

Wytyczne dla przemysłu kosmetycznego dotyczące zarządzania zgłoszeniami przypadków niepożądanych

Warszawa, kwiecień 2006

*Opracowano na podstawie
„Colipa Guidelines on the Management of Undesirable Events”*

przez:

*Polskie Stowarzyszenie Producentów Kosmetyków i Środków Czystości oraz
Polski Związek Pracodawców Prywatnych Branży Kosmetycznej*

Do użytku wewnętrznego

SPIS TREŚCI:

CZĘŚĆ I – WPROWADZENIE	5
1. Wstęp	7
2. Definicje	8
CZĘŚĆ II – PRZYPADKI NIEPOŻĄDANE	9
1. Zarządzanie zgłoszeniami	10
1.1 Przyjęcie zgłoszenia	
1.2 Rejestracja – założenie dokumentacji	
1.3 Informacje i dokumentacja dotycząca zgłoszenia	
1.4 Ocena i klasyfikacja przypadku	
1.5 Zamknięcie zgłoszenia	
1.6 Zapisywanie i wprowadzenie danych	
1.7 Archiwizacja zgłoszeń	
2. Dalsze działania	12
2.1 Analiza danych	
2.2 Działania korygujące	
3. Raportowanie danych	13
3.1 Raporty wewnętrzne	
3.2 Włączenie informacji do <i>dossier</i> kosmetyku	
3.3 Udostępnianie informacji o skutkach niepożądanych (wywołanych użyciem kosmetyku)	
4. Zarządzanie ogólne i zgodność z prawem	13
4.1 Program zapewniania jakości	
4.2 Standardowe procedury działania	
4.3 Zlecanie wykonawcom zewnętrznym	
4.4 Zgodność z prawem	
CZĘŚĆ III – ZAŁĄCZNIKI	15
ZAŁĄCZNIK 1 Poważny przypadek niepożądany / skutek niepożądany	16
ZAŁĄCZNIK 2 Metoda oceny związku przyczynowo-skutkowego	17
ZAŁĄCZNIK 3 Przykładowa dokumentacja przypadku	21
ZAŁĄCZNIK 4 Przykład informacji, których należy dostarczyć do badania lekarskiego w przypadku zgłoszonej reakcji skórnej	22
ZAŁĄCZNIK 5 Akty prawne i bibliografia	23

Część I – Wprowadzenie

1. Wstęp

Zarządzanie zgłoszeniami dotyczącymi prawdziwych przypadków niepożądanych można określić jako działania związane z ich zgłaszaniem, oceną, interpretacją oraz z zapobieganiem takim przypadkom. Dla producentów zgłoszenia te odgrywają ważną rolę przy monitorowaniu produktów kosmetycznych po wprowadzeniu ich na rynek.

Na mocy artykułu 7a ust. 1 lit. f) zmienionej dyrektywy Rady 76/768/EWG (dyrektywa kosmetyczna), producenci są obowiązani udostępniać właściwym organom nadzoru **„istniejące dane na temat niepożądanych skutków dla zdrowia ludzkiego wynikających z użycia produktu kosmetycznego”**.

Dyrektywa 2003/15/WE, czyli tzw. 7 poprawka do Dyrektywy Kosmetycznej stanowi ponadto, że dane te powinny być łatwo dostępne publicznie, o czym mówi art. 7a ust. 1 lit. h) zmienionej dyrektywy 76/768/EWG („Bez uszczerbku dla ochrony, w szczególności, tajemnicy handlowej oraz praw własności intelektualnej, Państwa Członkowskie zapewniają, że informacja wymagana zgodnie z lit. f) jest łatwo dostępna publicznie za pośrednictwem wszystkich właściwych środków informacji, w tym środków elektronicznych”).

Stowarzyszenie Colipa przygotowało niniejsze wytyczne dotyczące zarządzania zgłoszeniami przypadków niepożądanych, by zminimalizować różnice we wdrażaniu obowiązujących przepisów poprzez dostarczenie przemysłowi kosmetycznemu wyczerpujących instrukcji w zakresie przyjmowania, gromadzenia, rejestracji oraz analizy zgłoszeń dotyczących prawdziwych przypadków niepożądanych.

Konsekwentne generowanie wiarygodnych i sprawdzonych danych będzie kolejnym dowodem wysokiego poziomu bezpieczeństwa produktów, ułatwi monitorowanie produktów kosmetycznych wprowadzonych na rynek UE, a także będzie pomocne w procesie oceny bezpieczeństwa. Stosowanie się do niniejszych wytycznych będzie stanowiło gwarancję dla opinii publicznej oraz odpowiednich organów, że udostępniane dane są wiarygodne (zostały sprawdzone i podległy właściwej ocenie), oraz że przestrzegane są zasady ochrony prywatności konsumenta i zachowana jest tajemnica lekarska.

Wdrażanie niniejszych wytycznych wymaga zarówno wsparcia wyższej kadry kierowniczej przedsiębiorstwa, jak i zaangażowania pracowników wszystkich działów. Wyższa kadra kierownicza wszystkich szczebli powinna poinformować pracowników o zasadach postępowania wynikających z niniejszych wytycznych.

Niniejsze wytyczne będą w razie potrzeby korygowane, przy uwzględnieniu postępu naukowego i technicznego oraz nowych uregulowań prawnych w tej dziedzinie.

2. Definicje

W niniejszych wytycznych stosuje się następujące definicje:

2.1 Przypadek niepożądany

Każde zdarzenie niekorzystne dla zdrowia człowieka, które:

- *zostało dobrowolnie zgłoszone przez konsumentów, lekarzy lub właściwe organy krajowe i miało miejsce w czasie zwykłego lub dającego się przewidzieć użycia produktu kosmetycznego lub po takim użyciu;*
- *niekoniecznie ma związek z produktem.*

Początkowo każde zgłaszane zdarzenie należy traktować jako **domniemany przypadek niepożądany**. Można je uznać za **prawdziwy przypadek niepożądany** dopiero wtedy, gdy są dowody na to, że zdarzenie rzeczywiście miało miejsce. Informacje, które powinny być traktowane jako dowód to np. dane kontaktowe oraz osobowe konsumenta lub lekarza, opis reakcji (objawy – natychmiastowe lub opóźnione), pełna identyfikacja produktu.

