

	испитаника, колико враћено спонзору		
8.4.2. ДОКУМЕНТАЦИЈА О УНИШТЕЊУ ИСПИТИВАНОГ ПРОИЗВОДА	Документовати уништење неупотријебљених испитиваних производа у центру испитивања или у организацији спонзора	X (ако је уништено на мјесту спровођења испитивања)	X
8.4.3. ЛИСТА СА ИДЕНТИФИКАЦИОНИМ ШИФРАМА ИСПИТНИКА	Омогућити идентификацију свих испитаника који су учествовали у испитивању за потребе њиховог праћења. Листу је потребно чувати у тајности у договореном временском периоду	X	
8.4.4. ПОТВРДА О ОДИТУ (гдје је доступна)	Документовати да је одит изведен		X
8.4.5. КОНАЧНИ ИЗВЈЕШТАЈ МОНИТОРА О ЗАВРШЕТКУ ИСПИТИВАЊА	Документовати да су све активности у испитивању завршене, а да се копије основних докумената чувају у одговарајућим списима		X
8.4.6. ТЕРАПИЈСКЕ ГРУПЕ И ДОКУМЕНТАЦИЈА О ДЕШИФРИРАЊУ	Враћа се спонзору ради документовања евентуалних поступака дешифрирања		X
8.4.7. ЗАВРШНИ ИЗВЈЕШТАЈ ИСТРАЖИВАЧА УПУЋЕН ЕТИЧКОМ ОДБОРУ И/ИЛИ НАДЛЕЖНИМ ОРГАНИМА	Документовати завршетак испитивања	X	
8.4.8. ЗАВРШНИ ИЗВЈЕШТАЈ О КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ	Документовати резултате и интерпретацију испитивања	X (ако је потребно)	X

9. ОБЈАВА

Ове Смјернице ступају на снагу даном доношења и објављују се у "Службеном гласнику БиХ".

Председавајући
Стручног савјета
Прим. мр ph.
Иван Прлић, с. р.

Број 10-07.2-1174-1/12
27. фебруара 2012. године

На основу члана 47. став (3) Закона о лијековима и медицинским средствима Босне и Херцеговине ("Службени гласник БиХ", број 58/08), Стручно вјеће Агенције за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине, на 13. сједници одржаној 17.11.2011. године, на приједлог директора Агенције за лијекове и медицинска средства Босне и Херцеговине, donosi

СМЈЕРНИЦЕ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ У КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ

УВОД

Добра клиничка пракса (енгл. *good clinical practice, GCP*) представља међународне етичке и знанствене стандарде квалитете планирања, provoђења, праћења и извјештавања о

испитивањима која се изводе на људима. Postупање по овим standardима пружа увјеренје јавности да су права, сигурност и добробит испитаника заштићени и у складу са начелима проистеклим из Хелсиншке декларације, као и да су подаци добивени клиничким испитивањем вјеродостојни.

Циљ ових Смјерница за Добру клиничку праксу је да осигурају јединствен standard за Европску унију (EU), Japan и Сједињене Америчке Државе како би се олакшало међусобно прихватање клиничких података од стране надлежних тијела тих земаља.

Смјернице су израђене узимајући у обзир важећа начела добре клиничке праксе Европске уније, Јапана и Сједињених Америчких Држава, али и Аустралије, Канаде, нордијских земаља и Свјетске здравствене организације (SZO).

Ове Смјернице треба слиједити при анализи података о клиничком испитивању у току подношења захтјева надлежним тијелима.

Начела утврђена овим Смјерницама могу се примјенити и у другим клиничким испитивањима која могу утицати на сигурност и добробит испитаника.

1. ДЕФИНИЦИЈЕ

1.1. Нежељена реакција на лијек

Свака штетна и ненамјерно изазвана реакција на лијек која се може појавити при терапијској дози, односно при примјени уобичајене дозе у профилактичке, дијагностичке или терапијске сврхе, или за модификацију физиолошких функција (видјети "ICH"-ове Смјернице за управљање подацима о клиничкој сигурности: Дефиниције и норме за hitно извјештавање).

Израз "реакција на лијек" значи да је постоји узрочно-последична веза између лијека и нежељеног дјеловања макар као могућност, тј. да се она не може искључити.

1.2. Нежељени догађај

Сваки нежељени медицински догађај у клиничком испитивању код болесника или испитаника који је примio farmaceutски производ и за који узрочно-последична веза са примјеном производа не мора да буде доказана. Нежељени догађај представља било који неповољни и нежељени знак (укључујући и одступање у лабораторијским налазима), симптом или болест временски повезану са примјеном (испитиваног) производа, без обзира је ли он томе узрок или nije (видјети "ICH"-ове Смјернице за управљање подацима о клиничкој сигурности: Дефиниције и норме за hitно извјештавање).

1.3. Измјене и допуне Протокола

Документ о измјенама и допунaма Протокола или формално објашњење Протокола.

1.4. Важећи законски пропис(и)

Закон(и) и пропис(и) који се односе на provoђење клиничких испитивања лијекова/медицинских производа.

1.5. Одобрeње (односи се на Етички одбор)

Позитивна одлука Етичког одбора о клиничком испитивању да се може проводити у центру испитивања у складу са одредбама овог одбора, установе, Добре клиничке праксе и важећих законских прописа.

1.6. Одит

Системска и неовисна провјера активности и докумената клиничког испитивања ради утврђивања да ли је испитивање provoђено, подаци унесени и анализирани и да ли је о njима извјештавано у складу са Протоколом, standardним оперативним поступцима (SOP) спонзора, Добром клиничком праксом и важећим законским прописима.

1.7. Потврда о извршеном одиту

Изјава којом се потврђује да је обављен одит.

1.8. Izvještaj o oditu

Pisani izvještaj oditora o rezultatima provedenog odita.

1.9. Dokumentacija odita

Dokumentacija koja omogućava praćenje toka kliničkog ispitivanja.

1.10. Sljepilo/maskiranje kliničkog ispitivanja

Postupak kojim se osigurava da jedna ili više strana koja sudjeluje u kliničkom ispitivanju nema uvid u pripadnost ispitanika terapijskim skupinama. Jednostruko slijepo ispitivanje znači da ispitanik, odnosno ispitanici nemaju uvid u pripadnost terapijskim skupinama, a dvostruko slijepo da uvid u pripadnost terapijskim skupinama nemaju ispitanik, odnosno ispitanici, istraživač, monitor, i u nekim slučajevima, analitičar podataka.

1.11. Test lista

Štampani, optički ili elektronski dokument namijenjen bilježenju svih podataka traženih Protokolom kliničkog ispitivanja kojim se sponzor izvještava o svakom ispitaniku.

1.12. Kliničko ispitivanje

Svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili farmakodinamičkih dejstava ispitivanog proizvoda i/ili identifikovanju neželjenih reakcija i/ili ispitivanju resorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja, s ciljem utvrđivanja sigurnosti i/ili efikasnosti ispitivanog proizvoda.

1.13. Izvještaj o kliničkom ispitivanju

Dokument o kompletnom kliničkom ispitivanju bilo koje terapijske, profilaktičke ili dijagnostičke efikasnosti lijeka, u kome su navedeni objedinjeni klinički i statistički značajni podaci, nalazi i analize dobivenih rezultata ispitivanja. (vidi "ICH"- ove Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju).

1.14. Komparativni proizvod

Ispitivani ili tržišni proizvod (tj. aktivna kontrola), ili placebo sa kojim se upoređuje lijek/medicinski proizvod koji se klinički ispituje.

1.15. Poštivanje usvojenog plana kliničkog ispitivanja

Pridržavanje svih zahtjeva vezanih za kliničko ispitivanje, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

1.16. Povjerljivost

Sprječavanje otkrivanja zaštićenih podataka koji su vlasništvo sponzora ili otkrivanje identiteta ispitanika, osim za to ovlaštenim.

1.17. Ugovor

Pisani, datirani i potpisani ugovor između dvije ili više uključenih strana kojim se određuju zaduženja, prenošenje i raspodjela zadataka i obaveza, te finansijska pitanja ukoliko je potrebno. Ugovor se može zasnivati na Protokolu.

1.18. Koordinacioni odbor

Odbor koji može osnovati sponzor radi usaglašenog provođenja multicentričnog kliničkog ispitivanja.

1.19. Istraživač koordinater

Istraživač odgovoran za koordinaciju istraživača u različitim centrima koji sudjeluju u multicentričnom ispitivanju.

1.20. Ugovorna istraživačka organizacija (engl. *Contract Research Organisation, CRO*)

Pravna ili fizička osoba koja sklapa ugovor sa sponzorom kliničkog ispitivanja, na osnovu kojeg od sponzora preuzima sva ili dio ovlaštenja u kliničkom ispitivanju.

1.21. Direktan pristup podacima

Dozvola za pregled, analizu, provjeru i prenošenje svih podataka i izvještaja važnih za procjenu kliničkog ispitivanja.

Svaka strana koja ima direktan pristup dokumentaciji (npr. domaće ili strane nadležne vlasti, monitori i oditori) obavezna je poduzeti sve razumne mjere predostrožnosti u okviru važećih zakonskih propisa u cilju očuvanja tajnosti identiteta ispitanika i podataka koji su vlasništvo sponzora.

1.22. Dokumentacija kliničkog ispitivanja

Svi podaci u bilo kojem obliku (uključujući pisane, elektronske, magnetne i optičke zapise i snimke, rendgenske snimke, elektrokardiograme i dr.) koji opisuju ili bilježe metode, i provođenje i/ili rezultate kliničkog ispitivanja, faktore koji na njega utiču i poduzete mjere.

1.23. Osnovna dokumentacija

Dokumenti koji pojedinačno ili zajedno omogućavaju procjenu provođenja kliničkog ispitivanja i kvaliteta dobivenih podataka (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja).

1.24. Dobra klinička praksa

Dobra klinička praksa (engl. *Good Clinical Practice-GCP*) je međunarodni etički i znanstveni sistem kvaliteta planiranja, izvođenja, zapisivanja, nadzora i izvještavanja o kliničkom ispitivanju na ljudima, koji omogućava vjerodostojnost podataka dobivenih prilikom ispitivanja te zaštitu prava i sigurnosti ispitanika koji je u skladu sa Helsinškom deklaracijom o zaštiti prava pacijenata (u daljnjem tekstu: Helsinška deklaracija).

1.25. Neovisni odbor za monitoring podataka

Neovisni odbor za monitoring podataka može osnovati sponzor u cilju provođenja periodične procjene toka kliničkog ispitivanja, podataka o sigurnosti i ključnih zaključaka o djelotvornosti, i koji preporučuje sponzoru nastavak, modifikaciju ili prekid kliničkog ispitivanja.

1.26. Nepristrasni svjedok

Osoba neovisna od kliničkog ispitivanja, koja ne može biti podložna uticajima ljudi uključenih u kliničko ispitivanje, koja je prisutna u postupku davanja informiranog pristanka ukoliko ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne može čitati, te koja čita ispitaniku bilo koju pisanu obavijest za ispitanika.

1.27. Etički odbor

Neovisno, savjetodavno tijelo, čija je dužnost da da ocjenu o opravdanosti kliničkog ispitivanja, kao i mogućnosti provođenja kliničkog ispitivanja prema načelima Dobre kliničke prakse, a sve to radi osiguranja i zaštite prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje.

Pravni status, sastav, djelovanje i zakonski propisi vezani uz Etičke odbore mogu se razlikovati među zemljama, ali svakako moraju omogućiti Etičkom odboru djelovanje u skladu s Dobrom kliničkom praksom, opisanom u ovim smjernicama.

1.28. Informirani pristanak

Postupak kojim ispitanik dobrovoljno potvrđuje svoju spremnost da sudjeluje u određenom kliničkom ispitivanju, nakon što je prethodno upoznat sa svim aspektima kliničkog ispitivanja koji mogu uticati na donošenje odluke o sudjelovanju. Pristanak obavještenog ispitanika dokumentuje se pomoću pisanog, potpisanog i datiranog obrasca za informirani pristanak pacijenta.

1.29. Inspekcija

Postupak nadležnih vlasti kojim se provodi zvanični pregled dokumenata, ustanova, dosijea i svih drugih podataka za koje vlasti smatraju da su povezani sa kliničkim ispitivanjem i mogu se naći na mjestu provođenja kliničkog ispitivanja, kod sponzora i/ili ugovorne istraživačke organizacije ili drugim

ustanovama koje nadležna tijela smatraju pogodnim za procjenu.

1.30. Ustanova (medicinska)

Jedna ili više zdravstvenih ustanova u kojoj se provodi kliničko ispitivanje.

1.31. Institucionalni etički odbor

Neovisno tijelo sastavljeno od medicinskih, znanstvenih ili neznanstvenih članova čija je odgovornost osiguranje zaštite prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje, između ostalog kontrolom, odobravanjem i osiguranjem stalnog uvida u Protokol kliničkog ispitivanja i njegovih dodataka, kao i metoda za dobivanje i dokumentiranje pristanka ispitanika.

1.32. Izvještaj o toku kliničkog ispitivanja

Izvještaj o rezultatima kliničkog ispitivanja i njihovu procjenu koji se zasniva na analizi provedenoj za određeni vremenski period tokom kliničkog ispitivanja.

1.33. Ispitivani proizvod

Farmaceutski oblik aktivne supstance koja se ispituje ili placebo sa kojim se ispitivana supstanca poredi, uključujući i proizvod koji ima dozvolu za stavljanje u promet ako se njegova primjena ili način (oblik ili pakovanje) razlikuju od odobrenog, ili, ako se primjenjuje za indikaciju koja nije odobrena, ili se koristi za dobivanje novih informacija o odobroj primjeni.

1.34. Istraživač

Osoba odgovorna za provođenje kliničkog ispitivanja na mjestu gdje se ono provodi. Ako ispitivanje na nekom mjestu provodi istraživački tim, istraživač koji je odgovoran za provođenje kliničkog ispitivanja jeste glavni istraživač.

1.35. Istraživač/Ustanova

Izraz koji označava "istraživača i/ili ustanovu" koristi se ukoliko to zahtijevaju propisi koji se primjenjuju.

1.36. Brošura za istraživača

Skup kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom proizvodu značajnih za njegovo ispitivanje na ljudima (vidjeti 7. Brošura za istraživača).

1.37. Zakonski zastupnik

Pojedinac ili pravno ili drugo tijelo ovlašteno važećim zakonima da u ime ispitanika dâ pristanak za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju.

1.38. Monitoring

Postupak praćenja procesa kliničkog ispitivanja i potvrđivanje da je provođenje, dokumentiranje i izvještavanje u skladu s Protokolom kliničkog ispitivanja, standardnim operativnim postupcima, Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

1.39. Izvještaj o monitoringu

Pisani izvještaj koji monitor podnosi sponzoru nakon svake posjete centru ispitivanja, kao i izvještaj o svim novim saznanjima vezanim za ispitivanje u skladu sa standardnim operativnim postupcima sponzora.

1.40. Multicentrično kliničko ispitivanje

Kliničko ispitivanje koje se izvodi u skladu sa jedinstvenim Protokolom kliničkog ispitivanja u više centara i provodi ga više istraživača, bez obzira na to da li su centri ispitivanja u istoj ili različitim zemljama.

1.41. Pretklinička istraživanja

Biomedicinska istraživanja koja se ne provode na ljudima.

1.42. Mišljenje Neovisnog etičkog odbora

Savjet i/ili preporuka Neovisnog etičkog odbora.

1.43. Izvorni zdravstveni podaci

Vidjeti Izvorni podaci.

1.44. Protokol kliničkog ispitivanja

Dokument u kojem su opisani ciljevi, plan, metodologija ispitivanja, način statističke obrade podataka i organizacija ispitivanja. Protokol obično sadrži i uvod i racionalnu osnovu za ispitivanje ili ovo može biti opisano amandmanom protokola.

