izvajajo tudi izredne inšpekcije (6). Inšpekcije so največkrat napovedane, možne pa so tudi nenapovedane inšpekcije. Inšpektorji pregledajo globalne aktivnosti in procese, ki se nanašajo na zdravila, registrirana v Evropski

# 2 SMERNICE DOBRE FARMAKOVIGILANČNE PRAKSE

## MODUL I: FARMAKOVIGILANČNI SISTEM IN SISTEM KAKOVOSTI

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom in imetniki dovoljenja za promet na debelo (distributerji) morajo imeti sistem

unii, ali zdravila, ki na dovoljenje za promet še čakajo. V primeru hujših ali ponavljajočih se kršitev imajo inšpektorji na voljo različne kazni, od izobraževanja in ponovne inšpekcije do prenehanja veljavnosti dovoljenja za promet ali odpoklica zdravila. Pri hudih kršitvah lahko inšpektorji določijo finančne kazni, ki so odvisne od prihodkov podjetja, lahko pa pride tudi do sodne obravnave odgovornih oseb (7).

## MODUL IV: FARMAKOVIGILANČNI NADZORI

Nadzori farmakovigilančnega sistema zagotavljajo skladnost sistema z regulatornimi zahtevami. Nadzor farmakovigilančnega sistema je sistematičen, neodvisen, dokumentiran proces, ki na podlagi dokumentacije, pregleda prostorov in izjav odgovornih oseb oceni skladnost farmakovigilančnega sistema z zahtevami. Nadzore je potrebno planirati glede na oceno tveganja, v plan nadzorov je potrebno vključiti vsa podjetja, ki opravljajo farmakovigilančne aktivnosti, tudi podružnice, pogodbene izvajalce in partnerje. Nadzornik mora biti ustrezno izobražen, neodvisen in objektiven, o rezultatih nadzora poroča vodstvu podjetja (8).

## MODUL V: SISTEMI ZA OBVLADOVANJE TVEGANJA

Ena najpomembnejših farmakovigilančnih aktivnosti je obvladovanje tveganja pri uporabi zdravila. Za vsako zdravilo je ob vlogi za registracijo zdravila potrebno predložiti plan obvladovanja tveganja (RMP, *Risk Management Plan*), ne glede na to, ali je to originalno ali generično zdravilo. Predložitev novega plana obvladovanja tveganja je potrebna tudi pri vlogi za spremembo zdravila, ki se nanaša na novo farmacevtsko obliko ali jakost zdravila, drugačno pot uporabe zdravila, spremenjen proizvodni proces biotehnološkega zdravila, pediatrično indikacijo ali drugo pomembno spremembo indikacije zdravila. Farmacevtska industrija se je zato že prilagodila zahtevi po večjem številu podrobnih načrtov za obvladovanje tveganja zdravil. Večino aktivnosti in odgovornosti v sistemu obvladovanja tveganja nosi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v povezavi z zdravstvenim sistemom, bolniki in regulatornimi organi. Tudi distributerji zdravil so vključeni v sistem obvladovanja tveganja zdravil (3).

Namen sistema obvladovanja tveganja za vsako zdravilo je spremljanje razmerja med koristjo in tveganjem pri uporabi zdravila. Zato je poleg podatkov o varnosti zdravila potrebno tudi zbiranje podatkov o njegovi učinkovitosti pri posebnih skupinah bolnikov (9).

## MODUL VI: POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili in njihovi predstavniki morajo imeti sistem, ki omogoča zbiranje in poročanje o neželenih učinkih zdravil v predpisanem časovnem intervalu. Sistem kakovosti mora zagotavljati, da so zbrane informacije popolne in točne ter da omogočajo znanstveno oceno poročil. Sistem kakovosti mora omogočati tudi pravočasno obdelavo in poročanje neželenih učinkov, povezanih s ponarejenimi zdravili ali slabo kakovostjo zdravil, in možnost odpoklica zaradi varnostnih razlogov.

Tudi distributerji morajo imeti glede na Zakon o zdravilih in Pravilnik o farmakovigilanci sistem kakovosti, ki omogoča poročanje o neželenih učinkih in ravnanje v primeru prejetih nujnih varnostnih informacij. Način poročanja je v tem primeru drugačen (3, 10).