Domniemany przypadek niepożądany jest dokładnie zdefiniowany, co wyraźnie odróżnia go od anegdotycznych i nieprecyzyjnych skarg konsumentów czy doniesień opartych na odczuciach sensorycznych, jakich można oczekiwać po normalnym i dającym się przewidzieć użyciu konkretnego produktu kosmetycznego.

2.2 Skutek niepożądany

Każdy prawdziwy przypadek niepożądany, który można w uzasadniony sposób przypisać zwykłemu lub dającemu się przewidzieć użyciu produktu kosmetycznego zgodnie z art. 7a ust. 1 lit. f) dyrektywy kosmetycznej.

Skutki niepożądane obejmują podrażnienia lub reakcje alergiczne w obrębie skóry lub oczu (2), ale nie są ograniczone tylko do tych obszarów. W bardzo rzadkich przypadkach skutki niepożądane mogą być poważne. Określenie „poważne” nie jest równoznaczne z określeniem „ostre”. Określenie „ostre” stosowane jest do opisu intensywności skutku (stopnia nasilenia), jak w skali: łagodny, umiarkowany lub ostry (o dużym nasileniu). Określenie „poważny” stosuje się do opisu stanu pacjenta/wyniku zdarzenia lub działania (patrz załącznik 1).

2.3 Ocena związku przyczynowo-skutkowego

Analiza związku przyczynowo-skutkowego dla poszczególnych przypadków, będąca próbą określenia prawdopodobieństwa, że dany produkt, zastosowany przez konsumenta, jest przyczyną prawdziwego przypadku niepożądanego.

Ocena związku przyczynowo-skutkowego ma więc charakter jednostkowy i odnosi się do skutków wywołanych u poszczególnych konsumentów. Nie wynika z niej ocena ryzyka produktu dla ogółu populacji. Prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego ustala się poprzez zastosowanie standardowej metody oceny związku przyczynowo-skutkowego (patrz załącznik 2).

Część II – Przypadki niepożądane

1. Zarządzanie zgłoszeniami

Każda firma powinna przygotować odpowiedni system zarządzania zgłoszeniami domniemanych przypadków niepożądanych aby zagwarantować:

- pełną odpowiedzialność za wytwarzane produkty kosmetyczne,
- podjęcie właściwych działań, kiedy jest to niezbędne.

W szczególności każda firma powinna zadbać o:

- rejestrowanie wszystkich zgłoszeń o domniemanych przypadkach niepożądanych, zgodnie z przepisami Dyrektywy Kosmetycznej
- dokumentowanie, badanie, potwierdzanie i ocenę każdego zgłoszenia prawdziwego przypadku niepożądanego
- klasyfikację udokumentowanych zgłoszeń w zależności od związku przyczynowo-skutkowego
- przechowywanie dokumentacji każdego zgłoszenia
- ocenę częstotliwości, znaczenia medycznego oraz przyczyn udokumentowanych zgłoszeń
- zapewnienie ochrony prywatności lekarzy i/lub konsumentów
- określenie działań korygujących w razie potrzeby
- zaktualizowanie *dossier* kosmetyku przez włączenie potwierdzonych informacji,
- odpowiadanie na pytania wystosowane przez właściwe władze i urzędy krajowe oraz/lub użytkowników zgodnie z wymogami dyrektywy kosmetycznej.

W celu stworzenia i odpowiedniego funkcjonowania takiego systemu firma powinna wyznaczyć osobę odpowiedzialną za zgodne z niniejszymi wytycznymi zarządzanie informacjami o wszystkich zgłoszonych firmie domniemanych przypadkach niepożądanych.

Osoba ta powinna posiadać doświadczenie w zakresie wszystkich elementów takiego systemu oraz, jeśli nie jest lekarzem, powinna mieć w razie konieczności możliwość konsultacji z odpowiednim specjalistą.

1.1 Przyjęcie zgłoszenia

Poszczególne zgłoszenia od konsumentów, organów administracji lub lekarzy mogą docierać do firmy w różny sposób (pocztą tradycyjną lub elektroniczną, telefonicznie, bezpośrednio) i być przyjmowane przez różnych pracowników.

Producent powinien zadbać, aby wszystkie te zgłoszenia były bezzwłocznie przekazywane osobie odpowiedzialnej.

Już podczas pierwszego kontaktu należy dołożyć starań, aby uzyskać informacje niezbędne do założenia dokumentacji danego przypadku.

1.2 Rejestracja zgłoszenia – założenie dokumentacji przypadku

Dla każdego zgłoszenia o domniemanym przypadku niepożądanym zakłada się dokumentację, jeśli zostaną pozyskane są następujące cztery rodzaje informacji:

- charakter domniemanego przypadku niepożądanego
- data wystąpienia zdarzenia
- produkt kosmetyczny, który można zidentyfikować (np. nazwa produktu, kategoria, wariant, numer partii)
- konsument, którego można zidentyfikować (np. dane osobowe, wiek, płeć) lub inny zgłaszający, którego można zidentyfikować, jeśli nie jest to konsument (np. nazwa, adres).

Każdej dokumentacji należy nadać unikalny numer identyfikacyjny. Takim numerem identyfikacyjnym powinny być oznaczane wszystkie dokumenty związane z danym przypadkiem.

1.3 Informacje i dokumentacja dotyczące zgłoszenia

Wszystkie zgłoszenia o domniemanych przypadkach niepożądanych są cennym źródłem informacji i powinny być traktowane z należytą uwagą.

Jednak dla celów niniejszych wytycznych oraz w kontekście wymogów dyrektywy kosmetycznej pod uwagę brane są tylko te przypadki niepożądane, które są związane ze **zwykłym lub dającym się przewidzieć** użyciem produktu kosme-

tycznego. Zgłoszenia związane z nadużyciem lub niewłaściwym użyciem produktu¹, choć także istotne dla producentów kosmetyków, wykraczają poza zakres niniejszego dokumentu i powinny być klasyfikowane oddzielnie.

Uzyskiwanie istotnych informacji

Ze względu na brak szczegółów w niektórych zgłoszeniach konsumentów oraz w celu uzyskania wystarczających informacji, ważne jest, aby osoba odpowiedzialna podejmowała odpowiednie decyzje przy rejestrowaniu i klasyfikowaniu zgłoszeń oraz rozstrzygała o sposobie dalszego postępowania z każdym zgłoszeniem.