1.45. Izmjene i dodaci Protokolu kliničkog ispitivanja

Opis izmjene Protokola kliničkog ispitivanja u pisanom obliku, odnosno njegovo službeno pojašnjenje.

1.46. Osiguranje kvaliteta

Sve planirane i sistematske aktivnosti kojima se želi osigurati skladnost provođenja kliničkog ispitivanja, dokumentiranja rezultata i izvještavanja sa Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

1.47. Kontrola kvaliteta

Operativne tehnike i aktivnosti u okviru osiguranja kvaliteta kojima je cilj potvrditi da su ispunjeni svi zahtjevi kvaliteta vezani za ispitivanje.

1.48. Randomizacija

Postupak slučajnog odabira (svrstavanja) ispitanika u terapijsku ili kontrolnu skupinu, čime se smanjuje pristrasnost istraživača.

1.49. Nadležna tijela

Tijela nadležna za donošenje zakonskih propisa. U ovim smjernicama pojam nadležna tijela obuhvata tijela koja imaju regulatornu moć za donošenje zakonskih propisa uključujući pregled podnesene kliničke dokumentacije i provođenje inspekcije (vidjeti 1.29).

1.50. Ozbiljan neželjeni događaj ili ozbiljna neželjena reakcija

Bilo koja neželjena medicinska pojava vezana za zdravlje ispitanika koja pri bilo kojoj dozi izaziva:

- smrt,
- neposrednu životnu ugroženost,
- zahtijeva ili produžava postojeću hospitalizaciju,
- trajnu ili značajnu nesposobnost ili invaliditet,
- kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju.

1.51. Izvorni podaci

Originalni medicinski podaci iz izvornih dokumenata i ovjerene kopije originalnih kliničkih i laboratorijskih nalaza ili drugih rezultata aktivnosti provedenih tokom kliničkog ispitivanja, koji su potrebni za procjenu rezultata ispitivanja.

Originalni podaci nalaze se u izvornoj dokumentaciji (kao originalni ili ovjerene kopije).

1.52. Izvorna dokumentacija

Izvorni dokumenti, podaci i dosijei (npr. istorija bolesti, klinički i administrativni dokumenti, laboratorijski nalazi, dopisi, dnevnici ispitanika ili test liste, evidencije izdavanja lijekova, snimljeni podaci sa automatizovanih uređaja, kopije i prepisi ovjereni poslije provjere vjerodostojnosti, negativni, mikrofilmovi i magnetni zapisi, rendgenski snimci, evidencija iz apoteke, laboratorije i medicinsko-tehničkih službi uključenih u kliničko ispitivanje).

1.53. Sponzor

Pojedinac ili pravna osoba koja je odgovorna za pokretanje, provođenje i/ili finansiranje kliničkog ispitivanja.

1.54. Sponzor – istraživač

Pojedinac koji pokreće i vodi kliničko ispitivanje, sam ili sa drugima, i pod čijim se neposrednim nadzorom ispitivani proizvod propisuje, izdaje, ili ga ispitanik primjenjuje. Ovaj

pojam ograničen je na fizičke osobe (tj. ne uključuje pravne osobe kao što su korporacije ili agencije).

U dužnosti sponzora – istraživača spojene su dužnosti sponzora i istraživača

1.55. Standardni operativni postupci ("SOPs")

Detaljna pisana uputstva za postizanje ujednačenosti u obavljanju svih postupaka pri izvođenju kliničkog ispitivanja.

1.56. Podistraživač

Svaki pojedini član tima za provođenje kliničkog ispitivanja imenovan i nadziran od strane istraživača u centru ispitivanja za obavljanje ključnih aktivnosti u kliničkom ispitivanju i/ili za donošenje odluka vezanih za kliničko ispitivanje (npr. saradnici, specijalizanti, istraživači - saradnici).

1.57. Ispitanik

Osoba koja sudjeluje u kliničkom ispitivanju bez obzira da li prima ispitivani proizvod ili sudjeluje radi kontrole primjene lijeka.

1.58. Identifikacijska šifra ispitanika

Jedinstvena identifikaciona šifra koju istraživač dodjeljuje svakom ispitaniku radi zaštite identiteta ispitanika, koja se koristi umjesto imena ispitanika kad istraživač izvještava o neželjenim reakcijama i/ili drugim podacima vezanim za kliničko ispitivanje.

1.59. Centar ispitivanja

Mjesto, odnosno ustanova u kojoj se provode aktivnosti vezane za kliničko ispitivanje.

1.60. Neočekivana neželjena reakcija

Reakcija na lijek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu poznati, odnosno nisu opisani u Brošuri za istraživača ili u sažetku karakteristika lijeka, a ne mogu se očekivati na osnovu poznatih farmakoloških osobina lijeka.

1.61. Vulnerabilni ispitanici

Pojedinci na čiju spremnost da sudjeluju u kliničkom ispitivanju mogu neosnovano uticati očekivanja, opravdana ili ne, da će im sudjelovanje donijeti određene pogodnosti, odnosno da će u suprotnom biti izvrgnuti prijetnjama starijih ili nadređenih osoba u slučaju da odbiju sudjelovanje. Primjeri su pripadnici hijerarhijskih skupina kao što su studenti medicine, farmacije ili stomatologije, bolničko i laboratorijsko osoblje, zaposleni u farmaceutskoj industriji, pripadnici vojnih i policijskih snaga i zatvorenici. Među navedene ispitanike ubrajaju se i bolesnici sa neizlječivim bolestima, štićenici domova za nemoćne, nezaposlene i siromašne osobe, bolesnici u urgentnim stanjima, pripadnici etničkih manjina, beskućnici, nomadi, izbjeglice, maloljetnici i osobe nesposobne da daju pristanak.

1.62. Sigurnost ispitanika

Fizički i mentalni integritet ispitanika koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju.

2. NAČELA DOBRE KLINIČKE PRAKSE U KLINIČKOM ISPITIVANJU

2.1. Klinička ispitivanja trebaju se provoditi u skladu sa etičkim načelima proisteklim iz Helsinške deklaracije, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

2.2. Prije početka kliničkog ispitivanja potrebno je procijeniti rizike i smetnje u odnosu na očekivane koristi za ispitanike i društvo. Kliničko ispitivanje treba započeti i provoditi samo ako očekivana korist opravdava rizik.

2.3. Prava, sigurnost i dobrobit ispitanika moraju da budu ispred interesa znanosti i društva.

2.4. Predviđeno kliničko ispitivanje treba da bude podržano odgovarajućim dostupnim pretkliničkim i kliničkim podacima o ispitivanom proizvodu.

2.5. Kliničko ispitivanje treba biti znanstveno zasnovano, i jasno i detaljno prikazano u Protokolu.

2.6. Kliničko ispitivanje treba provoditi poštujući Protokol koji je dobio odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora.

2.7. Medicinska njega i odluke vezane za liječenje ispitanika uvijek treba da budu odgovornost istraživača.

2.8. Sve osobe koje sudjeluju u provođenju ispitivanja moraju imati odgovarajuće obrazovanje, stručnost i iskustvo za obavljanje svojih zadataka.

2.9. Prije uključanja u kliničko ispitivanje svaki ispitanik treba dobrovoljno dati pristanak na sudjelovanje u ispitivanju.

2.10. Sve informacije o kliničkom ispitivanju treba dokumentirati, a dokumentacijom rukovati i čuvati je na način koji omogućava tačno izvještavanje, tumačenje i provjeravanje.

2.11. Podaci koji mogu da otkriju identitet ispitanika treba da se zaštite poštujući načela privatnosti i povjerljivosti u skladu sa važećim zakonskim propisima.

2.12. Proizvodnja, rukovanje i skladištenje/čuvanje ispitivanih proizvoda moraju biti u skladu s važećom Dobrom proizvođačkom praksom. Treba da se koriste u skladu sa odobrenim Protokolom.

2.13. Treba utvrditi procedure koje osiguravaju kvalitet svih aspekata kliničkog ispitivanja.

3. ETIČKI ODBOR

3.1. Odgovornosti

3.1.1. Etički odbor štiti prava, sigurnost i dobrobit svih ispitanika, a posebno osjetljivih pacijenata.

3.1.2. Etički odbor treba imati slijedeće dokumente: Protokol kliničkog ispitivanja i njegove izmjene i dodatke, obrasce za informirani pristanak ispitanika i njihove dopune koje istraživač namjerava koristiti u ispitivanju, postupka za uključivanje ispitanika (npr. oglase), pisane informacije namijenjene ispitanicima, Brošuru za istraživača, dostupne podatke o sigurnosti, podatke o plaćanju i nadoknadama za ispitanike, aktuelnu biografiju istraživača i/ili druge dokumente koji svjedoče o njegovim kvalifikacijama i ostalu dokumentaciju na zahtjev Etičkog odbora. Etički odbor treba da razmotri i ocijeni pregledano kliničko ispitivanje u opravdanom vremenskom roku i da u pisanoj formi dostavi svoje mišljenje, jasno identifikujući kliničko ispitivanje, kao i razmotrene dokumente i datume za slijedeće:

- odobrenje/pozitivno mišljenje;
- neophodne modifikacije ispitivanja prije davanja odobrenja/pozitivnog mišljenja;
- odbijanje/negativno mišljenje;
- trajno ili privremeno stavljanje van snage bilo kojeg ranijeg mišljenja.

3.1.3. Etički odbor treba razmotriti kvalifikacije istraživača za predloženo ispitivanje na osnovu biografije, odnosno druge relevantne dokumentacije koju Etički odbor zatraži.

3.1.4. Etički odbor treba da provodi kontinuirano praćenje svakog ispitivanja koje je u toku, u periodima koji su odgovarajući za procjenu rizika za ispitanike, a najmanje jednom godišnje.

3.1.5. Etički odbor ima pravo tražiti da se ispitaniku na uvid pruži više informacija od onih navedenih u stavki 4.8.10. kada po mišljenju Etičkog odbora takve dopunske informacije

mogu znatno da doprinesu zaštiti prava, sigurnosti i/ili dobrobiti ispitanika.

3.1.6. Kada treba da se provede neterapijsko kliničko ispitivanje za koje je potreban pristanak zakonskog zastupnika (vidjeti 4.8.12, 4.8.14), Etički odbor treba ustanoviti da li su u predloženom Protokolu ispitivanja i/ili drugoj dokumentaciji dovoljno uzeta u obzir etička pitanja i da li zadovoljavaju važeće zakonske propise za takva ispitivanja.

3.1.7. Kada Protokol ispitivanja upućuje na to da nije moguće blagovremeno dobiti pristanak ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika (tj. u hitnim slučajevima, vidjeti 4.8.15), Etički odbor treba ustanoviti da li su u predloženom Protokolu ispitivanja i/ili drugoj dokumentaciji dovoljno uzeta u obzir etička pitanja i da li zadovoljavaju važeće zakonske propise za takva ispitivanja.

3.1.8. Etički odbor razmatra iznos i način plaćanja nadoknade troškova ispitanicima kako bi uklonila eventualnu mogućnost prisilnog ili neprimjerenog uticaja na ispitanike. Isplata nadoknade treba raspodijeliti na rate, a ne u cjelokupnom iznosu po završetku ispitanikovog učešća u ispitivanju.

3.1.9. Etički odbor treba da osigura informacije o plaćanju ispitanicima, uključujući način, iznos i raspored isplata, da budu definirane u obrascu za pisani pristanak ispitanika, kao i u svakom drugom pisanom obavještenju za ispitanike. Treba navesti način isplate u proporcionalnim ratama.

3.2. *Sastav, funkcije i postupci*

3.2.1. Etički odbor se treba sastojati od osoba koje imaju odgovarajuću kvalifikaciju i iskustvo potrebno za razmatranje i ocjenu znanstvenih, medicinskih i etičkih aspekata predloženog ispitivanja. Preporučuje se da Etički odbor:

- a) ima najmanje pet članova;
- b) najmanje jednog člana čija je interesna sfera neznanstvena;
- c) najmanje jednog člana neovisnog od ustanove, odnosno mjesta gdje se provodi ispitivanje.

Radi sprječavanja sukoba interesa, samo oni članovi Etičkog odbora koji nisu istraživači i neovisni su od sponzora mogu da glasaju, odnosno da daju svoje mišljenje o pitanjima vezanim za kliničko ispitivanje. Lista članova Etičkog odbora i njihovih kvalifikacija treba posebno da se čuva i redovno ažurira.

3.2.2. Etički odbor treba obavljati svoju funkciju u skladu sa pisanim standardnim operativnim postupcima, dokumentirati svoj rad i sastavljati zapisnike sa svojih sastanaka, i treba se pridržavati Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

3.2.3. Etički odbor treba donositi odluke na unaprijed najavljenim sastancima, kojima prisustvuje najmanje kvorum, u skladu sa pisanim operativnim postupcima.

3.2.4. Pravo glasa odnosno izricanja mišljenja i/ili preporuke treba da imaju samo oni članovi Etičkog odbora koji su sudjelovali u razmatranju i diskusiji.

3.2.5. Od istraživača se može tražiti da Etičkom odboru dostavi podatke o bilo kojem aspektu ispitivanja, ali on ne smije sudjelovati u razmatranjima ili donošenju odluka Etičkog odbora.

3.2.6. Etički odbor može zatražiti pomoć stručnjaka iz specifičnih oblasti koji nisu njegovi članovi.

3.3. *Procedure*

Etički odbor treba da definiše, pisano dokumentira i poštuje svoje procedure, koje treba da uključuju:

3.3.1. Određivanje sastava Etičkog odbora (imena i kvalifikacije članova) i zakonodavne forme po kojim je Etički odbor ustanovljen.

3.3.2. Planiranje sastanaka, njihovo vođenje i obavještanje članova.

3.3.3. Provođenje početnog i kontinuiranog revidiranja ispitivanja.

3.3.4. Određivanje učestalosti revidiranja u skladu s potrebom.

3.3.5. U skladu sa važećim zakonskim propisima, definiše se provođenje ubrzanog pregleda i davanje odobrenja/pozitivnog mišljenja o manjim izmjenama u tekućim ispitivanja koji su već dobili prethodno odobrenje/pozitivno mišljenje od Etičkog odbora.

3.3.6. Napomenu da nijedan ispitanik ne može biti uključen u ispitivanje prije nego što ono bude odobreno od strane Etičkog odbora.

3.3.7. Napomenu da nisu dozvoljena nikakva odstupanja od Protokola ispitivanja ili njegove izmjene bez prethodnog pisanog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora, osim kada je neophodno odmah ukloniti neposrednu opasnost po ispitanika odnosno kada se izmjene i dopune isključivo odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjenu telefonskog broja monitora) (vidjeti 4.5.2.).

3.3.8. Napomenu da je istraživač dužan odmah izvijestiti Etički odbor o:

- a) odstupanjima ili izmjenama i dopunama Protokola ispitivanja u cilju uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika (vidjeti 3.3.7., 4.5.2., 4.5.4.);
- b) izmjenama i dopunama koje povećavaju rizik za ispitanika i/ili značajno utiču na provođenje ispitivanja (vidjeti 4.10.2.);
- c) svim ozbiljnim i neočekivanim neželjenim reakcijama;
- d) novim saznanjima koja mogu nepovoljno uticati na sigurnost ispitanika ili provođenje ispitivanja.

3.3.9. Osigurava da Etički odbor odmah, u pisanom obliku, obavijesti istraživača/ustanovu o:

- a) svojim odlukama/mišljenjima vezanim za ispitivanje;
- b) razlozima za donošenje takve odluke/mišljenja;
- c) postupcima za podnošenje žalbe na odluku/mišljenje.