Zahteve za poročanje o neželenih učinkih se v prehodnem obdobju spreminjajo. Farmakovigilančni oddelki morajo ves čas slediti spreminjajočim se zahtevam in ustrezno prilagajati svoje postopke. Po vpeljavi ISO-standardizacije identifikacije zdravil bo v veljavo stopilo tudi poročanje o neresnih neželenih učinkih zdravil v 90-dnevem roku in centralno poročanje le v podatkovno bazo EudraVigilance. Imetniki dovoljenja za promet se morajo na načrtovane spremembe pravočasno pripraviti (11, 12).

## MODUL VII: REDNA POSODOBLJENA POROČILA O VARNOSTI ZDRAVILA

Z novo zakonodajo se je sistem oddaje rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR, *Periodic Safety Update Report*) spremenil, saj je pogostost predložitve odvisna od seznama referenčnih datumov Evropske unije. Seznam se spreminja, zato mora farmakovigilančni oddelk redno spremljati nove objave. Regulatorni organi lahko zahtevajo tudi takojšnjo predložitev posodobljenega poročila o varnosti zdravila, zato morajo biti podatki za pripravo poročila vedno na voljo. Poleg pogostosti oddaje se spreminja tudi način oddaje poročil. Poročila bo potrebno oddajati elektronsko v centralno odlagališče, tako imenovani *PSUR Repository* (13).

## MODUL VIII: NEINTERVENCIJSKE ŠTUDIJE O VARNOSTI ZDRAVILA

Neintervencijske študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS, *Post-Authorization Safety Study*) so raziskave, s katerimi spremljamo varnostne informacije registriranih zdravil v skladu z njihovo odobreno uporabo. Imetnik dovoljenja za promet jih lahko izvaja na lastno pobudo ali pa na zahtevo regulatornih or-

ganov. O neželenih učinkih zdravila iz teh raziskav je potrebno poročati v skladu z navodili za poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil, upoštevajoč vsa prehodna in končna določila za poročanje (14).

## MODUL IX: VARNOSTNI SIGNALI

Modul IX uvaja proces zbiranja in ocenjevanja signalov. Imetnik dovoljenja za promet zbira varnostne signale za vsako zdravilo, jih ocenjuje in poroča regulatornim organom. Viri varnostnih signalov so poročila o neželenih učinkih zdravila, klinične raziskave, raziskave po pridobitvi dovoljenja za promet in drugi viri, dostopni imetniku dovoljenja za promet. Pregledati je potrebno podatke o kakovosti, predklinični in klinični uporabi zdravila ter farmakovigilančne in epidemiološke podatke. Procesu detekcije signalov sledijo njihova validacija, analiza, ocena, predlog varnostnega ukrepa in poročanje o novih ali spremenjenih tveganjih pri uporabi zdravila. Vse stopnje morajo biti ustrezno načrtovane in prilagojene posameznemu zdravilu. Imetniki dovoljenja za promet morajo regulatorne organe takoj obvestiti o domnevnih resnih neželenih učinkih zdravila, ki zahtevajo nujno ukrepanje zaradi možnega vpliva na javno zdravje (3, 15).

## MODUL X: DODATNO SPREMLJANJE VARNOSTI

Zdravila, ki so na seznamu zdravil za dodatno spremljanje varnosti (*Additional Monitoring List*), imajo na ovojnicini in navodilu za uporabo poln, črn, navzdol obrnjen trikotnik (?), ki označuje dodatno spremljanje varnosti zdravila. Navadno so to zdravila z novimi učinkovinami, biološka zdravila ali zdravila, za katera so regulatorni organi ugotovili, da je potrebno dodatno spremljanje njihove varnosti. Imetnik dovoljenja za promet mora spremljati spremembe tega seznama zdravil in zagotoviti vse aktivnosti, ki so potrebne za dodatno spremljanje varnosti zdravila (16).

## MODUL XV: OBVEŠČANJE O VARNOSTNIH INFORMACIJAH

Za varno uporabo zdravil je potrebna v primeru novih ali nujnih informacij o varnosti zdravila koordinirana in enotna komunikacija z javnostjo. Imetniki dovoljenja za promet z zdravili in distributerji morajo imeti vpeljan sistem aktivnosti za primer obveščanja javnosti o varnostnih informacijah zdravila. Vse informacije pregledajo in odobrijo regulatorni organi (17).