W kontaktach z konsumentami może być stosowany standardowy kwestionariusz, co zagwarantuje uzyskanie jak największej ilości informacji już podczas pierwszego kontaktu. Informacje, które należy uzyskać, przedstawiono w załączniku 3.

W razie konieczności należy utrzymać kontakt z konsumentem lub lekarzem prowadzącym, w celu uzyskania informacji do uzupełnienia dokumentacji.

Wszystkie informacje uzupełniające uzyskane podczas pierwszego lub następnych kontaktów muszą zostać udokumentowane, opatrzone datą i włączone do dokumentacji zgłoszenia.

Dodatkowe informacje czy potwierdzenia lekarskie mogą okazać się zbędne dla nieprawdziwych przypadków niepożądanych. Za nieprawdziwy przypadek niepożądany można uznać taki, dla którego nie jest możliwe uzyskanie informacji, mogących być uznane za dowód, takich jak: tożsamość konsumenta lub lekarza i ich dane kontaktowe, opis reakcji (objawy oraz opóźnienie ich wystąpienia), pełna identyfikacja produktu itd.

Z drugiej strony, jeśli przypadek niepożądany zostanie uznany za prawdziwy, należy dołożyć odpowiednich starań, aby uzyskać dobrowolną, świadomą zgodę na kontakt z lekarzem prowadzącym leczenie, albo uzyskać od konsumenta dodatkowe informacje istotne z medycznego punktu widzenia.

Pomoc ze strony firmy

Jeśli to konieczne, firma powinna zachęcić konsumenta, żeby skonsultował się z lekarzem.

Firma powinna również dostarczyć lekarzowi/dermatologowi informacje pomocne w postawieniu diagnozy - dokumentację oraz/lub testy. Ogólne zalecenia dotyczące przypadków podejrzenia reakcji alergicznej przedstawiono w załączniku 4.

1.4 Ocena i klasyfikacja przypadku

Ocena związku przyczynowo-skutkowego powinna być przeprowadzana dla przypadków, które uznane zostały za prawdziwe oraz dla których zebrano wystarczająco dużo istotnych informacji, niezależnie od ich źródła (bezpośrednie zgłoszenia konsumentów czy lekarzy).

Początkowy wynik oceny może później ulec zmianie na skutek uzyskania dodatkowych informacji ze szczegółowych kwestionariuszy lub w wyniku badania lekarskiego. Ocena związku przyczynowo-skutkowego może być uznana za ostateczną dopiero wtedy, gdy uzyskanie dalszych informacji, które mogłyby wpłynąć na jej zmianę stanie się mało prawdopodobne.

Oceną związku przyczynowo-skutkowego powinna zajmować się wykwalifikowana osoba z doświadczeniem w rozstrzyganiu reklamacji i z odpowiednim przygotowaniem zawodowym. W niektórych przypadkach byłoby wskazane zwrócić się o pomoc przy ocenie związku przyczynowo-skutkowego do lekarza (zewnętrznego lub wewnętrzzakładowego), tak aby uzyskać dużą pewność co do wyniku. Powinno to zostać odnotowane w dokumentacji zgłoszenia oraz w *dossier* kosmetyku.

Oceny związku przyczynowo-skutkowego dokonuje się metodą przedstawioną w załączniku 2. W wyniku takiej oceny związek przyczynowo-skutkowy można określić na jednym z pięciu poziomów: „bardzo prawdopodobny”, „prawdopodobny”, „wątpliwy”, „mało prawdopodobny” oraz „wykluczony”.

Możliwe, że w trakcie badania i oceny związku przyczynowo-skutkowego zostanie ewidentnie ustalona inna przyczyna niż produkt kosmetyczny. W takim przypadku związek pomiędzy skutkiem niepożądanym a produktem uważany jest za „wykluczony”.

Sklasyfikowanie skutku jako „wątpliwy” lub „mało prawdopodobny” nie jest wystarczające do stwierdzenia, że przyczyną było użycie danego produktu kosmetycznego, a skutek taki nie musi być uwzględniany w *dossier* kosmetyku, zgodnie z art.

¹ Użycie produktu niezgodne z przeznaczeniem i właściwymi warunkami stosowania oraz/lub ze wskazówkami dotyczącymi użycia, oraz/lub nieuwzględniające ostrzeżeń podanych na produkcie.

7a ust. 1 lit. f) dyrektywy kosmetycznej. Jednakże przypadki wątpliwe mogą dostarczać cennych informacji, więc powinny być starannie analizowane i w razie konieczności uwzględniane w dalszych ocenach przeprowadzanych przez firmę.

1.5 Zamknięcie zgłoszenia

Rozpatrywanie danego zgłoszenia nie może być zakończone, dopóki firma ma powody uważać, że jest w stanie uzyskać dodatkowe istotne informacje, które mogłyby zmienić ocenę danego przypadku.

Firma może zamknąć zgłoszenie **po co najmniej dwóch udokumentowanych kontaktach, które pozostały bez odpowiedzi**.

Dokumentacja każdego zamkniętego zgłoszenia powinna być wyraźnie oznaczona nazwiskiem osoby odpowiedzialnej, która zajmowała się danym przypadkiem w firmie oraz opatrzona datą.

1.6 Zapisywanie i wprowadzanie danych

Należy opracować określone procedury firmowe, które będą wykorzystywane przy zapisywaniu, wprowadzaniu, kodowaniu i kontroli danych a także które zapewnią spójność i poufność informacji.

Należy przy tym uwzględnić kilka ogólnych zasad:

- dokumentacja każdego zgłoszenia powinna być oznaczona niepowtarzalnym numerem identyfikacyjnym (patrz 1.2)
- w przypadku zwrotu produktu przez konsumenta, należy odpowiednio oznakować produkt i powiązać z konkretnym zgłoszeniem
- do opisywania skutków niepożądanych firma powinna stosować ujednoliconą terminologię medyczną.

1.7 Archiwizacja zgłoszeń

Firma powinna określić jasne procedury archiwizacji i niszczenia bardzo starych dokumentów.