3.4. *Dokumentacija*

Etički odbor treba čuvati svu važnu dokumentaciju (npr. pisane procedure, listu članova sa njihovim zanimanjima, zaprimljene dokumente, zapisnike sa sastanaka i korespondenciju) u periodu od najmanje tri godine po završetku ispitivanja i da ih stavi na raspolaganje na zahtjev nadležnih tijela.

Istraživači, sponzori ili nadležna tijela mogu od Etičkog odbora tražiti da dostave svoje procedure i listu članova.

4. **ISTRAŽIVAČ**

4.1. *Kvalifikacije istraživača*

4.1.1. Da bi preuzeo dužnosti za pravilno provođenje ispitivanja, istraživač treba biti kvalifikovan u smislu obrazovanja, stručnog usavršavanja i iskustva, kvalifikacijama treba zadovoljiti važeće zakonske propise i treba pružiti dokaze o svojim kvalifikacijama kroz ažuriranu biografiju i/ili drugu relevantnu dokumentaciju koju zatraži sponzor, Etički odbor i/ili nadležna tijela.

4.1.2. Istraživač mora poznavati pravilnu primjenu ispitivanog proizvoda, kao što je opisano u Protokolu, Brošuri

za istraživača, informacijama o proizvodu i drugim izvorima informacija dobivenim od sponzora.

4.1.3. Istraživač mora poznavati i pridržavati se Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.

4.1.4. Istraživač/ustanova trebaju sponzoru omogućiti monitoring i odit, kao i inspekciju od strane nadležnih tijela.

4.1.5. Istraživač treba sastaviti popis odgovarajuće kvalifikovanih osoba kojima je dodijelio značajne obaveze vezane za ispitivanje.

4.2. *Odgovarajuće mogućnosti*

4.2.1. Istraživač treba dokumentirati (npr. retrospektivnim podacima) potencijal za regrutaciju potrebnog broja odgovarajućih ispitanika u dogovorenom periodu.

4.2.2. Istraživač treba imati dovoljno vremena da pravilno provede i završi ispitivanje u okviru dogovorenog vremenskog roka.

4.2.3. Da bi ispitivanje proveo pravilno i sigurno, istraživač treba imati dovoljan broj kvalifikovanog osoblja i odgovarajuće uvjete u pogledu prostorija i opreme.

4.2.4. Istraživač se mora pobrinuti da je osoblje uključeno u ispitivanje u odgovarajućoj mjeri obaviješteno o Protokolu, ispitivanom proizvodu i svojim obavezama i funkcijama vezanim za ispitivanje.

4.3. *Medicinska njega ispitanika*

4.3.1. Kvalifikovani doktor medicine, odnosno ako je potrebno doktor stomatologije, koji je istraživač ili podistraživač u kliničkom ispitivanju, treba biti odgovoran za donošenje svih medicinskih odluka vezanih za ispitivanje.

4.3.2. Za vrijeme i nakon učešća ispitanika u ispitivanju, istraživač/ustanova trebaju osigurati odgovarajuću medicinsku njegu ispitanicima u slučaju bilo kog neželjenog događaja vezanog za ispitivanje, uključujući klinički značajne laboratorijske nalaze. Ustanovi li istraživač/ustanova da je ispitanik u međuvremenu obolio od neke bolesti, treba ga informirati o potrebi njegovog liječenja.

4.3.3. Preporučuje se da istraživač obavijesti ispitanikovog porodičnog doktora o njegovom sudjelovanju u ispitivanju, ako ga ispitanik ima i ako se s tim slaže.

4.3.4. Iako ispitanik nije obavezan da objasni razloge svog prijevremenog povlačenja iz ispitivanja, istraživač se treba u razumnoj mjeri potruditi da utvrdi razloge, uz potpuno poštivanje prava ispitanika.

4.4. *Komunikacija sa Etičkim odborom*

4.4.1. Prije početka ispitivanja, istraživač/ustanova treba imati pisano i datirano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora o Protokolu ispitivanja, obrascu za pisani pristanak i njegove dopune, postupku za regrutaciju ispitanika (npr. putem oglasa) i bilo kojoj drugoj pisanoj informaciji namijenjenoj ispitanicima.

4.4.2. Sastavni dio pisanog zahtjeva koji istraživač/ustanova podnosi Etičkom odboru je i aktualna verzija Brošure za istraživača. Dođe li do izmjena i dopuna Brošure za istraživača za vrijeme ispitivanja, istraživač/ustanova dužni su Etičkom odboru dostaviti ažurirane Brošure.

4.4.3. Za vrijeme ispitivanja, istraživač/ustanova dužni su Etičkom odboru dostaviti sva dokumenta koja su podložna promjenama.

4.5. *Usklađenost sa protokolom*

4.5.1. Istraživač/ustanova trebaju provoditi ispitivanje pridržavajući se Protokola ispitivanja odobrenim od strane sponzora, nadležnih tijela i Etičkog odbora. Radi potvrde

dogovora istraživač/ustanova i sponzor potpisuju Protokol ili drugi ugovor.

4.5.2. Istraživač ne treba odstupati od Protokola, odnosno mijenjati i dopunjavati ga bez dogovora s sponzorom, kao ni bez prethodnog pisanog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora, osim kada je neophodno spriječiti neposrednu opasnost po ispitanika, ili kada se promjene isključivo odnose na logističke ili administrativne aspekte ispitivanja (npr. promjenu telefonskog broja monitora).

4.5.3. Istraživač ili osoba koju istraživač odredi treba dokumentirati i objasniti svako odstupanje od odobrenog Protokola.

4.5.4. Istraživač može odstupati od Protokola odnosno mijenjati ga bez prethodnog odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora isključivo radi uklanjanja neposredne opasnosti po ispitanika. Odstupanja od Protokola, odnosno njegove izmjene i dopune, razlozi za njihovo uvođenje i prijedlog izmjena i dopuna Protokola treba što prije dostaviti:

- a) Etičkom odboru na procjenu i odobrenje/pozitivno mišljenje,
- b) sponzoru na saglasnost,
- c) nadležnim tijelima.

4.6. *Ispitivani proizvod*

4.6.1. Istraživač/ustanova odgovorni su za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog proizvoda u centru ispitivanja.

4.6.2. Kada je dozvoljeno, odnosno potrebno, istraživač/ustanova treba sve ili dio obaveza vezane za evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog proizvoda u centru ispitivanja prenijeti na farmaceuta odnosno drugu odgovarajuću osobu koja je pod nadzorom istraživača/ustanove.

4.6.3. Istraživač/ustanova i/ili farmaceut odnosno druga odgovarajuća osoba postavljena od strane istraživača/ustanove treba uredno evidentirati dostavu proizvoda i njegovo stanje u centru ispitivanja, listu upotrebe za svakog ispitanika, te vraćanje sponzoru ili drugi način uklanjanja neupotrebljenog proizvoda. Zapisi trebaju sadržavati datume, količine, serijske brojeve, rok trajanja (gdje je to prikladno) i jedinstvenu identifikacionu šifru koja povezuje ispitivani proizvod i ispitanika. Istraživač treba uredno evidentirati jesu li ispitanici primili doze naznačene Protokolom ispitivanja i usaglasiti sve količine ispitivanog proizvoda dobivenog od sponzora.

4.6.4. Ispitivani proizvod treba čuvati u skladu sa uputstvima sponzora (vidjeti 5.13.2. i 5.14.3.) i važećim zakonskim propisima.

4.6.5. Istraživač treba osigurati da se ispitivani proizvod upotrebljava isključivo u skladu sa odobrenim Protokolom ispitivanja.

4.6.6. Istraživač odnosno osoba postavljena od strane istraživača/ustanove treba da objasni pravilnu primjenu ispitivanog proizvoda svakom ispitaniku i da povremeno, u periodima koji su odgovarajući za pojedino kliničko ispitivanje, provjerava pridržava li se svaki ispitanik dobivenih uputstava.

4.7. *Postupci randomizacije i dešifriranja*

Istraživač se treba pridržavati postupaka slučajnog odabira (ako su predviđeni za ispitivanje) i treba osigurati da se dešifriranje odvija isključivo u skladu sa Protokolom. Ako je ispitivanje slijepo, istraživač treba sponzoru hitno dostaviti dokumentaciju i razloge svakog prijevremenog otkrivanja šifre koja povezuje ispitanika i ispitivani proizvod (npr. slučajno ili zbog ozbiljnog neželjenog događaja).

4.8. *Pristanak ispitanika*

4.8.1. U postupku dobivanja i evidentiranja pristanka ispitanika, istraživač se treba pridržavati važećih zakonskih propisa, Dobre kliničke prakse i etičkih načela proisteklih iz Helsinške deklaracije. Prije početka ispitivanja, istraživač treba imati pisano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora o obrascu za pisani pristanak i o ostalim pisanim obavijestima namijenjenim ispitanicima.

4.8.2. Obrazac pisanog pristanka ispitanika i sve druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima treba da se izmijene i dopune nakon svake nove informacije koja bi mogla uticati na pristanak ispitanika. Prije primjene, izmijenjeni i dopunjeni obrazac pristanka ispitanika i ostale pismene obavijesti namijenjene ispitanicima trebaju dobiti odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora. Ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik treba biti blagovremeno obaviješten o novim informacijama koje bi mogle uticati na odluku ispitanika da nastavi sudjelovanje u ispitivanju. Podaci o tome čuvaju se u pisanim obliku.

4.8.3. Ni istraživač ni osoblje koje sudjeluje u ispitivanju ne smiju prisiliti ili neprimjereno uticati na ispitanika da sudjeluje, odnosno nastavi sudjelovanje u ispitivanju.

4.8.4. Nijedna od usmenih i pisanih informacija vezanih za ispitivanje, uključujući obrazac pristanka ispitanika, ne treba da bude pisana jezikom koji bi ispitaniku odnosno njegovom zakonskom zastupniku uskratilo bilo koje zakonsko pravo, ili kojim bi istraživač, ustanova, sponzor ili njegov zastupnik bili oslobođeni odgovornosti za nemar.

4.8.5. Istraživač ili osoba koju odredi istraživač treba informirati ispitanika, odnosno njegovog zakonskog zastupnika ako ispitanik nije kompetentan dati pristanak, o svim aspektima ispitivanja, uključujući i pisane obavijesti za koje je dobiveno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora.

4.8.6. Jezik koji se koristi u usmenim i pisanim obavijestima o ispitivanju, uključujući obrazac pristanka ispitanika, ne treba da sadrži stručnu terminologiju, već treba da bude razumljiv ispitaniku odnosno njegovom zakonskom zastupniku i nepristrasnom svjedoku.

4.8.7. Prije dobivanja pristanka, istraživač ili osoba koju imenuje istraživač treba da osigura ispitaniku odnosno njegovom zakonskom zastupniku dovoljno vremena i mogućnosti da sazna pojedinosti o ispitivanju kako bi odlučio želi li sudjelovati u njemu ili ne. Na sva pitanja vezana za ispitivanje treba da se daju odgovori sve dok ispitanik odnosno njegov zakonski zastupnik ne budu zadovoljni njima.

4.8.8. Prije uključivanja ispitanika u ispitivanje, obrazac za pisani pristanak treba da bude potpisan i datiran od strane ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika, koji također potpisuje osoba koja je vodila razgovor sa ispitanikom/zakonskim zastupnikom.

4.8.9. Ako ispitanik ili njegov zakonski zastupnik ne mogu čitati, tokom čitavog razgovora mora biti prisutan nepristrasni svjedok. Nakon što ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku bude pročitano obrazac za pisani pristanak i ostale pisane obavijesti namijenjene ispitanicima, i nakon što ispitanik ili njegov zakonski zastupnik usmeno pristanu na ispitanikovo sudjelovanje u ispitivanju, ispitanik lično potpisuje i datira obrazac za pisani pristanak, ukoliko je za to sposoban, a također i nepristrasni svjedok. Potpisivanjem obrasca za pisani pristanak, svjedok potvrđuje da su podaci u obrascu i drugi podaci tačno objašnjeni ispitaniku ili njegovom zakonskom zastupniku, da su jasni i da je, prema njegovoj

procjeni, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik dobro razumio i dobrovoljno dao pristanak.

4.8.10. Razgovor u svrhu dobivanja pristanka, obrazac pristanka i druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima treba da sadrže slijedeća objašnjenja:

- a) da je kliničko ispitivanje istraživačke naravi;
- b) cilj ispitivanja;
- c) ispitivanu terapiju i mogućnost slučajnog uključivanja u jednu od terapijskih skupina;
- d) postupke predviđene u ispitivanju, uključujući invazivne postupke;
- e) dužnosti ispitanika;
- f) eksperimentalne aspekte ispitivanja;
- g) predvidljive rizike i neugodnosti za ispitanika odnosno embrion, fetus ili dojenče;
- h) koristi koje se mogu očekivati. Kada se ne očekuje nikakva klinička korist za ispitanika, on na to mora da bude upozoren;
- i) alternativne terapijske postupke odnosno mogućnosti liječenja koji su ispitaniku na raspolaganju i njihove potencijalne rizike i koristi;
- j) nadoknadu i/ili liječenje koje je osigurano ispitaniku u slučaju povrede izazvanih ispitivanjem;
- k) predviđeni raspored isplata rata eventualnih nadoknada ispitanicima za sudjelovanje u ispitivanju;
- l) eventualne predviđene druge troškove za ispitanika zbog sudjelovanja u ispitivanju;
- m) da je ispitanikovo sudjelovanje u ispitivanju dobrovoljno i da ispitanik može u svakom trenutku napustiti odnosno prekinuti ispitivanje, a da pritom ne trpi bilo kakve posljedice zbog svoje odluke;
- n) da će monitor, oditor, Etički odbor i nadležna tijela imati direktan pristup originalnim zdravstvenim podacima ispitanika zbog provjere postupaka, odnosno dobivenih podataka u kliničkom ispitivanju, uz punu zaštitu tajnosti identiteta ispitanika u okvirima važećih zakona i propisa, kao i to da ispitanik ili njegov zakonski zastupnik potpisivanjem informiranog pristanka dozvoljava takav pristup podacima;
- o) da će lični podaci ispitanika biti povjerljivi i da, u okvirima važećih zakona i/ili propisa, neće biti dostupni javnosti. Budu li objavljeni rezultati ispitivanja, identitet ispitanika ostat će u tajnosti;
- p) da će ispitanik ili njegov zakonski zastupnik biti blagovremeno obaviješteni o novim spoznajama koje bi mogle uticati na odluku ispitanika da nastavi sudjelovanje u ispitivanju;
- r) podatke o kontakt osobi za informacije vezane za ispitivanje i prava ispitanika, kao i o kontakt osobi za eventualnu povredu proizišlu iz učešća u ispitivanju;
- s) predvidljive okolnosti i/ili razloge zbog kojih se ispitanikovo sudjelovanje u ispitivanju može okončati;
- t) očekivano trajanje ispitanikovog učešća u ispitivanju;
- u) okvirni broj ispitanika predviđenih za ispitivanje.

4.8.11. Prije uključivanja u ispitivanje, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik trebaju primiti primjerak potpisanog i datiranog obrasca za pisani pristanak, kao i druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima. Za vrijeme sudjelovanja u ispitivanju, ispitanik ili njegov zakonski zastupnik trebaju primiti potpisane i datirane primjerke ažuriranog obrasca za pristanak, kao i primjerke izmjena i dopuna obavijesti namijenjenih ispitanicima.

4.8.12. Kada kliničko ispitivanje (bez obzira očekuje li se terapijsko djelovanje ili ne) uključuje ispitanike za čije je sudjelovanje potreban pristanak zakonskog zastupnika (npr. maloljetnike ili bolesnike sa izraženom demencijom), takve ispitanike treba upoznati sa ispitivanjem u skladu sa njihovom sposobnošću razumijevanja i od onih koji su to u stanju dobiti potpisan i datiran pisani obrazac za pristanak.