## MODUL XVI: UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE TVEGANJA

Včasih rutinski ukrepi za zmanjševanje tveganja, kot so informacije o zdravilu, ovojnicina ter način izdajanja zdravila

ne zadostujejo in je potrebno vpeljati še dodatne ukrepe. Dodatne ukrepe je treba skrbno načrtovati glede na tveganje pri uporabi zdravila in ciljno populacijo, redno moramo ocenjevati tudi njegovo korist. V nasprotnem primeru bi lahko tovrstni ukrepi pomenili le nepotrebno delo za imetnike dovoljenja za promet, regulatorne organe, zdravstveni sistem in bolnike. Med dodatne ukrepe lahko sodijo izobraževalni programi za zdravnike ali bolnike, obvestila za zdravnike ali omejevanje dostopa do določenega zdravila. V zadnjem primeru je potrebno v sistem vključiti tudi sodelujoče v distribuciji in izdaji zdravil (18).

## 3 SKLEP

Namen nove farmakovigilančne zakonodaje je bil zmanjševanje neželenih učinkov zdravil in s tem izboljšanje počutja bolnikov in prihranek stroškov v zdravstvenem sistemu. Spremembe evropske farmakovigilančne zakonodaje so tako obsežne, da bo njihova uvedba trajala še več let. Postopno uvajanje sprememb po eni strani omogoča udeležencem v farmakovigilančnem sistemu načrtovanje in pripravo sistemov, po drugi strani pa nenehne spremembe motijo poslovne procese in begajo zaposlene. Implementacija zahtev v farmakovigilančni proces je odvisna od vrste podjetja in tipa zdravil in je za vsako podjetje drugačna. Vsaj podjetja, ki so udeležena v farmakovigilančnem procesu morajo izbrati farmakovigilančni sistem, ki jim bo omogočal redno spremljanje varnostnega profila vsakega zdravila, omogočal obvladovanje sprememb, zagotavljal skladnost z regulatornimi zahtevami in bo stroškovno učinkovit. Kako se bomo tega lotili, je seveda naša odločitev. Podjetja se vse pogosteje odločajo za zunanjo strokovno pomoč. Strokovnjak, izkušen na področju farmakovigilančne zakonodaje, nam pomaga pri organizaciji aktivnosti, pripravi ustreznih postopkov in odgovori na naša vprašanja. To nas odreši marsikatere skrbi, nam olajša delo, predvsem pa občutno zmanjša možnost napak.

## 4 LITERATURA

1. European Medicine Agency. Pharmacovigilance legislation. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d). Dostop: 25-01-2016.



2. European Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems*, HMA 22.6.2012.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
3. *Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini*. Uradni list RS, št. 57/14 z dne 25.7.2014.  
<http://www.uradni-list.si/1/content?id=118584#/Pravilnik-o-farmakovigilanci-zdravil-za-uporabo-v-humani-medicini>. Dostop: 25-01-2016.
4. European Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 1)*, HMA 9.4.2013.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
5. European Medicine Agency. *Regulatory information – Green light for reliance on Article 57 database for key pharmacovigilance information on medicines for human use in Europe*. 18.12.2015.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/12/news\\_detail\\_002451.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detail_002451.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). Dostop: 25-01-2016.
6. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. *Nadzor na področju farmakovigilance*.  
[http://www.jazmp.si/zdravila\\_za\\_uporabov\\_humani\\_medicini/na\\_dzor/nadzor\\_na\\_podroczju\\_farmakovigilance/](http://www.jazmp.si/zdravila_za_uporabov_humani_medicini/na_dzor/nadzor_na_podroczju_farmakovigilance/). Dostop: 19-01-2016.
7. European Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module III – Pharmacovigilance inspections (Rev 1)*. HMA 8.9.2014.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
8. European Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev 1)*. HMA 3.8.2015.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
9. European Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V – Risk management systems (Rev 1)*. HMA 15.4.2014.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
10. *Zakon o zdravilih*. Uradni list RS, št. 17/2014 z dne 7.3.2014.  
<http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=201417&stevilka=539>. Dostop: 25-01-2016.
11. European Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medical products (Rev1)*, HMA 8.9.2014.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
12. European Medicines Agency. *Pharmacovigilance Programme Update*. Issue 6, December 2015.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000520.jsp&mid=WC0b01ac05804fa031](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000520.jsp&mid=WC0b01ac05804fa031). Dostop: 25-01-2016.
13. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VII – Periodic safety update report (Rev 1)*, HMA 9.12.2013.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
14. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 1)*, HMA 19.4.2013.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
15. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX – Signal management*, HMA 22.6.2012.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
16. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module X – Additional monitoring*, HMA 19.4.2013.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
17. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module XV – Safety communication*, HMA 22.1.2013.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.
18. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 1)*, HMA 15.4.2014.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Dostop: 25-01-2016.