Obowiązkiem każdej firmy, zgodnie z wymogami prawnymi obowiązującymi każde Państwo Członkowskie UE, jest ustalenie okresu przechowywania dokumentacji. Dla skutków niepożądanych okres ten powinien być dłuższy niż dla przypadków niepożądanych.

2. Dalsze działania

2.1 Analiza danych

Problem, związany z wpływem kosmetyku na zdrowie człowieka można zidentyfikować na podstawie jednego lub, co zdarza się częściej, kilku podobnych zgłoszeń dotyczących tego samego produktu. W razie konieczności należy przeprowadzić analizę tendencji uwzględniając charakter, stopień nasilenia oraz częstotliwość skutków niepożądanych. Można także rozpatrywać inne czynniki, np. określone predyspozycje konsumentów, którzy doświadczyli skutków niepożądanych.

Po zidentyfikowaniu problemu związanego z wpływem kosmetyku na zdrowie człowieka, należy przeprowadzić dalsze badania, aby określić mechanizm możliwego występowania skutku niepożądanego.

Częstotliwość skutków niepożądanych zwykle określa się poprzez dwa główne wskaźniki:

- określenie ilości nowych przypadków w danym okresie czasu
- określenie wskaźnika występowania skutków niepożądanych wśród użytkowników. Wskaźnik ten wyznaczany jest przez ilość nowych zgłoszeń w danym okresie czasu w odniesieniu do ogólnej liczby sprzedanych kosmetyków lub ogólnej liczby użytkowników oszacowanej na podstawie sprzedaży kosmetyku (patrz 3.3).

2.2 Działania korygujące

Po zakończeniu oceny danych, jeśli zajdzie taka potrzeba, należy podjąć kolejne działania, konieczne ze względu na ochronę zdrowia konsumentów, takie jak np. zmiana instrukcji użycia, oznakowania na etykiecie, ostrzeżeń czy modyfikacja receptury.

3. Raportowanie danych

3.1 Raporty wewnętrzne

Każda firma powinna określić rodzaje raportów, które mają być przekazywane przez wyznaczoną osobę odpowiedzialnemu kierownictwu. Na przykład w razie zidentyfikowania ważnego problemu dotyczącego bezpieczeństwa, mogą być potrzebne raporty szczegółowe i natychmiastowe. W innych przypadkach wystarczające będą raporty okresowe. Wszelkie nowozaistniałe problemy dotyczące bezpieczeństwa powinny być w raportach szczególnie wyróżnione.

3.2 Włączenie informacji do *dossier* kosmetyku

Zaklasyfikowane zgłoszonych przypadków jako „bardzo prawdopodobne” lub „prawdopodobne” należy uznać za wystarczające do powiązania ich z użyciem konkretnego produktu. Przypadki takie muszą zostać włączone do *dossier* kosmetyku zgodnie z art. 7a ust. 1. lit. f) dyrektywy kosmetycznej. Raporty te powinny być udostępniane na życzenie właściwych organów.

Warto także dokonać rozróżnienia pomiędzy niepożądanymi skutkami udokumentowanymi przez lekarza a doniesieniami opartymi wyłącznie na informacjach od konsumenta.

3.3 Udostępnianie informacji o skutkach niepożądanych (wywołanych użyciem kosmetyku)

W nawiązaniu do art. 7bis ust. 1 lit. f) dyrektywy kosmetycznej 76/768/EWG Stowarzyszenie Colipa uzgodniło z Komisją oraz Państwami Członkowskimi, że dane o skutkach niepożądanych będą przedstawiane w jednolity sposób (2). W większości przypadków ilość skutków niepożądanych podawana jest w przeliczeniu 1 mln sztuk produktu wprowadzonego do obrotu. W sytuacji, gdy rzeczywista ilość produktu wprowadzonego do obrotu jest mała (np. przy wprowadzeniu na rynek nowego produktu lub w przypadku sprzedaży w poprzez kanały dystrybucji selektywnej), takie obliczenia mogą zniekształcić rzeczywisty obraz sytuacji. W takich przypadkach można podać rzeczywistą liczbę skutków niepożądanych.

4. Zarządzanie ogólne i zgodność z prawem

4.1 Program zapewniania jakości

Do zarządzania zdarzeniami niepożądanymi korzystne jest wdrożenie udokumentowanego systemu zapewniania jakości, który ma zagwarantować zgodność podejmowanych działań z zasadami opisanymi w niniejszych wytycznych.

4.2 Standardowe procedury działania

Dla osób odpowiedzialnych za zarządzanie zgłoszeniami przypadków niepożądanych może się okazać pomocne zebranie w formie pisemnej standardowych procedur działania, określających zakres, organizację oraz zarządzanie tymi działaniami.

4.3 Zlecanie wykonawcom zewnętrznym

Jeśli część lub całość działań opisanych w niniejszych wytycznych zostanie zlecona zewnętrznym wykonawcom, firma powinna pisemnie poinformować podwykonawcę o konieczności postępowania zgodnie z niniejszymi wytycznymi.

4.4 Zgodność z prawem

W każdym przypadku obowiązkiem firmy jest przestrzeganie obowiązujących przepisów prawnych danego kraju.

W szczególności firma oraz jej przedstawiciele powinni przestrzegać zobowiązań dotyczących gromadzenia, wykorzystywania i ujawniania danych osobowych, zgodnie z przepisami prawnymi danego kraju, wdrażającymi postanowienia unijnej dyrektywy o ochronie danych osobowych (4).

Jeśli konsument nie wyrazi zgody na rejestrowanie jego danych osobowych, osoba odpowiedzialna powinna zaznaczyć w dokumentacji zgłoszenia, że jest to doniesienie konsumenta oraz że nazwisko i dane kontaktowe nie zostały ujawnione na jego prośbę.

Część III – Załączniki

Załącznik 1. Poważny przypadek niepożądany / poważny skutek niepożądany

W rozumieniu WHO (6) oraz ICH (7) poważnym przypadkiem niepożądanym / poważnym skutkiem niepożądanym w przypadku leku jest każdy przypadek / skutek, który:

- kończy się zgonem
- powoduje zagrożenie życia
- powoduje trwałe / znaczne kalectwo
- wymaga hospitalizacji lub ją przedłuża
- powoduje wady wrodzone
- wymaga interwencji, aby zapobiec trwałemu upośledzeniu lub uszczerbkowi na zdrowiu.