4.8.13. Osim opisanog pod 4.8.14., neterapijsko ispitivanje (tj. ispitivanje u kojem se ne očekuje direktna klinička korist za ispitanika) treba provoditi na ispitanicima koji lično daju pristanak i koji potpišu i datiraju obrazac za pristanak.

4.8.14. Neterapijsko ispitivanje može se provoditi i na ispitanicima uz osiguranu saglasnost njihovih zakonskih zastupnika, ukoliko su ispunjeni slijedeći uvjeti:

- ispitivanje ne može da se izvodi na ispitanicima koji mogu lično da daju pristanak;
- predvidljivi rizici za ispitanike su mali;
- negativan uticaj na dobrobit ispitanika je minimalan i nizak;
- ispitivanje nije zabranjeno zakonom;
- izričito je traženo i dobiveno odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora o uključivanju ovih ispitanika.

Uz opravdane izuzetke, ova se ispitivanja trebaju provoditi kod bolesnika za čiju bolest ili stanje je ispitivani proizvod namijenjen. Ispitanike treba pažljivo pratiti i isključiti ih iz ispitivanja, ukoliko nesumnjivo postoji nelagodnost prouzrokovana ispitivanjem.

4.8.15. U hitnim slučajevima gdje nije moguće dobiti prethodnu saglasnost ispitanika, treba je zatražiti od ispitanikovog zakonskog zastupnika. Kada nije moguće dobiti prethodni pristanak ispitanika, a njegov zakonski zastupnik nije dostupan, uključivanje ispitanika zahtijeva mjere opisane u Protokolu, uz odobrenje Etičkog odbora, u cilju zaštite prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika i uz poštivanje važećih zakonskih propisa. Ispitanika ili njegovog zakonskog zastupnika treba što prije obavijestiti o ispitivanju i zatražiti njihovu saglasnost za nastavljavanje ispitivanja ili drugi odgovarajući pristanak (vidjeti 4.8.10.)

4.9 Vođenje evidencije i izvještavanje

4.9.1. Istraživač treba da osigura tačnost, kompletnost, čitljivost i ažurnost podataka prijavljenih sponzoru u test listama i ostalim potrebnim izvještajima.

4.9.2. Podaci navedeni u test listama ispitanika koji su preuzeti iz originalne dokumentacije treba da su u skladu s originalnom dokumentacijom, a eventualne razlike treba objasniti.

4.9.3. Svaka promjena ili korekcija test liste trebaju biti datirani, parafirani i (gdje je potrebno) objašnjeni i ne treba obrisati ili prekriti originalni podatak (tj. treba omogućiti sljedivost izmjena i korekcija). Ovo se odnosi i na promjene i korekcije u pisanim i elektronskim dokumentima (vidjeti 5.18.4.). Sponzor je dužan dati uputstvo istraživaču i/ili njegovim imenovanim saradnicima za unošenje ovih ispravki. Sponzor treba imati pisane postupke kojima osigurava da promjene ili korekcije test lista napravljene od strane imenovanog zastupnika sponzora budu dokumentirane, parafirane i podržane od strane istraživača. Istraživač treba čuvati evidenciju svih promjena i korekcija.

4.9.4. Istraživač/ustanova trebaju čuvati dokumentaciju o ispitivanju kao što je navedeno u poglavlju Osnovni dokumenti

za provođenje kliničkog ispitivanja (vidjeti 8.), kao i sa važećim zakonskim propisima. Istraživač/ustanova trebaju poduzeti mjere kojima se sprječava slučajno ili prijevremeno uništenje ovih dokumenata.

4.9.5. Osnovne dokumente treba čuvati najmanje dvije godine nakon posljednjeg dobivanja odobrenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u zemljama "ICH" regiona, kao i sve dok postoje neriješeni ili razmatrani zahtjevi za dobivanje dozvole u zemljama "ICH" regiona, ili najmanje dvije godine nakon službenog prestanka kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda. Ovi se dokumenti trebaju čuvati i duži vremenski period, ukoliko tako zahtijevaju važeći zakonski propisi, ili sporazum sa sponzorom. Sponzor je dužan obavijestiti istraživača/ustanovu o tome kada više nije potrebno čuvati ovu dokumentaciju (vidjeti 5.5.12.).

4.9.6. Finansijske aspekte ispitivanja treba dokumentirati ugovorom između sponzora i istraživača/ustanove.

4.9.7. Na zahtjev monitora, odužara, Etičkog odbora ili nadležnih tijela istraživač/ustanova dužni su omogućiti direktan pristup svim dokumentima vezanim za ispitivanje.

4.10. Izvještaji o toku ispitivanja

4.10.1. Istraživač treba da podnese pisani sažetak o statusu ispitivanja Etičkom odboru jednom godišnje ili češće, na zahtjev Etičkog odbora.

4.10.2. Istraživač treba hitno dostaviti pisani izvještaj sponzoru, Etičkom odboru (vidjeti 3.3.8.) i, gdje je potrebno, zdravstvenoj ustanovi, o promjenama koje značajno utiču na provođenje ispitivanja i/ili povećavaju rizik za ispitanike.

4.11. Izvještavanje o sigurnosti

4.11.1. Svi ozbiljni neželjeni događaji u kliničkom ispitivanju treba odmah da se prijave sponzoru, osim onih za koje je u Protokolu ili drugom dokumentu (npr. Brošura za istraživača) navedeno da ih ne treba odmah prijaviti. Odmah nakon prijave treba napisati detaljan izvještaj o događaju. Taj izvještaj umjesto imena, jedinstvenog matičnog broja i/ili adrese ispitanika treba identifikovati ispitanika preventivno originalnom brojnomošifrom dodijeljenom ispitaniku. Istraživač se takođe treba pridržavati važećih zakonskih propisa koji se odnose na izvještavanje nadležnih tijela i Etičkog odbora o neočekivanim ozbiljnim neželjenim reakcijama na lijek.

4.11.2. Neželjeni događaji i/ili neuobičajeni laboratorijski nalazi koji su Protokolom utvrđeni kao kritični za procjenu sigurnosti treba prijaviti sponzoru u skladu sa utvrđenim pravilima izvještavanja i u vremenskom periodu koji je sponzor odredio u Protokolu.

4.11.3. Kod prijave smrtnog slučaja, istraživač treba osigurati sponzoru i Etičkom odboru sve tražene dodatne informacije (npr. nalaze obdukcije i konačni medicinski izvještaj).

4.12. Prijevremeni završetak ili odgoda kliničkog ispitivanja

Ako se iz bilo kojeg razloga ispitivanje prijevremeno završi ili odloži, istraživač/ustanova o tome odmah treba obavijestiti ispitanike, osigurati njihovo odgovarajuće liječenje i praćenje, i obavijestiti nadležna tijela u skladu sa važećim zakonskim propisima. Osim toga:

4.12.1. Ako istraživač prekine ili odloži ispitivanje bez prethodne saglasnosti sponzora, dužan je o tome obavijestiti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah obavijestiti sponzora i Etički odbor i dostaviti im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odgodi.

4.12.2. Ako sponzor prekine ili odloži ispitivanje (vidjeti 5.21.), istraživač o tome treba odmah obavijestiti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah obavijestiti Etički odbor i dostaviti im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odgodi.

4.12.3. Ako Etički odbor povuče svoje odobrenje/pozitivno mišljenje o ispitivanju (vidjeti 3.1.2. i 3.3.9.), istraživač je o tome dužan obavijestiti ustanovu, a istraživač/ustanova treba odmah obavijestiti sponzora i dostaviti im detaljno pisano objašnjenje o prekidu ili odgodi.

4.13. *Završni izvještaj istraživača*

Po završetku ispitivanja, istraživač treba obavijestiti ustanovu da je ispitivanje završeno; istraživač/ustanova treba dostaviti Etičkom odboru sažetak rezultata ispitivanja, a nadležnim tijelima sve potrebne izvještaje.

5. SPONZOR

5.1. *Osiguranje i kontrola kvaliteta*

5.1.1. Sponzor je odgovoran za uvođenje i osiguranje kvaliteta i sistema kontrole kvaliteta putem standardnih operativnih postupaka, kako bi se osiguralo da provođenje kliničkog ispitivanja, dobivanje podataka, dokumentiranje i izvještavanje budu u skladu sa Protokolom, Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

5.1.2. Sponzor je odgovoran za sklapanje ugovora sa svim uključenih stranama da bi osigurao direktan pristup (vidjeti 1.21.) svim centrima ispitivanja, originalnim podacima/dokumentima i izvještajima, u cilju monitoringa i odita od strane sponzora i domaće ili strane inspekcije.

5.1.3. Kontrolu kvaliteta treba provoditi na svim nivoima rukovanja podacima, u cilju osiguranja njihove pouzdanosti i pravilne obrade.

5.1.4. Ugovori sklopljeni između sponzora i istraživača/ustanove i drugih strana uključenih u kliničko ispitivanje trebaju biti u pisanom obliku kao sastavni dio Protokola ili kao poseban ugovor.

5.2. *Ugovorna istraživačka organizacija*

5.2.1. Sve svoje obaveze i funkcije ili njihov dio sponzor može prenijeti na ugovornu istraživačku organizaciju, ali krajnju odgovornost za kvalitet i integritet rezultata ispitivanja uvijek snosi sponzor. Ugovorna istraživačka organizacija treba da ispunjava uvjete osiguranja i kontrole kvaliteta.

5.2.2. Bilo koja obaveza i funkcija u vezi sa ispitivanjem, koja je prenijeta i prihvaćena od strane ugovorne istraživačke organizacije, treba biti navedena u pisanom obliku.

5.2.3. Bilo koju obavezu i funkciju u vezi sa ispitivanjem, koja nije posebno prenesena i prihvaćena od ugovorne istraživačke organizacije, zadržava sponzor.

5.2.4. Sve što se u ovim smjernicama odnosi na sponzora vrijedi i za ugovornu istraživačku organizaciju u onoj mjeri u kojoj je ugovorna istraživačka organizacija preuzela obaveze i funkcije od sponzora u vezi sa provođenjem kliničkog ispitivanja.

5.3. *Stručno doktorsko mišljenje*

Treba odrediti medicinske stručnjake sa odgovarajućim kvalifikacijama koje će uvijek biti lako dostupni, radi pojašnjenja medicinskih pitanja i rješavanja problema u vezi sa ispitivanjem. Ako je neophodno, sponzor u tu svrhu može imenovati i vanjske konsultante.

5.4. *Plan ispitivanja*

5.4.1. Sponzor treba, u skladu sa potrebama, angažovati kvalifikovane osobe (npr. biostatističare, kliničke farmakologe i doktore) u svim fazama ispitivanja, od izrade Protokola i test

lista, preko planiranja analize, do analiziranja i pripremanja privremenih i završnih izvještaja kliničkog ispitivanja.

5.4.2. Pojašnjenja u vezi Protokola i izmjena i dopuna Protokola nalaze se u poglavlju 6., "ICH"-ovim Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju i drugim "ICH"-ovim uputstvima vezanim za planiranje ispitivanja, izradu Protokola i provođenje ispitivanja.

5.5. *Upravljanje ispitivanjem, rukovanje podacima i vođenje evidencije*

5.5.1. Sponzor treba imenovati odgovarajuće kvalifikovano osoblje za nadgledanje cjelokupnog provođenja ispitivanja, za rukovanje podacima, za potvrđivanje podataka, za provođenje statističke analize i pripremu izvještaja o ispitivanju.

5.5.2. Sponzor može postaviti neovisne komisije za praćenje podataka radi povremene procjene napretka kliničkog ispitivanja, uključujući podatke o sigurnosti i kritične zaključke o efikasnosti lijeka, te radi preporuke sponzoru da li da nastavi, modifikuje ili prekine ispitivanje. Neovisna komisija treba da ima pisane standardne operativne postupke i da čuva pisane izvještaje o svim svojim sastancima.

5.5.3. Kada se u ispitivanju koristi elektronsko upravljanje podacima, odnosno daljinski elektronski sistem, sponzor treba:

- osigurati i dokumentovati usaglašenost elektronskog sistema obrade podataka sa zahtjevima sponzora za kompletnost, tačnost, pouzdanost i dosljednost obrade, tj. validaciju;
- očuvati standardne operativne postupke za korištenje ovih sistema;
- osigurati sistem koji omogućava izmjenu podataka na način da je svaka izmjena evidentirana i da nema mogućnosti brisanja unesenih podataka (tj. održavanje preglednosti podataka ispitivanja);
- osigurati sistem sigurnosti kojim se sprječava neovlašteni pristup podacima;
- održavati listu osoba koje su ovlaštene da vrše promjenu podatke (vidjeti 4.1.5. i 4.9.3.);
- održavati odgovarajuću zaštitu podataka;
- sačuvati maskiranje, ukoliko postoji (npr. pri unosu i obradi podataka).

5.5.4. Ukoliko dođe do transformacije podataka za vrijeme njihove obrade, uvijek treba ostaviti mogućnost poređenja originalnih podataka sa transformisanim podacima.

5.5.5. Sponzor treba koristiti nedvosmislenu šifru za identifikaciju ispitanika (vidjeti 1.58.) koja omogućava identifikaciju svih prijavljenih podataka za svakog ispitanika.

5.5.6. Sponzor ili drugi vlasnici podataka treba da čuvaju sve svoje osnovne dokumente koji se tiču sponzora u vezi sa ispitivanjem (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja).

5.5.7. Te dokumente sponzor treba čuvati u skladu sa važećim zakonskim propisima zemalja u kojima je proizvod odobren za stavljanje u promet i/ili u zemljama u kojima namjerava podnijeti zahtjev za njegovo odobrenje.

5.5.8. Ako sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog proizvoda (tj. za neku ili sve indikacije, način primjene ili dozni oblik) treba čuvati sve svoje osnovne dokumente najmanje dvije godine od zvaničnog prekida ispitivanja ili u skladu sa važećim zakonskim propisima.

5.5.9. Ako sponzor prekine klinički razvoj ispitivanog proizvoda treba obavijestiti sve istraživače/ustanove i sva nadležna tijela.

5.5.10. Bilo koji prenos vlasništva podataka treba prijaviti odgovarajućim tijelima, u skladu sa važećim zakonskim propisima.

5.5.11. Osnovne dokumente sponzor treba čuvati najmanje dvije godine nakon posljednjeg odobrenja zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u zemljama "ICH" regiona, odnosno sve dok je u postupku zahtjev da se u tim zemljama lijek pusti u promet, odnosno najmanje dvije godine od zvaničnog prekida ispitivanja. Ovi dokumenti treba da se čuvaju u dužem vremenskom periodu ukoliko to zahtijevaju važeći zakonski propisi ili potrebe sponzora.

5.5.12. Sponzor treba u pisanom obliku obavijestiti istraživača/ustanovu o potrebi daljnjeg čuvanja podataka vezanih za ispitivanje, kao i o prestanku potrebe za njihovim čuvanjem.

5.6. Izbor istraživača

5.6.1. Sponzor je odgovoran za izbor istraživača/ustanove. Za pravilno provođenje ispitivanja za koje je izabran, svaki istraživač treba biti kvalifikovan svojim znanjem i iskustvom i treba raspolagati odgovarajućim mogućnostima (vidjeti 4.1., 4.2.). Sponzor je odgovoran za formiranje komisije za koordinaciju ispitivanja i/ili izbor istraživača-koordinatora koji su potrebni za organizaciju multicentričnih ispitivanja.

5.6.2. Prije sklapanja ugovora o provođenju ispitivanja sa istraživačem/ustanovom, sponzor treba istraživaču/ustanovi dostaviti Protokol, ažuriranu Brošuru za istraživača i treba mu omogućiti dovoljno vremena da prouči Protokol i dostavljenu dokumentaciju.