Załącznik 2. Metoda oceny związku przyczynowo-skutkowego

Celem tej metody jest określenie punktu wyjścia do zrozumienia i jednolitego podejścia do dokonywania oceny przyczynowo-skutkowej prawdziwych przypadków niepożądanych związanych z użyciem produktów kosmetycznych.

Na początku każdy zgłaszany przypadek powinien być traktowany jako domniemany przypadek niepożądany. Status prawdziwego przypadku niepożądanego uzyskuje on dopiero wtedy, gdy pojawią się dowody na to, że zdarzenie rzeczywiście miało miejsce. Cechą charakterystyczną nieprawdziwego przypadku niepożądanego jest przede wszystkim brak możliwości uzyskania informacji, które byłyby uznane za dowód: tożsamość i dane kontaktowe konsumenta lub lekarza, opis reakcji, objawy i opóźnienie ich wystąpienia, pełna identyfikacja produktu itp. Należy zadbać o wykluczenie możliwości, że konsument dokonał zgłoszenia w złej wierze.

Gdy nieprawdziwe przypadki niepożądane zostaną już odrzucone, należy przeprowadzić ocenę związku przyczynowo-skutkowego niezależnie od źródła informacji (np. zgłoszenia bezpośrednio od konsumenta, lekarza itp.). W trakcie gromadzenia dalszych informacji ocena przypadku (prawdziwy czy nieprawdziwy) może ulec zmianie. Może się wówczas zdarzyć, że przypadek taki zostanie wyłączony z ostatecznej oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Należy podkreślić, że właściwa ocena związku przyczynowo-skutkowego może być przeprowadzona wyłącznie wtedy, gdy uzyskano pewne minimum informacji dotyczących historii zgłoszonego przypadku (w szczególności objawów i chronologii). W przeciwnym razie, przypadek należy uznać za niemożliwy do klasyfikacji. Dopóki można się spodziewać uzyskania dalszych informacji, które mogłyby zmienić ocenę przypadku sprawa nie może być uznana za zamkniętą. Firma może jednak zamknąć dane zgłoszenie jako przypadek nie dający się sklasyfikować po co najmniej dwóch udokumentowanych kontaktach, które pozostały bez odpowiedzi.

Metoda oceny związku przyczynowo - skutkowego oparta jest na analizie trzech kluczowych kryteriów:

- objawów
- kolejności zdarzeń (chronologii)
- badania lekarskiego lub ponownej ekspozycji.

Wynik początkowej oceny każdego z tych kryteriów może ulec zmianie później ulec zmianie na skutek uzyskania dodatkowych informacji na podstawie szczegółowego kwestionariusza lub badania lekarskiego. Ocena związku przyczynowo-skutkowego powinna być uznana za ostateczną dopiero wtedy, gdy uzyskanie dalszych informacji, które mogłyby zmienić ocenę tych trzech kryteriów, jest mało prawdopodobne.

Poszczególnym kryteriom można przypisać różną wagę w ogólnej ocenie związku przyczynowo-skutkowego w zależności od wiarygodności źródła informacji. Na przykład nieprecyzyjny opis charakteru objawów lub ich cech (np. kolejności występowania) przedstawiony przez konsumenta powinien być dokładnie zanalizowany w kontekście wyniku badania lekarskiego lub ponownej ekspozycji na produkt dokonanej pod kontrolą lekarza. Należy jednak podkreślić, że w ostatecznej ocenie związku przyczynowo-skutkowego konieczne jest uwzględnienie wszystkich trzech kryteriów, przy sprecyzowaniu znaczenia każdego z nich.

Za ocenę związku przyczynowo-skutkowego powinna być odpowiedzialna wykwalifikowana osoba z doświadczeniem w rozstrzyganiu reklamacji oraz odpowiednim przygotowaniem zawodowym. W niektórych przypadkach przy ocenie związku przyczynowo-skutkowego byłoby wskazane skorzystać z pomocy lekarza zewnętrznego lub wewnątrzzakładowego, aby uzyskać dużą pewność co do wyniku. Powinno to zostać odnotowane w dokumentacji przypadku oraz w *dossier* kosmetyku.

Objawy

Zgodność rodzaju i umiejscowienia objawów ze zgłoszonym użyciem produktu oraz pod względem możliwych czynników zakłócających, które niezależnie mogły wywołać daną reakcję.

- Objaw typowy: objaw kliniczny oraz/lub biologiczny, którego „można oczekiwać” dla danego rodzaju produktu i który jest wystarczająco charakterystyczny, aby sugerować związek przyczynowo-skutkowy.
- Objaw nietypowy: objaw kliniczny oraz/lub biologiczny, którego nie można oczekiwać dla danego rodzaju produktu i który nie jest wystarczająco charakterystyczny, aby sugerować związek przyczynowo-skutkowy, lub który można wytłumaczyć innymi czynnikami (np. użyciem innych produktów, takich jak kosmetyki, leki, produkty gospodarstwa domowego itp., lub trwającą chorobą).

Jeśli objawy nie są typowe (tj. nie sugerują skutku wywołanego przez dany produkt), końcowy wynik oceny związku przyczynowo-skutkowego jest obniżany o jeden stopień („bardzo prawdopodobny” na „prawdopodobny”, „prawdopodobny” na „wątpliwy”, „wątpliwy” na „mało prawdopodobny”).

Przy ocenie poszczególnych przypadków należy wziąć pod uwagę pewne potencjalne czynniki, które mogą mieć wpływ lub przyczyny alternatywne¹.

Nadwrażliwość na promieniowanie UVA

Wiele osób wykazuje wrażliwość na działanie promieniowania UVA, szczególnie w okresie wczesnowiosennym. Wielopostaciowa wysypka wywołana promieniowaniem UVA występuje u ok. 14% kobiet i 7% mężczyzn. Objawy w postaci zmian skórnych można łatwo pomylić z łagodną reakcją alergiczną na miejscowo zastosowany produkt. Przed dokonaniem jakiegokolwiek formalnej oceny związku przyczynowo-skutkowego należy pamiętać o wykluczeniu nadwrażliwości na promienie UVA.

Leki, zioła, żywność

Istnieje wiele leków oraz produktów roślinnych, które przyjmowane doustnie mogą powodować fototoksyczność/fotoalergię skórą. Oto przykłady:

- antybiotyki: gryzeofulwina, kwas nalidyksowy, sulfanilamidy, tetracykliny.
- chemioterapeutyki: dakarbazyna, 5-fluorouracyl, winblastyna
- diuretyki: hydrochlorotiazyd, furosemid
- niesterydowe leki przeciwzapalne: benoksaprofen, naproksen, piroksikam, kwas tiaprofenowy, ketoprofen, diclofenac
- psoraleny (stosowane w chemioterapii UV): 8-metoksypsoralen, 5-metoksypsoralen
- porfiryny: hematoporfiryna.
- Inne leki: amiodaron, chloropromazyna, chlorochina, tolbutamid, leki z grupy antagonistów wapnia
- preparaty roślinne: dziurawiec, żeń-szeń, gorzknik kanadyjski (*Hydrastis canadensis*), pyłek pszczeleli
- niektóre produkty żywnościowe: owoce morza, owoce i warzywa (np. pomidory, truskawki), przyprawy itp.

Równoczesne stosowanie innych produktów (w tym produktów gospodarstwa domowego, kosmetyków itp.)

Konsument może stosować kilka produktów w tym samym czasie. Jednocześnie może uważać, że tylko jeden z produktów był przyczyną przypadku niepożądanego. Należy to jednak dokładnie zbadać przy wykorzystaniu odpowiedniego kwestionariusza, wykluczając zgłoszenia niepotwierdzone dowodami, jeśli są wątpliwości lub niejasności ze względu na równoczesne stosowanie kilku innych produktów kosmetycznych.

¹ Wybrana literatura:

- a) Pao C, et al. (1994). Polimorficzna wysypka wywołana działaniem światła; powszechnie występująca w Australii oraz Anglii. Br J Dermatol. 130(1):62-4.
- b) Marzulli FN Maibach HI (1996) Podrażnienia wywołane przez światło, rozdział 16 opracowania Dermatotoxicology 5th Ed, wyd. Marzulli FN & Maibach HI, pub Taylor Francis, Washington DC.231-37.
- c) Lane-Brown MM (2000) Nadwrażliwość na światło związana z preparatami ziołowymi zawierającymi dziurawiec złocisty na . Med J Austr, 172 (6): 302.
- d) Palanisamy A et al. (2003). Nadwrażliwość na światło u kobiet stosujących suplementy ziołowe zawierające żeń-szeń, gorzknik kanadyjski (*Hydrastis canadensis*), pyłek pszczeleli. J Toxicol Clin Toxicol, 41(6):865-7

Kolejność zdarzeń (chronologia)

Kolejność zdarzeń opisuje chronologię użycia produktu i wystąpienia skutków niepożądanych, tj. czas pomiędzy zastosowaniem produktu a pojawieniem się objawów, oraz czas pomiędzy zaprzestaniem stosowania produktu a ustąpieniem objawów.

■ Chronologia zgodna:

kolejność zdarzeń pomiędzy zastosowaniem produktu a wystąpieniem objawów oraz pomiędzy zaprzestaniem stosowania produktu a ustąpieniem objawów jest prawdopodobna z medycznego punktu widzenia i może być przypisana użyciu danego produktu i wystąpieniu niepożądanego skutku.

■ Chronologia niezgodna:

kolejność zdarzeń pomiędzy wystąpieniem i/lub ustąpieniem objawów nie jest prawdopodobna z medycznego punktu widzenia i nie można jej w uzasadniony sposób oczekiwać w odniesieniu do danego użycia produktu i obserwowanego skutku niepożądanego. W takim przypadku związek pomiędzy skutkiem niepożądanym a produktem uznawany jest za „wykluczony”.

■ Chronologia nieoczywista:

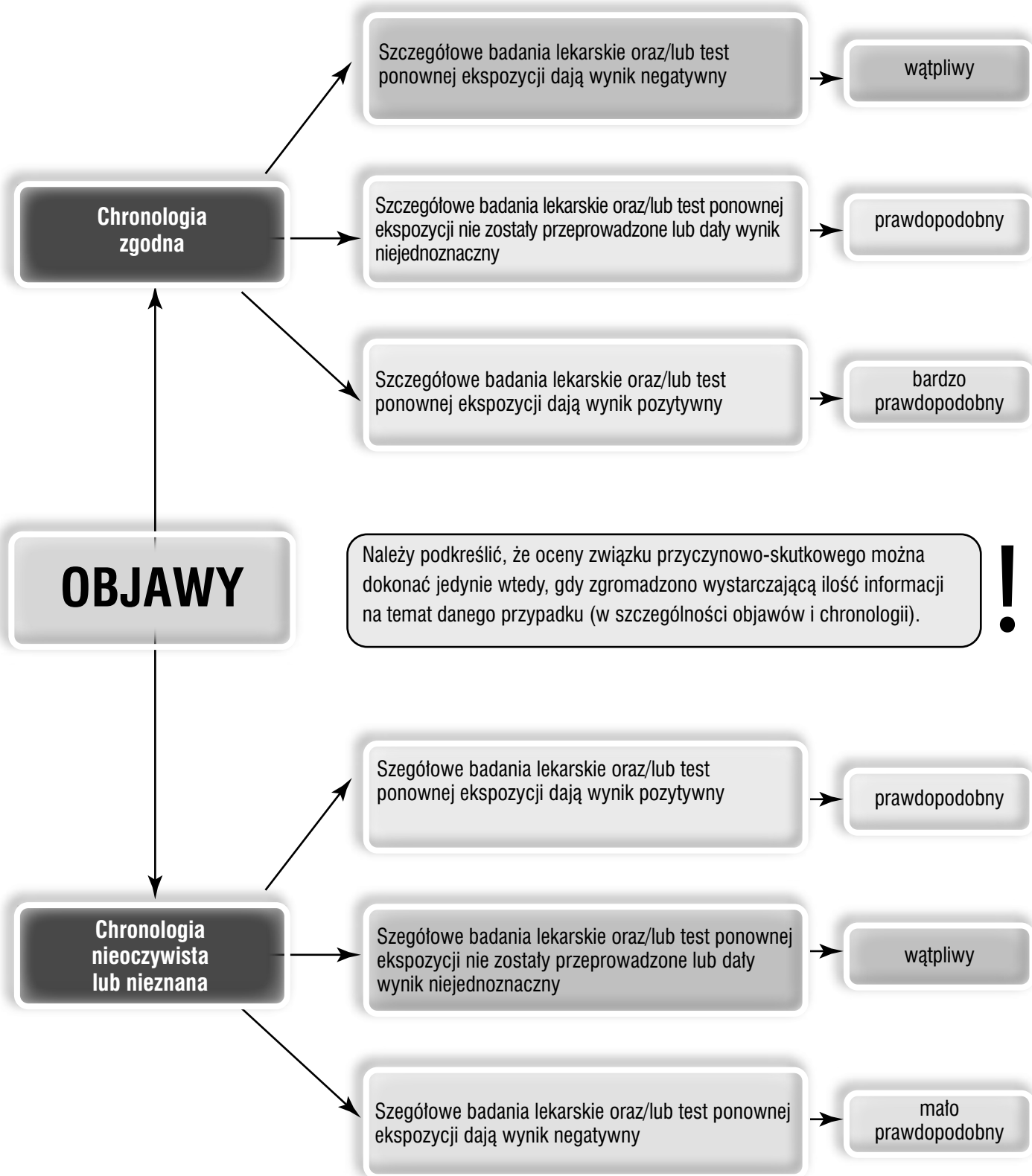
kolejność wystąpienia i/lub ustąpienia objawów, która z medycznego punktu widzenia nie jest oczekiwana i nie może być w typowy sposób przewidziana dla danego użycia produktu i skutku niepożądanego.