5.6.3. Sponzor treba da ugovori sa istraživačem/ustanovom da će:

- ispitivanje provoditi u skladu sa Dobrom kliničkom praksom, važećim zakonskim propisima (vidjeti 4.1.3.) i Protokolom ispitivanja odobrenim od strane sponzora i Etičkog odbora (vidjeti 4.5.1.);
- poštivati sve postupake za čuvanje podataka i izvještavanje;
- omogućiti monitoring, odit i inspekciju (vidjeti 4.1.4.);
- čuvati sve osnovne dokumente u vezi s ispitivanjem sve dok od sponzora ne dobije obavijest da više ne postoji potreba za njihovim čuvanjem (vidjeti 4.9.4. i 5.5.12.).

U znak potvrde dogovora istraživač/ustanova i sponzor potpisuju Protokol ili alternativni dokument.

5.7. Podjela nadležnosti

Prije početka ispitivanja, sponzor treba definirati, utvrditi i podijeliti sve obaveze i dužnosti vezane za ispitivanje.

5.8. Nadoknade ispitanicima i istraživačima

5.8.1. Sponzor treba istraživača/ustanovu (zakonski i materijalno) osigurati od tužbi proizašlih iz ispitivanja odnosno pružiti odštetu, izuzev kada se radi o tužbi za nesavjesnost i/ili nehat.

5.8.2. Sponzor u svojim odredbama i postupcima treba utvrditi visinu troškova liječenja ispitanika u slučaju povrede proizišle iz njegovog sudjelovanja u ispitivanju u skladu sa važećim zakonskim propisima.

5.8.3. Postupak i način pružanja odštete ispitaniku treba biti u skladu sa važećim zakonskim propisima.

5.9. Finansiranje

Finansijske aspekte ispitivanja treba dokumentirati ugovorom između sponzora i istraživača/ustanove.

5.10. *Obavještanje/podnošenje zahtjeva nadležnim tijelima*

Prije početka kliničkog ispitivanja, sponzor (odnosno sponzor i istraživač, ako je tako propisano važećim zakonskim propisima) treba odgovarajućim tijelima podnijeti potrebne zahtjeve za početak ispitivanja na procjenu, prihvatanje i/ili odobrenje (u skladu sa važećim zakonskim propisima). Svaka prijava/zahtjev treba biti datirana i sadržavati dovoljno podataka za identifikaciju Protokola.

5.11. Odluka Etičkog odbora

5.11.1. Sponzor od istraživača/ustanove treba dobiti:

- naziv i adresu Etičkog odbora ustanove;
- izjavu Etičkog odbora da su njegov sastav i rad u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonima i propisima;
- dokumentirano odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora i, ukoliko sponzor zatraži, kopiju aktuelnog Protokola, obrasca za pisani pristanak ispitanika, i sve druge pisane obavijesti namijenjene ispitanicima, postupak njihovog regrutovanja, kao i dokumentaciju koja se odnosi na nadoknade ispitanicima i ostale dokumente koje je zatražio Etički odbor.

5.11.2. Ako Etički odbor svoje odobrenje/pozitivno mišljenje uvjetuje izmjenom bilo kojeg aspekta ispitivanja kao što su izmjene i dopune Protokola, obrasca za pisani pristanak ispitanika, ostalih pisanih obavijesti i/ili ostalih postupaka namijenjenih ispitanicima, sponzor od istraživača/ustanove mora dobiti primjerak dokumenta sa izmjenama i datum odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora.

5.11.3. Sponzor od istraživača/ustanove treba dobiti dokumentaciju i datume ponovnih odobrenja, odnosno ponovne procjene sa pozitivnom odlukom Etičkog odbora, kao i povlačenja ili odgoda odobrenja/pozitivnog mišljenja.

5.12. Podaci o ispitivanom proizvodu

5.12.1. Prilikom planiranja ispitivanja, sponzor treba osigurati dovoljno podataka o sigurnosti i efikasnosti lijeka iz pretkliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koji opravdavaju izlaganje ljudi načinu primjene, doziranju, dužini ispitivanja i odgovarajuću populaciju planiranu za ispitivanje.

5.12.2. Kada dođe do značajnih novih informacija, sponzor treba ažurirati Brošuru za istraživača (vidjeti 7.)

5.13. *Proizvodnja, pakovanje i označavanje i šifriranje ispitivanog proizvoda*

5.13.1. Sponzor treba osigurati da je ispitivani proizvod (uključujući po potrebi i komparativni lijek i placebo) okarakterisan u skladu sa stadijem njegovog razvoja, da je proizveden u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom, i da je šifriran i označen na način koji štiti slijepi postupak, ukoliko postoji. Osim toga, označavanje treba biti u skladu sa važećim zakonskim propisima.

5.13.2. Sponzor treba navesti odgovarajuće uvjete čuvanja lijeka kao što su temperatura, zaštita od uticaja svjetlosti, vrijeme čuvanja, po potrebi postupke rekonstitucije lijeka i sredstva za infuziju, ukoliko je planirano. Sponzor treba o ovome treba obavijestiti sve uključene strane (tj. monitore, istraživače, farmaceute, voditelje skladišta).

5.13.3. Pakovanje ispitivanog proizvoda treba biti takvo da spriječi njegovu kontaminaciju i neprihvatljiv stepen oštećenja tokom transporta i skladištenja.

5.13.4. U slijepim ispitivanjima, sistem šifriranja ispitivanog proizvoda treba sadržavati i mehanizam koji omogućava brzu identifikaciju lijeka u hitnim slučajevima, ali koji onemogućava da se sljepoća prekine neprimijećeno.

5.13.5. Ukoliko se izvrše značajne izmjene u formulaciji ispitivanog ili komparativnog proizvoda tokom kliničkog razvoja, rezultati bilo koje dodatne studije formulisanog lijeka (npr. stabilnost, stepen raspoloživosti, bioraspoloživost) treba da budu dostupni prije upotrebe nove formulacije u kliničkom ispitivanju, radi procjene da li će takve izmjene značajno promijeniti farmakokinetički profil proizvoda.

5.14. Dostavljanje i rukovanje ispitivanim proizvodom

5.14.1. Sponzor je odgovoran za dostavljanje ispitivanog proizvoda istraživaču/ustanovi.

5.14.2. Sponzor ne treba dostaviti istraživaču/ustanovi ispitivani proizvod dok ne dobije svu potrebnu dokumentaciju (npr. odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora i nadležnih tijela).

5.14.3. Sponzor treba osigurati da pisani postupci sadrže instrukcije, kojih se istraživač/ustanova trebaju pridržavati tokom ispitivanja, za rukovanje i čuvanje ispitivanog proizvoda i pripadajuću dokumentaciju. Ove instrukcije trebaju obuhvatiti pravilan i siguran prijem, rukovanje, čuvanje i izdavanje ispitivanog proizvoda, preuzimanje neupotrebljenog ispitivanog proizvoda od ispitanika i njegov povrat sponzoru (odnosno drugi način uklanjanja neupotrijebljenog proizvoda ukoliko to sponzor odobri, a u skladu sa važećim zakonskim propisima).

5.14.4. Sponzor treba da:

- osigura pravovremeno dostavljanje ispitivanog proizvoda istraživaču;
- čuva evidenciju o prijevozu, prijemu, raspolaganju, povratu i uništavanju ispitivanog proizvoda (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja);
- osigura sistem povrata ispitivanog proizvoda i evidentiranja takvog preuzimanja (npr. za povlačenje proizvoda sa greškom, vraćanja po završetku ispitivanja, povrata po isteku roka trajanja);
- održava sistem za povlačenje neiskorištenog ispitivanog proizvoda i evidentiranja takvog povlačenja.

5.14.5. Sponzor treba da:

- poduzme potrebne mjere radi osiguranja stabilnosti ispitivanog proizvoda tokom perioda upotrebe;
- raspolaze dovoljnim količinama ispitivanog proizvoda za naknadnu potvrdu njegovih specifikacija, ukoliko se to pokaže neophodnim, i čuva dokumentaciju o analizi i karakteristikama uzorka proizvodne serije. U mjeri koju dozvoljava stabilnost lijeka, uzorke treba čuvati ili do završetka analize rezultata ispitivanja ili do roka propisanog važećim zakonskim propisima, ako se zahtijeva i duži period čuvanja.

5.15. Pristup dokumentaciji

5.15.1. Sponzor treba osigurati da je u Protokolu ili drugom pisanom sporazumu naglašeno da istraživač/ustanova moraju omogućiti direktan pristup originalnim podacima/dokumentima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog odbora i inspekcije od strane nadležnih tijela.

5.15.2. Sponzor treba utvrditi da je svaki ispitanik dao svoj pisani pristanak za direktan pristup njegovim originalnim zdravstvenim podacima radi monitoringa, odita, pregleda od strane Etičkog odbora i inspekcije od strane nadležnih tijela.

5.16. Podaci o sigurnosti

5.16.1. Sponzor je odgovoran za kontinuiranu procjenu sigurnosti ispitivanog proizvoda.

5.16.2. Sponzor treba hitno obavijestiti sve istraživače/ustanove i nadležna tijela o saznanjima koja mogu nepovoljno uticati na sigurnost ispitanika, na provođenje ispitivanja ili izmjenu odobrenja/pozitivnog mišljenja Etičkog odbora.

5.17. Prijavljanje neželjenih reakcija na lijek

5.17.1. Sponzor treba hitno izvijestiti sve istraživače/ustanove, Etičke odbore (gdje je to potrebno) i nadležna tijela o svim ozbiljnim i neočekivanim neželjenim reakcijama na lijek.

5.17.2. Ovi hitni izvještaji trebaju biti u skladu sa važećim zakonskim propisima i "ICH"- ovim Smjernicama za upravljanje podacima o kliničkoj sigurnosti: Definicije i norme za hitno izvještavanje.

5.17.3. Sponzor treba dostaviti nadležnim tijelima sve ažurirane i periodične izvještaje o sigurnosti, u skladu sa važećim zakonskim propisima.

5.18. Monitoring

5.18.1. Svrha

Svrha monitoringa ispitivanja je potvrditi:

- da su osigurani zaštita prava i dobrobit ispitanika;
- tačnost i potpunost podataka iz ispitivanja i saglasnost sa originalnim dokumentima;
- da se ispitivanje provodi u skladu sa važećim odobrenim Protokolom i njegovim izmjenama i dopunama, s Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

5.18.2. Izbor i kvalifikacije monitora

- Sponzor treba da osigura monitora,
- Monitor treba da ima odgovarajuće kvalifikacije i znanstveno i/ili kliničko znanje potrebno da vrši odgovarajući monitoring ispitivanja. Kvalifikacije monitora treba da budu dokumentirane,
- Monitor treba da bude potpuno upoznat s ispitivanim proizvodom, Protokolom, obrascem za pisani pristanak i drugim pisanim obavijestima namijenjenim ispitanicima, sa standardnim operativnim postupcima i važećim zakonskim propisima.

5.18.3. Obim i priroda monitoringa

Sponzor treba da osigura odgovarajući monitoring ispitivanja, kao i da odredi odgovarajući obim i prirodu monitoringa. Određivanje obima i prirode monitoringa treba da bude zasnovano na činjenicama kao što su cilj, svrha, plan, kompleksnost, sljepoća, veličina i zaključci ispitivanja. Potrebno je da se monitoring centra ispitivanja provede prije, za vrijeme i poslije završetka ispitivanja. Međutim, u izuzetnim okolnostima sponzor može odrediti centralni monitoring vezano za postupke kao što su obuka istraživača i stručni sastanci, dok detaljna pisana usputstva mogu osigurati odgovarajuće provođenje ispitivanja u skladu sa Dobrom kliničkom praksom. Statistički kontrolisano uzorkovanje može biti prihvatljiva metoda izbora podataka za provjeru.

5.18.4. Dužnosti monitora

U skladu sa zahtjevima sponzora, monitor treba osigurati pravilno provođenje i dokumentiranje ispitivanja u centru ispitivanja, provodeći slijedeće aktivnosti vezane za ispitivanje ili centar provođenja ispitivanja:

- djeluje kao glavna linija u komunikaciji između sponzora i istraživača;

- b) potvrđuje ima li istraživač odgovarajuće kvalifikacije i mogućnosti (vidjeti 4.1., 4.2., 5.6.), koji ostaju odgovarajući tokom ispitivanja, i odgovaraju li prostorije, laboratorije, oprema i osoblje zahtjevima za sigurno i pravilno provođenje ispitivanja tokom perioda ispitivanja;
- c) potvrđuje za ispitivani proizvod:
- da su vrijeme i uvjeti skladištenja prihvatljivi i da postoji dovoljna količina za provođenje ispitivanja;
 - da se ispitivani proizvod daje isključivo ispitanicima uključenim u ispitivanje i da se primjenjuju doze određene Protokolom;
 - da su ispitanici dobili odgovarajuće uputstvo za pravilnu primjenu, rukovanje, čuvanje i vraćanje ispitivanog proizvoda;
 - da se preuzimanje, upotreba i povrat ispitivanog proizvoda na mjestu ispitivanja kontroliše i na odgovarajući način dokumentuje;
 - da je uklanjanje neiskorištenog ispitivanog proizvoda u skladu s Protokola u skladu sa važećim zakonskim propisima i uputstvima sponzora;
- d) potvrđuje pridržava li se istraživač odobrenog Protokola i svih odobrenih izmjena i dodataka;
- e) potvrđuje da je pisani pristanak ispitanika dobiven prije nego što je ispitanik uključen u ispitivanje;
- f) potvrđuje da je istraživač dobio važeću Brošuru za istraživača, svu dokumentaciju, kao i ostalo potrebno za pravilno provođenje ispitivanja, a saglasno važećim zakonskim propisima;
- g) osigurava da istraživač i istraživački tim budu dobro obaviješteni o ispitivanju;
- h) potvrđuje da istraživač i istraživački tim provode utvrđene funkcije u ispitivanju u skladu s Protokolom i drugim pisanim sporazumom između sponzora i istraživača/ustanove i da ove funkcije nisu prenijete na neovlaštene osobe;
- i) potvrđuje da istraživač u ispitivanju uključuje samo one ispitanike koji zadovoljavaju kriterije za sudjelovanje;
- j) izvještava o stepenu regrutovanja ispitanika;
- k) potvrđuje da su originalni dokumenti i druga dokumentacija o ispitivanju tačni, potpuni, i ažurni;
- l) potvrđuje da istraživač dostavlja sve potrebne izvještaje, obavijesti i zahtjeve; tačnost, kompletnost, pravovremenost, čitljivost i datiranost ove dokumentacije, kao i to da oni identifikuju ispitivanje;
- m) provjerava tačnost i kompletnost popunjavanja test listi, originalne dokumentacije i ostalih zapisa u vezi sa ispitivanjem. Monitor posebno mora potvrditi da se:
- podaci u test listama koje zahtijeva Protokol tačno upisuju i u saglasnosti su sa podacima iz originalnih dokumenata;
 - bilo koja promjena doze/terapije pravilno dokumentira za svakog ispitanika;
 - neželjeni događaji, istovremena terapija i novonastale bolesti upisuju u test liste u skladu sa Protokolom;
 - izostanci posjeta ispitanika, neizvršene pretrage i pregledi jasno navode u test listama;
 - sva isključenja i odustajanja ispitanika iz ispitivanja prijavljuju i obrazlažu u test listama;
- n) obavještava istraživača o eventualnim greškama, propustima ili nečitljivosti podataka u test listama. Monitor treba osigurati da se odgovarajuće ispravke, dopune i brisanje podataka vrše, datiraju, obrazlažu (ako je neophodno) i da se stavljaju inicijali istraživača ili člana istraživačkog tima ovlaštenog da vrši izmjene u test listi u ime istraživača. Ovo ovlaštenje treba biti dokumentirano;
- o) utvrđuje da li se neželjeni događaji pravilno prijavljuju i u vremenskom roku koji zahtijeva Dobra klinička praksa, Protokol, Etički odbor, sponzor i važeći zakonski propisi;
- p) utvrđuje način čuvanja osnovne dokumentacije od strane istraživača (vidjeti 8. Osnovni dokumenti za provođenje kliničkog ispitivanja);
- r) ukazuje istraživaču na odstupanja od Protokola, standardnih operativnih postupaka, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa i poduzima odgovarajuće mjere u sprječavanju ponavljanja uočenih odstupanja.
- 5.18.5. Postupci monitoringa
Monitor treba slijediti utvrđene pisane standardne operativne postupke sponzora, kao i one postupke koje je sponzor posebno utvrdio za monitoring datog ispitivanja.
- 5.18.6. Izvještaj o monitoringu
- a) Monitor treba podnijeti pisani izvještaj sponzoru nakon svake posjete centru provođenja ispitivanja ili nakon svakog drugog vida komunikacije vezanog za ispitivanje;
- b) Izvještaj treba sadržavati datum, mjesto, ime monitora i ime istraživača ili druge osobe s kojom je monitor komunicirao;
- c) Izvještaj treba sadržavati sažeti prikaz onoga što je monitor pregledao i izjavu monitora o važnim nalazima/saznanjima, odstupanjima ili nedostacima, zaključcima i mjerama koje su poduzete ili ih treba poduzeti i/ili mjerama koje se preporučuju u cilju osiguranja usklađenosti;
- d) Pregled i praćenje izvještaja sa monitoringa ispitivanja treba da dokumentuje ovlašteni predstavnik sponzora.
- 5.19. Odit
Pri provođenju odita, koji je dio osiguranja kvaliteta, sponzor treba uzeti u obzir slijedeće:
- 5.19.1. Svrha odita
Svrha sponzorovog odita, koji je neovisan i odvojen od rutinskog monitoringa i kontrole kvaliteta, treba da bude procjena provođenja ispitivanja i pridržavanja Protokola, standardnih operativnih postupaka, Dobre kliničke prakse i važećih zakonskih propisa.
- 5.19.2. Izbor i kvalifikacije oditora
- a) Za provođenje odita sponzor treba da imenuje osobe koje su neovisne od kliničkog ispitivanja, odnosno sistema.
- b) Sponzor treba da osigura da oditori budu kvalifikovani praksom i iskustvom za pravilno provođenje odita. Kvalifikacije oditora treba da budu dokumentirane.
- 5.19.3. Postupci odita
- a) Sponzor treba da osigura da se odit nad podacima i postupcima kliničkog ispitivanja provodi u skladu sa sponzorovim pisanim postupcima o tome šta i kako treba da se nadzire, koliko često i kakvog oblika i sadržaja trebaju biti izvještaji o nadzoru.
- b) Sponzorov plan i postupci odita ispitivanja treba da budu zasnovani na važnosti ispitivanja planiranog za podnošenje nadležnim tijelima, broju ispitanika, tipu i kompleksnosti ispitivanja, nivou rizika za ispitanike i bilo kojim drugim uočenim problemima.