Badanie lekarskie, ponowna ekspozycja

Wyniki **szczegółowych badań lekarskich oraz/lub wyniki kontrolowanej, ponownej ekspozycji** na działanie podejrzanego produktu mogą przemawiać za związkiem przyczynowo-skutkowym, mogą być niejednoznaczne lub mogą takiego związku nie potwierdzać. Może się także zdarzyć, że w trakcie tych badań zostanie wyraźnie ustalona inna przyczyna niż zastosowanie danego produktu kosmetycznego. W tym przypadku związek pomiędzy skutkiem niepożądanym a produktem uznawany jest za „wykluczony”.

Kontrolowana ponowna ekspozycja na działanie produktu powinna uwzględniać warunki istniejące podczas wystąpienia przypadku niepożądanego.

Jeżeli uzasadniona jest ponowna ekspozycja należy ją przeprowadzić pod nadzorem lekarskim przy użyciu specyficznych testów popartych protokołem kontrolnym. Wyniki ponownej aplikacji kosmetyku zgłoszone przez konsumenta mogą być uznane przez specjalistę z firmy za równoważne wynikom testu ponownej ekspozycji, jeśli są wystarczająco udokumentowane i przeprowadzone pod kontrolą.



Objawy: jeśli objawy nie są typowe (tj. nie sugerują skutku wywołanego przez dany produkt), końcowy wynik oceny związku przyczynowo-skutkowego jest obniżany o jeden stopień (bardzo prawdopodobny na prawdopodobny, prawdopodobny na wątpliwy, wątpliwy na mało prawdopodobny).

Chronologia zgodna: kolejność zdarzeń pomiędzy użyciem produktu i wystąpieniem objawów, jak również pomiędzy zaprzestaniem używania produktu i ustąpieniem objawów jest prawdopodobna z medycznego punktu widzenia i jej przewidywanie dla takiego użycia produktu i skutku niepożądanego jest uzasadnione. Jeśli chronologia nie jest zgodna, związek przyczynowo-skutkowy jest wykluczony.

Test ponownej ekspozycji: kontrolowana, ponowna ekspozycja na działanie produktu, uwzględniająca warunki ekspozycji istniejące podczas wystąpienia przypadku niepożądanego

Załącznik 3. Przykładowa dokumentacja przypadku

Data kontaktu

Konsument²

- Imię i nazwisko lub inicjały
- Dane kontaktowe
- Płeć
- Wiek (szczególnie ważne w przypadku dzieci)
- Podstawowe dane, w tym ewentualna historia leczenia oraz istotne informacje o stosowaniu w przeszłości danego produktu kosmetycznego (np. przebieg reakcji alergicznych, wcześniejsze reakcje na produkt).

Osoba zgłaszająca, jeśli nie jest to konsument:

- Imię i nazwisko
- Dane kontaktowe
- Kwalifikacje, stanowisko (np. lekarz, stomatolog, farmaceuta, pielęgniarka, konsument lub specjalista spoza branży medycznej)
- Jeśli udzielenie informacji jest możliwe²: podstawowe dane konsumenta, w tym historia leczenia oraz istotne informacje o stosowaniu w przeszłości danego produktu kosmetycznego (np. przebieg reakcji alergicznej, wcześniejsze reakcje na produkt).

Podejrzewany produkt

- Kategoria produktu
- Dokładna nazwa
- Numer partii (jeśli to możliwe)

Warunki użycia

- Okres stosowania
- W przypadku błędnego zastosowania produktu kosmetycznego (np. niewłaściwe użycie), kolejność zdarzeń prowadzących do pomyłki

Przypadek niepożądany

- Objawy podmiotowe/przedmiotowe
- Chronologia (data wystąpienia zdarzenia, czas do wystąpienia/ustąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych)
- Jak poważne było zdarzenie
- Rozpoznanie lekarskie (jeśli dostępne)
- Wyniki badania lekarskiego oraz/lub ponownej ekspozycji
- Kliniczny opis przypadku, w tym leczenie, jeśli zastosowano

² Ważne! Informacje dotyczące konsumenta podlegają przepisom o ochronie prywatności oraz danych; przepisy te muszą być przestrzegane; patrz pkt 6,7 bibliografii.

Załącznik 4. Przykład informacji, które należy dostarczyć do badania lekarskiego w związku ze zgłoszoną reakcją skórą (alergiczną)

Dermatolog / alergolog powinien najpierw sprawdzić powtarzalność zgłoszonej reakcji skórnej, jeśli jest taka potrzeba, poprzez przetestowanie gotowego produktu w jego zwykłej formie lub w odpowiednim rozcieńczeniu (w zalecanych lub nieznacznie zaostrzonych warunkach stosowania).