- c) Zapažanja i nalazi odira trebaju biti dokumentirani.
- d) U cilju zaštite neovisnosti i značaja funkcije odita, nadležna tijela ne treba rutinski da traže izvještaje sa odita. Nadležna tijela mogu zatražiti pristup izvještaju sa odita u pojedinačnim slučajevima kada postoji dokaz ozbiljnog odstupanja od Dobre kliničke prakse, odnosno tokom sudskog postupka.
- e) Kada je predviđeno važećim zakonom ili propisima, sponsor je dužan dostaviti potvrdu o izvršenom oditu.

5.20. Neusklađenost

5.20.1. U slučaju nepridržavanja Protokola, standardnih operativnih procedura, Dobre kliničke prakse i/ili važećih zakonskih propisa od strane istraživača/ustanove odnosno člana sponzorovog tima, sponsor treba da poduzme hitne mjere kojima će osigurati njihovo poštivanje.

5.20.2. Ukoliko se postupkom monitoringa i/ili odita utvrdi ozbiljno i/ili stalno odstupanje od plana od strane istraživača/ustanove, sponsor treba prekinuti njegovo sudjelovanje u ispitivanju. Kada se sudjelovanje istraživača/ustanove prekine zbog odstupanja, sponsor o tome odmah mora obavijestiti nadležna tijela.

5.21. Prijevremeni završetak ili odgoda kliničkog ispitivanja

Ukoliko je ispitivanje prekinuto ili odloženo, sponsor o tome odmah treba obavijestiti istraživača/ustanovu i nadležna tijela i navesti razloge za prekid ili odgodu. Također, sponsor ili istraživač/ustanova, zavisno od važećih zakonskih propisa, treba odmah da obavijeste Etički odbor i dostave razloge za prekid ili odgodu.

5.22. Izvještaji o kliničkom ispitivanju

Bilo da je ispitivanje završeno ili prekinuto, sponsor treba da osigura pripremu i podnošenje izvještaja o kliničkom ispitivanju nadležnim tijelima u skladu sa važećim zakonskim propisima. Sponsor također treba osigurati da su izvještaji o kliničkom ispitivanju sastavni dio zahtjeva za dobivanje dozvole za stavljanje lijeka u promet, formirani prema "ICH"-ovim Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju. (NAPOMENA: "ICH"-ove Smjernice za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju dopuštaju skraćene izvještaje u nekim slučajevima).

5.23. Multicentrična ispitivanja

Za multicentrična ispitivanja, sponsor treba da osigura:

5.23.1. Da svi istraživači provode ispitivanje strogo se pridržavajući Protokola dogovorenog sa sponzorom i odobrenog od strane nadležnih tijela i, ukoliko se traži, za koje postoji odobrenje/pozitivno mišljenje Etičkog odbora.

5.23.2. Da obrazac test liste omogućava sagledavanje svih potrebnih podataka u svakom centru multicentričnog ispitivanja. Onim istraživačima koji skupljaju dodatne podatke treba da se dostave dopunske test liste čija forma također omogućava bilježenje dodatnih podataka.

5.23.3. Da su prije početka ispitivanja dokumentirane dužnosti istraživača-koordinatora i drugih istraživača.

5.23.4. Da su svi istraživači dobili uputstva o pridržavanju Protokola, poštivanju jedinstvenih standarda za procjenu kliničkih i laboratorijskih rezultata i o popunjavanju test listi.

5.23.5. Pojednostavljenu komunikaciju između istraživača.

6. PROTOKOL KLINIČKOG ISPITIVANJA I NJEGOVE IZMJENE I DODACI

Protokol kliničkog ispitivanja treba da sadrži dijelove navedene u ovom poglavlju. Međutim, podaci vezani za centar ispitivanja mogu da se navedu na posebnim stranicama Protokola ili utvrde u posebnom ugovoru, a neki od dolje navedenih podataka mogu da budu dio druge dokumentacije, kao što je Brošura za istraživača.

6.1. Opće informacije

6.1.1. Naziv, broj i datum Protokola. Izmjene i dodaci Protokola također trebaju imati broj i datum.

6.1.2. Ime i adresa sponzora i monitora (ukoliko se adresa monitora razlikuje od sponzorove).

6.1.3. Ime i zvanje osobe ovlaštene da u ime sponzora potpiše Protokol i njegove izmjene i dodatke.

6.1.4. Ime, zvanje, adresu i telefonski broj sponzorovog medicinskog eksperta (doktora medicine ili doktora stomatologije) za ispitivanje.

6.1.5. Ime i zvanje istraživača odgovornih za provođenje ispitivanja i adrese i telefonski broj centara ispitivanja.

6.1.6. Ime, zvanje, adresu i telefonski broj kvalificiranog doktora medicine (ili doktora stomatologije) odgovornog za sve zdravstvene odluke vezane za ispitivanje (ukoliko to nije istraživač).

6.1.7. Naziv i adresu kliničkih laboratorija i ostalih medicinskih/tehničkih odjela i/ili ustanova uključenih u ispitivanje.

6.2. Osnovne informacije

6.2.1. Naziv i opis ispitivanog proizvoda.

6.2.2. Sažetak klinički važnih rezultata dobivenih iz pretkliničkih istraživanja i relevantnih kliničkih ispitivanja.

6.2.3. Sažetak poznatih mogućih rizika i koristi za ispitanike.

6.2.4. Opis i obrazloženje načina primjene lijeka, doziranja, režima doziranja i dužine terapije.

6.2.5. Izjava da će se ispitivanje provoditi u skladu sa Protokolom kliničkog ispitivanja, Dobrom kliničkom praksom i važećim zakonskim propisima.

6.2.6. Opis populacije ispitanika.

6.2.7. Reference iz literature i podatke važne za ispitivanje koji potvrđuju racionalnu osnovu za ispitivanje.

6.3. Ciljevi i svrha ispitivanja

Detaljan opis ciljeva i svrhe ispitivanja.

6.4. Protokol ispitivanja

Znanstveni integritet ispitivanja i vjerodostojnost podataka dobivenih u ispitivanju bitno zavise od Protokola. Opis plana ispitivanja treba sadržavati:

6.4.1. Detaljan opis primarnih i sekundarnih ciljeva ispitivanja.

6.4.2. Opis vrste/dizajna ispitivanja (npr. dvostruko-slijepo, uporedno, placebo kontrolisano) i šematski dijagram plana ispitivanja, postupaka i faza.

6.4.3. Opis mjera poduzetih za izbjegavanje pristrasnosti, uključujući:

a) randomizaciju,

b) sljepoću.

6.4.4. Opis terapije, doze i doznog režima ispitivanog proizvoda. To uključuje i opis doznih oblika, pakovanja i označavanja ispitivanog proizvoda.

6.4.5. Očekivano trajanje učešća ispitanika u ispitivanju i opis i trajanje svih perioda ispitivanja, uključujući i period praćenja (ako je predviđen).

6.4.6. Opis kriterija za prestanak ili prekid ispitivanja za pojedine ispitanike, dijelove ispitivanja ili cjelokupno ispitivanje.

6.4.7. Postupke za vođenje evidencije o ispitivanom proizvodu, uključujući placebo i komparativni lijek.

6.4.8. Opis čuvanja šifri za randomizaciju i postupaka za njihovo dešifriranje.

6.4.9. Opis svih podataka koje treba direktno unijeti u test listu ispitanika (tj. bez prethodnog pisanog ili elektronskog zapisa) i podataka koji se smatraju originalnim.

6.5. Izbor i isključivanje ispitanika

6.5.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanika.

6.5.2. Kriterijumi za isključivanje ispitanika.

6.5.3. Kriterijumi za povlačenje ispitanika, odnosno završetak terapije ispitivanim proizvodom i postupci kojima se određuje sljedeće:

- a) kada i kako se povlači ispitanik iz ispitivanja/terapije ispitivanim proizvodom;
- b) vrstu potrebnih podataka i vremenski rok za njihovo prikupljanje;
- c) mijenjaju li se ovi ispitanici drugima i kako;
- d) praćenje ispitanika koji se povuku iz ispitivanja/terapije ispitivanim proizvodom.

6.6. Terapija ispitanika

6.6.1. Planirana terapija, uključujući nazive svih proizvoda, doze i režime doziranja, način primjene i terapijski period, uključujući period praćenja ispitanika za svaki ispitivani proizvod i terapijsku skupinu.

6.6.2. Dozvoljena medikacija, odnosno terapija (uključujući urgentnu terapiju) i ona koja nije dozvoljena prije, odnosno tokom ispitivanja.

6.6.3. Postupke za praćenje pridržavanja plana ispitivanja od strane ispitanika.

6.7. Procjena efikasnosti

6.7.1. Utvrđivanje parametara efikasnosti.

6.7.2. Metode i vremenski period za procjenu, evidentiranje i analizu parametara efikasnosti.

6.8. Procjena sigurnosti

6.8.1. Utvrđivanje parametara sigurnosti.

6.8.2. Metode i vremenski period za procjenu, evidentiranje i analizu parametara sigurnosti.

6.8.3. Postupci evidentiranja neželjenih događaja i pridruženih oboljenja, kao i izvještavanje o njima.

6.8.4. Način i dužina perioda praćenja ispitanika nakon neželjenog događaja.

6.9. Statistički podaci

6.9.1. Opis statističkih metoda koje će se primijeniti, uključujući i vrijeme za bilo koju planiranu međuanalizu.

6.9.2. Broj planiranih ispitanika. U multicentričnim ispitivanjima treba navesti planirani broj ispitanika za svaki centar provođenja ispitivanja. Razlog za izbor određene veličine uzorka (broja ispitanika), uključujući uticaj na značaj ispitivanja i njegovu kliničku opravdanost.

6.9.3. Step en značaja koji će se koristiti.

6.9.4. Kriterijumi za završetak ispitivanja.

6.9.5. Postupci za objašnjenje nedostataka, neiskorištenih ili lažnih podataka.

6.9.6. Postupci za izvještavanje o odstupanjima od originalnog statističkog plana (bilo koje odstupanje od originalnog statističkog plana treba opisati i obrazložiti u Protokolu i/ili završnom izvještaju).

6.9.7. Izbor ispitanika za uključivanje u analize (npr. svi randomizovani ispitanici, ispitanici koji su dobili ispitivani lijek, pogodni ispitanici, procjenjivi ispitanici).

6.10. Direktn pristup izvornim podacima/dokumentima

Sponzor treba osigurati da se u Protokolu ili drugom pisanom dokumentu naznači da će istraživač/ustanova dozvoliti monitoring i odit, razmatranje od strane Etičkog odbora i inspekcije od strane nadležnih tijela, tako što će omogućiti pristup originalnim podacima/dokumentima.

6.11. Osiguranje kvaliteta i kontrola kvaliteta

6.12. Etički aspekti ispitivanja

Opis etičkih razmatranja vezanih za kliničko ispitivanje.

6.13. Rukovanje podacima i čuvanje dokumentacije

6.14. Finansiranje i osiguranje

Način finansiranja i osiguranja treba da se navede samo ukoliko nisu navedeni u posebnom ugovoru.

6.15. Politika objavljivanja

Dogovor o objavljivanju rezultata ispitivanja treba da se navede samo ukoliko nisu navedeni u posebnom ugovoru.

6.16. Dodaci

(Napomena: S obzirom da su Protokol i izvještaj o kliničkom ispitivanju/studiji vrlo bliski, dodatne informacije mogu se naći u "ICH"-ovim Smjernicama za strukturu i sadržaj izvještaja o kliničkom ispitivanju.)

7. BROŠURA ZA ISTRAŽIVAČA

7.1. Uvod

Brošura za istraživača je zbir kliničkih i pretkliničkih podataka o ispitivanom proizvodu koji su važni za njegovo ispitivanje na ljudima. Njena svrha je pružiti istraživačima i drugim osobama uključenim u ispitivanje informacije koje olakšavaju razumijevanje i pospješuju poštivanje Protokola kliničkog ispitivanja, razjasniti mnoge stavke protokola kao što su doze, režim doziranja, način primjene i postupke za kontrolu sigurnosti ispitivanja. Brošura za istraživača također pruža uvid u kliničku obradu ispitanika tokom kliničkog ispitivanja. Izbjegavajući promociju proizvoda, informacije treba prikazati na sažet, jednostavan, objektivan i uravnotežen način koji kliničaru ili istraživaču omogućava puno razumijevanje i samostalno donošenje objektivne ocjene ispravnosti predloženog ispitivanja na osnovu procjene odnosa rizika i dobiti. Iz tog razloga, uopćeno, u izradi Brošure za istraživače treba da sudjeluje medicinski kvalifikovana osoba, ali sadržaj mogu odobriti samo medicinski stručnjaci iz oblasti na koju se podaci odnose.

Ove Smjernice utvrđuju samo minimum informacija koje trebaju biti sadržane u Brošuri za istraživača i predlažu njegov izgled. Očekuje se da će vrsta i obim dostupnih informacija zavistiti od faze razvoja ispitivanog proizvoda. Ako se ispitivani proizvod već nalazi u prometu i njegove farmakološke osobine su opće poznate doktorima, nije potrebna obimna Brošura za istraživača. Ukoliko nadležna tijela dozvole, odgovarajuća zamjena za Brošuru mogu biti osnovni podaci o ispitivanom proizvodu i tekst uputstva za upotrebu lijeka, pod uvjetom da obuhvataju važeće, obimne i detaljne podatke o svim aspektima ispitivanog proizvoda koji mogu biti važni za istraživača. Ukoliko se ispituje nova upotreba ispitivanog proizvoda koji ima dozvolu za promet (npr. nova indikacija), treba pripremiti Brošuru specifičnu za tu novu primjenu. Brošuru treba ponovno razmotriti, najmanje jednom godišnje, i po potrebi revidirati u skladu sa sponzorovim pisanim procedurama. Češće kontrole mogu biti potrebne zavisno od faze razvoja i novih važnih informacija. Nove informacije međutim mogu biti toliko važne

da - držeći se Dobre kliničke prakse - prije uključivanja u revidiranu Brošuru, treba da se razmotre sa istraživačima, Etičkim odborom i/ili nadležnim tijelima.

Dužnost sponzora je da istraživačima stavi na raspolaganje ažuriranu Brošuru za istraživača, a istraživači su odgovorni za dostavljanje ažurirane Brošure Etičkom odboru. U slučaju da ispitivanje sponzorira istraživač, sponzor-istraživač treba utvrditi da li je moguće Brošuru dobiti od proizvođača. Ako ispitivani proizvod osigurava sponzor-istraživač, tada je on dužan da osigura neophodne informacije osoblju koje sudjeluje u ispitivanju. U slučajevima gdje nije praktično izraditi službenu Brošuru, sponzor-istraživač treba u zamjenu proširiti uvodni dio Protokola ispitivanja koji sadrži minimum aktuelnih podataka opisanih u ovim smjernicama.

7.2. Opće odredbe

Brošura za istraživača treba da sadrži:

7.2.1. Naslovnu stranu

Na naslovnoj strani se treba navesti ime sponzora, ispitivanog proizvoda (tj. broj istraživanja, hemijski naziv, generički naziv – INN, zaštićeno ime ako postoji i ako je pravno moguće) i datum izdavanja Brošure. Navodi se i broj do tada važeće Brošure, datum i broj izdanja koje se zamjenjuje. Primjer za naslovnu stranu nalazi se u Dodatku 1 (vidjeti 7.4.).

7.2.2. Izjavu o povjerljivosti podataka

Sponzor može da uključi izjavu kojom se od istraživača traži da Brošuru smatra povjerljivim dokumentom koji može dati na uvid i korištenje isključivo istraživačkom timu, odnosno Etičkom odboru i nadležnim tijelima.

7.3. Sadržaj Brošure za istraživača

Brošura treba sadržavati slijedeća poglavlja, dokumentirana dostupnim podacima iz literature (referencama):

7.3.1. Sadržaj

Primjer sadržaja nalazi se u Dodatku 2 (vidjeti 7.5.).

7.3.2. Sažetak

Treba dati kratak sažetak (po mogućnosti ne duži od dvije stranice) u kojem su navedeni najvažniji dostupni podaci o fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim, farmakokinetičkim, metaboličkim osobinama i dostupne kliničke podatke relevantne za određenu fazu kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

7.3.3. Uvod

Ukratko navesti hemijski naziv ispitivanog proizvoda (generički naziv – INN i zaštićeno ime, ako postoji), sve aktivne sastojke, farmakološku skupinu kojoj pripada i očekivane indikacije za profilaksu, liječenje i dijagnozu. Konačno, u uvodu treba definirati opći pristup za ocjenu ispitivanog proizvoda.

7.3.4. Fizičko-hemijske i farmaceutske osobine i formulacija proizvoda

Treba opisati supstance od kojih se sastoji ispitivani proizvod (uključujući hemijske i/ili strukturne formule) i kratki pregled glavnih fizičkih, hemijskih i farmaceutskih osobina.

Da bi se mogle poduzeti odgovarajuće mjere zaštite tokom ispitivanja, potrebno je navesti formulacije, uključujući ekscipijense i obrazložiti njihovu primjenu ukoliko je to klinički značajno. Također, treba navesti uputstvo za čuvanje i rukovanje određenim farmaceutskim oblicima.

Treba navesti svaku strukturnu sličnost sa drugim poznatim preparatima.

7.3.5. Pretklinička ispitivanja

Rezultate svih značajnijih pretkliničkih ispitivanja farmakologije, toksikologije, farmakokinetike i metabolizma

ispitivanog proizvoda treba navesti u sažetom obliku. Sažetak treba sadržavati metodologiju, rezultate i razmatranje o važnosti rezultata za ispitane povoljne, odnosno eventualne nepovoljne učinke kod ljudi.

- vrste eksperimentalnih životinja;
- broj i pol životinja u svakoj grupi;
- jedinicu doze (npr. mg/kg);
- dozni interval;
- način primjene;
- dužinu primjene;
- podatke o sistemskoj raspodjeli;
- dužinu perioda praćenja nakon terapije;
- rezultate, uključujući slijedeće aspekte:
 - prirodu i učestalost farmakoloških i toksikoloških reakcija;
 - ozbiljnost i intenzitet farmakoloških i toksikoloških reakcija;
 - vrijeme njihovog početka;
 - reverzibilnost reakcija;
 - trajanje reakcija;
 - odnos doze i reakcije.

U cilju bolje preglednosti, poželjno je da se podaci prikažu tabelarno.

U dolje navedenim poglavljima treba razmotriti najvažnije rezultate pretkliničkih ispitivanja, uključujući uočene efekte pri primijenjenim dozama, važnost za primjenu kod ljudi i ostale aspekte koji će se proučavati na ljudima. Ukoliko je moguće, treba uporediti rezultate primjene efikasnih i netoksičnih doza kod iste vrste životinja (npr. razmotriti terapijski indeks). Treba razmotriti važnost svih podataka pri planiranju doziranja kod ljudi. Uvijek kada je to moguće, doziranje treba zasnivati na bazi nivoa u krvi/tkivu, a ne na bazi mg/kg.

(1) Pretklinička farmakologija

Treba dati sažetak farmakoloških aspekata ispitivanog proizvoda te značajnih metaboličkih studija na životinjama, gdje postoji. Ovakav sažetak treba da obuhvati ispitivanja u kojima je ocijenjeno moguće terapijsko dejstvo lijeka (npr. način djelovanja, vezivanje za receptore i specifičnost) i njegova sigurnost (npr. posebna ispitivanja ostalih farmakoloških dejstava osim terapijskih).

(2) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod životinja

Treba dati sažetak farmakokinetike, biotransformacije i distribucije ispitivanog proizvoda kod svih životinja na kojima je provedeno pretkliničko istraživanje. Pri razmatranju rezultata treba uzeti u obzir resorpciju i lokalnu i sistemsku bioraspodjelu ispitivanog proizvoda i njegovih metabolita, kao i njihovu povezanost sa farmakološkim i toksikološkim nalazima dobivenim iz eksperimenata na životinjskim vrstama.

(3) Toksikologija

U sažetku treba opisati toksične efekte iz značajnih studija provedenih na različitim životinjskim vrstama, i to da sadrži slijedeće:

- pojedinačnu dozu;
- ponovljenu dozu;
- kancerogenost;
- posebna ispitivanja (npr. iritacija i senzibilizacija);
- reproduktivnu toksikologiju;
- genotoksičnost (mutagenost).

7.3.6. Djelovanje kod ljudi

Treba detaljno navesti poznate efekte ispitivanog proizvoda kod ljudi, uključujući podatke o njegovoj

farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odnosu doze i efekta, sigurnosti, djelotvornosti i drugim farmakološkim djelovanjima. Tamo gdje je to moguće treba dati sažetak svih završenih kliničkih ispitivanja. Također, treba navesti podatke koji se odnose na primjenu ispitivanog proizvoda izvan kliničkih ispitivanja, kao što su iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

(1) Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod ljudi

Ukoliko su dostupni, treba u sažetak podataka o farmakokinetici ispitivanog proizvoda uključiti slijedeće:

- farmakokinetiku (uključujući metabolizam i resorpciju, vezivanje za proteine plazme, raspodjelu i eliminaciju);
- bioraspoloživost ispitivanog proizvoda (apsolutnu i relativnu, ukoliko je moguće) za različite dozne oblike;
- populacione podgrupe (npr. prema polu, starosti i oštećenju funkciji organa);
- interakcije (npr. interakcije lijekova, te uticaj hrane);
- ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate ispitivanja provedenih u okviru kliničkih ispitivanja za različite populacione skupine).

(2) Sigurnost i efikasnost

Treba dati sažetak podataka o sigurnosti, farmakodinamici, djelotvornosti (i metabolizmu, ukoliko je potrebno), kao i informacije o doznoj zavisnosti efekta, dobivenih iz ranijih ispitivanja kod ljudi (zdravih volontera i/ili bolesnika). Treba razmotriti značenje ovih podataka. Tamo gdje je završeno više kliničkih ispitivanja, pregledni sažeci dobivenih rezultata o sigurnosti i djelotvornosti prema indikacijama ili podskupinama mogu dati jasan prikaz podataka. Zajednički tabelarni prikaz neželjenih reakcija na ispitivani proizvod (za sve ispitivane indikacije) može biti vrlo značajan. Treba razmotriti značajne razlike u neželjenim reakcijama prema indikacijama i podgrupama ispitanika.

Brošura za istraživača treba opisati moguće rizike i neželjene reakcije na lijek na osnovu ranijih iskustava sa ispitivanim proizvodom i srodnim lijekovima. Također treba navesti upozorenja i posebne mjere kao sastavni dio primjene ispitivanog proizvoda.

(3) Iskustva nakon stavljanja ispitivanog proizvoda u promet

U Brošuri treba navesti zemlje u kojima je ispitivani proizvod dobio dozvolu za stavljanje u promet. Treba dati sažetak svih važnih podataka dobivenih sa tržišta (npr. formulacije, doziranje, putevi primjene, neželjene reakcije). U Brošuri također treba navesti zemlje u kojima ispitivani proizvod nije dobio odobrenje za stavljanje u promet, ili je povučen sa tržišta, odnosno poništena mu je registracija.

7.3.7. Sažetak podataka i uputstvo za istraživača

Ovo poglavlje treba sadržavati sveobuhvatno razmatranje pretkliničkih i kliničkih podataka i dati sažetak različitih aspekata ispitivanog proizvoda na osnovu podataka iz različitih izvora. Time se istraživaču daje najrelevantnija prezentacija dostupnih podataka i ocjena njihovog značenja za buduća klinička ispitivanja.

Kada postoje, treba razmotriti objavljene izvještaje o srodnim proizvodima. To istraživaču može pomoći u predviđanju neželjenih reakcija na ispitivani proizvod ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

Cilj ovog poglavlja je da istraživaču pruži jasan uvid u moguće rizike i neželjene reakcije, u specifične testove,

zapažanja i mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom kliničkog ispitivanja. Uvid se treba zasnivati na dostupnim fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim podacima o ispitivanom proizvodu. Istraživaču takode treba dati smjernice za prepoznavane i liječenje kod predoziranja i neželjenih reakcija na osnovu ranijih iskustava kod ljudi i farmakologiji ispitivanog proizvoda.

7.4. DODATAK 1:

Primjer za naslovnu stranu Brošure za istraživača:

Sponzor:

Proizvod:

Broj ispitivanja:

Naziv(i) proizvoda: Hemijsko ime, (odobreno) generičko ime, zaštićeno ime (po želji sponzora):

Broj izdanja brošure:

Datum izdavanja brošure:

Broj prethodne verzije brošure:

Datum izdavanja prethodne verzije brošure:

7.5. DODATAK 2:

Primjer za sadržaj Brošure za istraživača:

Izjava o povjerljivosti (po želji)

Šema sa potpisima (po želji)

Sadržaj

Sažetak

Uvod

Fizičko-hemijske i farmaceutske osobine i formulacija proizvoda:

Pretklinička ispitivanja

Pretklinička farmakologija

Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod životinja

Toksikologija

Djelovanje kod ljudi

Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog proizvoda kod ljudi

Sigurnost i efikasnost

Iskustva nakon stavljanja ispitivanog proizvoda u promet

Sažetak podataka i uputstvo za istraživača

Reference: 1) publikacije

2) izvještaji

Reference, ukoliko postoje, treba da se slože na kraju svakog poglavlja.

Prilozi (ako ih ima).

8. OSNOVNI DOKUMENTI ZA PROVOĐENJE KLINIČKOG ISPITIVANJA

8.1. Uvod

Osnovni dokumenti su oni dokumenti koji pojedinačno ili zajedno omogućavaju procjenu provođenja ispitivanja i kvaliteta podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem. Ti dokumenti služe kao dokaz da su se istraživač, sponzor i monitor pridržavali normi dobre kliničke prakse i svih važećih zakonskih propisa.

Uz to, osnovni dokumenti imaju važnu ulogu. Pravovremeno popunjavanje osnovnih dokumenata kod istraživača/ustanove i sponzora može značajno pridonijeti uspješnom provođenju ispitivanja od strane istraživača, sponzora i monitora.

Osim toga, upravo su ti dokumenti najčešći predmet odita neovisnih ocjenjivača i inspekcije odgovarajućih nadležnih tijela kao dijela postupka kojim se potvrđuje validnost ispitivanja i kvalitet prikupljenih podataka.

U nastavku se nalaze liste osnovnih dokumenata. Oni su podijeljeni u tri skupine prema fazi ispitivanja u kojoj nastaju:

- 1) prije početka ispitivanja,
- 2) za vrijeme ispitivanja,
- 3) nakon završetka ili prekida ispitivanja.

Navedena je svrha svakog dokumenta i mjesto gdje treba da se čuva; kod istraživača/ustanova, sponzora ili kod obje strane. Na početku ispitivanja treba uspostaviti glavnu arhivu ispitivanja i kod istraživača/ustanove i kod sponzora.

Zatvaranje istraživačkog mjesta, odnosno završetak kliničkog ispitivanja moguće je tek kada monitor pregleda svu dokumentaciju i kod istraživača/ustanove i kod sponzora i potvrdi da se sva neophodna dokumentacija čuva na odgovarajućim mjestima.

Svi dokumenti navedeni u ovom Pravilniku podliježu oditu od strane sponzora ili inspekciji odgovarajućih nadležnih tijela.

8.2. Prije početka kliničkog ispitivanja

U ovoj fazi planiranja ispitivanja potrebno je pripremiti slijedeće dokumente koji moraju biti formirani prije službenog početka ispitivanja.

Naziv dokumenta	Svrha	Istraživač/ Ustanova	Sponzor
8.2.1. BROŠURA ZA ISTRAŽIVAČA	Dokumentirati da su istraživaču dostavljene relevantne znanstvene informacije o ispitivanom proizvodu	X	X
8.2.2. POTPISAN PROTOKOL ISPITIVANJA SA AMANDMANIMA I PRIMJERAK TEST LISTE	Dokumentirati da su se istraživač i sponzor usaglasili oko protokola/amandmana i test liste	X	X
8.2.3. INFORMACIJE ISPITANICIMA			
– INFORMIRANI PRISTANAK (uključujući sve odgovarajuće prevode)	Dokumentirati informirani pristanak	X	X
– OSTALA PISANA OBAVJEŠTENJA	Dokumentirati da će ispitanik dobiti odgovarajuća pisana obavještenja na osnovu kojih se može samostalno odlučiti na sudjelovanje u ispitivanju	X	X
– OGLAS ZA UKLJUČIVANJE ISPITANIKA (ako je planirano oglašavanje)	Dokumentirati da je uključivanje ispitanika primjereno i bez prisile	X	
8.2.4. FINANCIJSKI ASPEKTI ISPITIVANJA	Dokumentirati finansijski ugovor između istraživača/ustanove i sponzora	X	X
8.2.5. IZJAVA O OSIGURANJU (gdje je potrebna)	Dokumentirati da će biti osigurana odšteta ispitaniku za eventualne povrede proizišle iz njegovog učešća u ispitivanju	X	X
8.2.6. POTPISANI UGOVORI IZMEĐU UČESNIKA ISPITIVANJA, npr.:	Dokumentirati navedene ugovore		
– istraživača/ustanove i sponzora		X	X
– istraživača/ustanove i ugovorne istraživačke organizacije		X (ako je potrebno)	X
– sponzora i ugovorne istraživačke organizacije			X
– istraživača/ustanove i nadležnih tijela (gdje je to potrebno)		X	X

8.2.7. DATIRANO I DOKUMENTIRANO ODOBRENJE/POZITIVNO MIŠLJENJE ETIČKOG ODBORA O SLIJEDEĆEM: – protokolu i amandmanima	Dokumentirati da je ispitivanje razmotrio Etički odbor i dao svoje odobrenje/pozitivno mišljenje. Identifikovati verziju, broj i datum svakog dokumenta	X	X
– test listi			
– informiranom pristanku			
– ostalim pisanim obavještenjima namijenjenim ispitanicima			
– oglasu za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			
– naknadama za ispitanika (ako su određene):			
– ostalim odobrenim dokumentima			
8.2.8. SASTAV ETIČKOG ODBORA	Dokumentirati da je sastav odbora u skladu sa Dobrom kliničkom praksom	X	X (ako je potrebno)
8.2.9. DOZVOLA/PRIJAVA NADLEŽNOG TIJELA (gdje je potrebno)	Dokumentirati da je dobivena dozvola/prijava od nadležnog tijela prije početka ispitivanja, a u skladu sa važećim zakonskim propisima	X (ako je potrebno)	X (ako je potrebno)
8.2.10. BIOGRAFIJE I/ILI DRUGI DOKUMENTI KOJI SVJEDOČE O KVALIFIKACIJAMA ISTRAŽIVAČA/POD-ISTRAŽIVAČA	Dokumentirati kvalifikacije i prikladnost istraživača za provođenje ispitivanja	X	X
8.2.11. NORMALNE VRIJEDNOSTI/RASPONI VRIJEDNOSTI ZA MEDICINSKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE PROCEDURE /TESTOVE IZ PROTOKOLA	Dokumentirati normalne vrijednosti/rasponne vrijednosti testova	X	X
8.2.12. MEDICINSKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE PROCEDURE/TESTOVI	Dokumentirati prikladnost odjela/laboratorija za provođenje predviđenih testova i potvrditi pouzdanost nalaza	X (ako je potrebno)	X
– sertifikati ili			
– akreditacija ili			
– utvrđena kontrola kvaliteta i/ili eksterna kontrola			
– drugi oblici validacije (gdje je to potrebno)			
8.2.13. UZORAK NALJEPNICE KOJI SE STAVLJA NA ISPITIVANI PROIZVOD	Dokumentirati poštivanje važećih propisa o označavanju i prikladnosti uputstva za ispitanike		X
8.2.14. UPUTSTVO ZA RUKOVANJE ISPITIVANIM PROIZVODOM I MATERIJALIMA ZA ISPITIVANJE (ako nije uključeno u Protokol ili Brošuru za istraživača)	Dokumentirati uputstvo potrebno za pravilno čuvanje, pakovanje, raspodjelu, povlačenje i uklanjanje ispitivanog proizvoda i materijala za ispitivanje	X	X
8.2.15. EVIDENCIJA O TRANSPORTU ISPITIVANOG PROIZVODA I MATERIJALA ZA ISPITIVANJE	Dokumentirati datum slanja, broj serije i način transporta ispitivanog proizvoda i materijala za ispitivanje. Omogućava praćenje serije proizvoda, provjeru uvjeta transporta i evidenciju ulaza i izlaza	X	X

8.2.16. SERTIFIKAT ANALIZE ISPITIVANOG PROIZVODA	Dokumentirati identitet, čistoću i jačinu ispitivanog proizvoda		X
8.2.17. POSTUPCI DEŠIFRIRANJA U SLIJEPIH ISPITIVANJIMA	Dokumentirati način identifikovanja ispitivanog proizvoda u hitnom slučaju, bez otkrivanja sljeposti za ostale ispitanike	X	X (po potrebi i na drugom mjestu)
8.2.18. GLAVNI RANDOMIZACIONI LIST	Dokumentirati metod randomizacije		X (po potrebi i na drugom mjestu)
8.2.19. IZVJEŠTAJ MONITORA PRIJE POČETKA ISPITIVANJA	Dokumentirati da je mjesto ispitivanja odgovarajuće (može biti objedinjeno sa 8.2.20.)		X
8.2.20. IZVJEŠTAJ MONITORA NA POČETKU ISPITIVANJA	Dokumentirati da su procedure u ispitivanju razmotrene sa istraživačem i njegovim saradnicima (može biti objedinjeno sa 8.2.19.)	X	X

8.3. Za vrijeme ispitivanja

Uz gore navedene dokumente, u slijedećoj tabeli prikazni su dokumenti koji treba da se formiraju tokom kliničkog ispitivanja kao dokaz da su svi novi podaci dokumentirani i prikazani.

Naziv dokumenta	Svrha	Istraživač/ Ustanova	Spon-zor
8.3.1. IZMJENE I DOPUNE BROŠURE ZA ISTRAŽIVAČA	Dokumentirati da je istraživač pravovremeno obaviješten o najnovijim podacima čim oni budu dostupni	X	X
8.3.2. SVE IZMJENE I DOPUNE:	Dokumentirati izmjene navedenih dokumenata u ispitivanju	X	X
- protokola i amandmana			
- test listi			
- informiranog pristanka			
- ostalih pisanih obavještenja namijenjenih ispitanicima			
- oglasa za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			
8.3.3. DATIRANO I DOKUMENTIRANO ODOBRENJE/POZITIVNO MIŠLJENJE ETIČKOG ODBORA O SLIJEDEĆEM:	Dokumentirati da su izmjene i/ili dodaci pregledani od strane Etičkog odbora i o njima doneseno pozitivno mišljenje. Identifikovati broj, verziju i datum svakog dokumenta	X	X
- izmjenama i dodacima protokola			
- izmjenama:			
- informiranog pristanka			
- ostalih pisanih obavještenja namijenjenih ispitanicima			
- oglasa za uključivanje ispitanika (ako je planirano oglašavanje)			
- ostalih odobrenih dokumenata			
- izvještaja o praćenju ispitivanja (gdje je potrebno)			
8.3.4. DOZVOLA/PRIJAVA NADLEŽNOG TIJELA, GDJE JE POTREBNO, ZA:	Dokumentirati usklađenost sa važećim zakonskim propisima	X (ako je potrebno)	X
- izmjene i dodatke protokola i drugih dokumenata			

8.3.5. BIOGRAFIJE NOVIH ISTRAŽIVAČA/POD-ISTRAŽIVAČA	(vidjeti 8.2.10.)	X	X
8.3.6. DOPUNE NORMALNIH VRIJEDNOSTI/RASPONA VRIJEDNOSTI ZA MEDICINSKE/LABORATORIJSKE/TEHNIČKE PROCEDURE/TESTOVE PREDVIDENE PROTOKOLOM	Dokumentirati da se normalne vrijednosti i njihovi rasponi revidiraju za vrijeme ispitivanja (vidjeti 8.2.11.)	X	X
8.3.7. DOPUNE MEDICINSKIH/LABORATORIJSKIH/TEHNIČKIH PROCEDURA/TESTOVA	Dokumentirati prikladnost testova za vrijeme trajanja ispitivanja (vidjeti 8.2.12.)	X (ako je potrebno)	X
- sertifikati ili			
- akreditacije ili			
- utvrđena kontrola kvaliteta i/ili eksterna kontrola ili			
- druge validacije (gdje je to potrebno)			
8.3.8. DOKUMENTACIJA O TRANSPORTU ISPITIVANOG PROIZVODA I MATERIJALA ZA ISPITIVANJE	(vidjeti 8.2.15.)	X	X
8.3.9. SERTIFIKATI ANALIZE NOVIH SERIJA ISPITIVANOG PROIZVODA	(vidjeti 8.2.16.)		X
8.3.10. IZVJEŠTAJI O POSJETI MONITORA	Dokumentirati posjete i nalaze monitora u centru provođenja ispitivanja		X
8.3.11. OSTALA KOMUNIKACIJA SA CENTROM PROVOĐENJA ISPITIVANJA	Dokumentirati ugovore i važne rasprave vezane za administraciju, kršenje odredbi protokola, provođenje ispitivanja, izvještavanje o neželjenim događajima	X	X
- pisma/dopisi			
- bilješke sa sastanaka			
- bilješke telefonskih razgovora			
8.3.12. POTPISANI INFORMIRANI PRISTANCI	Dokumentirati da je ispitanik dao svoj pristanak u skladu sa Dobrom kliničkom praksom i Protokolom prije njegovog uključivanja u ispitivanje. Uz to dokumentirati dopuštenje za direktan pristup podacima (vidjeti 8.2.3.)	X	
8.3.13. ORIGINALNI DOKUMENTI	Dokumentirati postojanje ispitanika i dokazati integritet prikupljenih podataka iz ispitivanja, uključujući originalna dokumenta vezana za ispitivanje, liječenje i istoriju bolesti	X	
8.3.14. ISPUNJENE, POTPISANE I DATIRANE TEST LISTE	Dokumentirati da je istraživač ili ovlašteni član istraživačkog tima potvrdio podatke u test listi	X (kopija)	X (original)
8.3.15. DOKUMENTACIJA O IZMJENAMA TEST LISTI	Dokumentirati sve izmjene/dopune, odnosno ispravke test lista nakon unosa početnih podataka, kao i da su potpisane i datirane	X (kopija)	X (original)

8.3.16. OBAVJEŠTENJE O OZBILJNIM NEŽELJENIM DOGAĐAJIMA I PRIPADAJUĆI IZVJEŠTAJI KOJE ISTRAŽIVAČ DOSTAVLJA SPONZORU	Dokumentirati obavještenje istraživača sponzoru o ozbiljnim neželjenim događajima i pripadajući izvještaji u skladu sa 4.11.	X	X
8.3.17. OBAVJEŠTENJE SPONZORA/ISTRAŽIVAČA O NEOČEKIVANIM OZBILJNIM NEŽELJENIM REAKCIJAMA I DRUGIM PODACIMA O SIGURNOSTI LIJEKA KOJE SE DOSTAVLJA NADLEŽNIM TIJELIMA	Dokumentirati obavještenje sponzora/istraživača nadležnim tijelima, odnosno Etičkom odboru o neočekivanim ozbiljnim neželjenim dejstvima i drugim podacima o sigurnosti lijeka u skladu sa 5.17. i 4.11.1. i drugim informacijama vezanim za sigurnost u skladu sa 5.16.2.	X (ako je potrebno)	X
8.3.18. OBAVJEŠTENJE SPONZORA ISTRAŽIVAČU O SIGURNOSTI	Dokumentirati obavještenja o sigurnosti koje sponzor dostavlja istraživaču u skladu sa 5.16.2.	X	X
8.3.19. PERIODIČNI ILI GODIŠNJI IZVJEŠTAJI ETIČKOM ODBORU I NADLEŽNIM TIJELIMA	Periodični ili godišnji izvještaji Etičkom odboru u skladu sa 4.10. i nadležnim tijelima u skladu sa 5.17.3.	X	X (ako je potrebno)
8.3.20. EVIDENCIJA ODABIRA ISPITANIKA	Dokumentirati identitet ispitanika koji su odabrani za skrining prije početka ispitivanja	X	X (ako je potrebno)
8.3.21. LISTA ZA IDENTIFIKACIJU ISPITANIKA	Dokumentirati da istraživač/ustanova čuva povjerljivu listu imena svih ispitanika s dodijeljenim brojem pod kojim su uključeni u ispitivanje i da omogućava istraživaču/ustanovi da utvrdi identitet svakog ispitanika	X	
8.3.22. EVIDENCIJA ISPITANIKA UKLJUČENIH U ISPITIVANJE	Dokumentirati hronološki ulazak ispitanika u ispitivanje prema njihovom dodijeljenom broju	X	
8.3.23. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA ISPITIVANOG PROIZVODA U CENTRU ISPITIVANJA	Dokumentirati da se ispitivani proizvod koristi u skladu sa Protokolom	X	X
8.3.24. LISTA SA POTPISIMA	Dokumentirati potpise i inicijale svih osoba ovlaštenih da unose podatke i/ili ispravke u test liste	X	X
8.3.25. EVIDENCIJA SAČUVANOG BIOLOŠKOG MATERIJALA ISPITANIKA	Dokumentirati mjesto čuvanja i identifikaciju čuvanja biološkog materijala u slučaju da treba ponoviti analize	X	X

8.4. Nakon završetka ili prekida ispitivanja

Nakon završetka ili prekida ispitivanja sva dokumentacija navedena u odjeljcima 8.2. i 8.3. treba da se čuva, kao i slijedeći dokumenti:

Naziv dokumenta	Svrha	Istraživač/ Ustanova	Sponzor
8.4.1. EVIDENCIJA ULAZA I IZLAZA ISPITIVANOG PROIZVODA U CENTRU ISPITIVANJA	Dokumentirati da se ispitivani proizvod koristio u skladu sa Protokolom i konačnu evidenciju ulaza i izlaza ispitivanog proizvoda: koliko je dostavljeno na mjesto provođenja ispitivanja, koliko podijeljeno ispitanicima, koliko vraćeno od ispitanika, koliko vraćeno sponzoru	X	X
8.4.2. DOKUMENTACIJA O UNIŠTENJU ISPITIVANOG PROIZVODA	Dokumentirati uništenje neupotrijebljenih ispitivanih proizvoda u centru ispitivanja ili u organizaciji sponzora	X (ako je uništeno na mjestu provođenja ispitivanja)	X
8.4.3. LISTA SA IDENTIFIKACIONIM ŠIFRAMA ISPITANIKA	Omogućiti identifikaciju svih ispitanika koji su sudjelovali u ispitivanju za potrebe njihovog praćenja. Listu je potrebno čuvati u tajnosti u dogovorenom vremenskom periodu	X	
8.4.4. POTVRDA O ODITU (gdje je dostupna)	Dokumentirati da je odit izveden		X
8.4.5. KONAČNI IZVJEŠTAJ MONITORA O ZAVRŠETKU ISPITIVANJA	Dokumentirati da su sve aktivnosti u ispitivanju završene, a da se kopije osnovnih dokumenata čuvaju u odgovarajućim spisima		X
8.4.6. TERAPIJSKE SKUPINE I DOKUMENTACIJA O DEŠIFRIRANJU	Vraća se sponzoru radi dokumentiranja eventualnih postupaka dešifriranja		X
8.4.7. ZAVRŠNI IZVJEŠTAJ ISTRAŽIVAČA UPUĆEN ETIČKOM ODBORU I/ILI NADLEŽNIM TIJELIMA	Dokumentirati završetak ispitivanja	X	
8.4.8. ZAVRŠNI IZVJEŠTAJ O KLINIČKOM ISPITIVANJU	Dokumentirati rezultate i interpretaciju ispitivanja	X (ako je potrebno)	X

9. OBJAVA

Ove Smjernice stupaju na snagu danom donošenja i objavljuju se u "Službenom glasniku BiH".

Predsjedavajući
Stručnog vijeća
Prim. mr. ph. **Ivan Prlić**, s. r.

Broj 10-07.2-1174-1/12
27. februara 2012. godine