W przypadku objawów reakcji alergicznej dermatolog prowadzący leczenie konsumenta powinien mieć dostęp do próbek poszczególnych składników kosmetyku w odpowiednich (gotowych do użycia w testach) roztworach. Przy rozcieńczaniu substancji należy zwrócić uwagę, aby stężenia nie przekroczyły progu podrażnienia dla poszczególnych substancji.

Z drugiej strony, stężenie powinno być wystarczające do wywołania reakcji alergicznej niebudzącej żadnych wątpliwości.

Do rozcieńczania należy użyć odpowiedniego nośnika (np. wazeliny, wody, alkoholu, itp.) w zależności od rozpuszczalności danej substancji.

Składniki powinny być opisane zgodnie z nomenklaturą INCI, z uwzględnieniem informacji o stężeniu rozcieńczonego roztworu oraz rzeczywistym pH. Dla celów kontrolnych należy również dostarczyć nośniki w postaci i stężeniu, w jakiej zostały zastosowane w testach. Surowce, tj. substancje w stężeniu handlowym powinny być dostępne tylko na życzenie, ponieważ przygotowanie odpowiednich roztworów może być dla dermatologa problematyczne, a testy z użyciem czystego surowca wiązałyby się w możliwością wystąpienia u pacjenta ostrej reakcji skórnej.

Załącznik 5. Akty prawne i bibliografia

1. Dyrektywa Rady 76/768/EWG w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do produktów kosmetycznych
2. Ustawa o kosmetykach z dn. 30 marca 2001 (Dz. U. Nr 42, poz. 473), z późniejszymi zmianami.
3. Poradnik techniczny stowarzyszenia Colipa, dotyczący wdrażania Siódmej Poprawki do Dyrektywy Kosmetycznej UE, w polskiej wersji językowej wydany przez Polskie Stowarzyszenie Producentów Kosmetyków i Środków Czystości w 2005.
4. Dyrektywa 2001/95/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 3 grudnia 2001 r. w sprawie ogólnego bezpieczeństwa produktów
5. Ustawa z dn. 12 grudnia 2003 o ogólnym bezpieczeństwie produktów (Dz. U. Nr 229, poz. 2275).
6. Dyrektywa 95/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 24 października 1995 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w zakresie przetwarzania danych osobowych i swobodnego przepływu tych danych.
7. Ustawa z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. 1997 Nr 133 poz. 883) z późniejszymi zmianami.
8. Wytyczne Komisji dotyczące wdrażania art. 7a ust. 1 lit. h) dyrektywy Rady 76/768/EWG.
9. WHO/EDM/QSM/2002.2 Bezpieczeństwo środków leczniczych. Wskazówki dotyczące wykrywania i raportowania niekorzystnych reakcji w związku ze stosowaniem leków.
10. Wytyczne Międzynarodowej Konferencji w sprawie Harmonizacji (ICH) (E2A), CPMP/ICH/377/95.

Colipa Guidelines on the Management of Undesirable Event Reports

August, 2005

TABLE OF CONTENTS:

SECTION I – INTRODUCTION	27
1. Introduction	28
2. Definition of terms	29
SECTION II – UNDESIRABLE EVENTS	31
1. Management	32
1.1. Reception	
1.2. Registration - Opening a case file	
1.3. Case information and documentation	
1.4. Assessment and classification	
1.5. Closing	
1.6. Data entry	
1.7. Archiving	
2. Follow up actions	34
2.1. Analysis of the data	
2.2. Corrective action	
3. Data reporting	34
3.1. Internal company reports	
3.2. Inclusion in the cosmetic product information	
3.3. Consumer information	
4. General Management and legal compliance	35
4.1. Quality assurance program	
4.2. Standard operating procedures	
4.3. Outsourcing	
4.4. Legal compliance	
SECTION III – ANNEXES	37
Annex 1. Serious undesirable event/effect	38
Annex 2. Causality assessment method	39
Annex 3. Example of case documentation	42
Annex 4. Example of information to be provided for an investigation of a reported skin reaction	43
Annex 5. Legal references & bibliography	44

Section I – Introduction

1. Introduction

The management of reports of genuine undesirable events can be defined as the activities related to their reporting, assessment, understanding and prevention. For companies, these reports play an important role in the post-marketing surveillance of cosmetic products safety.

Article 7 a (1) (f) of the modified Council Directive 76/768/EEC (Cosmetics Directive), requires that “**Existing data on undesirable effects on human health resulting from use of the cosmetic product**” shall be easily accessible to the competent authorities.

Directive 2003/15/EC, the 7th Amendment to the Cosmetics Directive, requires in addition that these data shall also be made easily accessible to the public in accordance with article 7a (1) (h) of the modified Directive 76/768/EEC (“Without prejudice to the protection, in particular, of commercial secrecy and of intellectual property rights, Member States shall ensure that the information required under (f) shall be made easily accessible to the public by any appropriate means, including electronic means”).

Colipa issues the following guidelines on the “Management of undesirable event reports “ with an aim of minimizing variations in the implementation of the current regulation by giving broad instructions to the cosmetic industry on receiving, centralizing, recording, and analyzing genuine undesirable event reports.

Consistent generation of high quality and reliable data will further demonstrate the high level of product safety and help the surveillance of cosmetic products placed on the EU market, as well as aid in the process of safety evaluation. Compliance with these guidelines will provide the public and national competent authorities with re-assurance that the data presented are accurate, credible and will respect the consumer and healthcare professional privacy protection.

Implementation of these guidelines should be supported by the senior management of the company and requires the participation and commitment of personnel in all departments. The senior management at all levels within the company should communicate the principles developed in these guidelines.

These guidelines shall be revised, as necessary, to take into account the technical/ scientific progress and regulatory developments in this area.

2. Definition of terms

For the purpose of these guidelines the following definitions shall apply.

2.1. Undesirable event

Any human adverse health event which is:

- voluntarily reported by consumers, healthcare professionals, national competent authorities, to have occurred during or after normal or reasonably foreseeable use of a cosmetic product,
- not necessarily related to the product.

At the beginning, every reported event is to be considered as an alleged undesirable event. It will only become a genuine undesirable event when there is evidence that the event has indeed happened. The following are examples of information which should be considered as evidence: consumer or health care professional identity and contact details, description of the reaction (symptoms and delay of onset), complete product identification, etc.

An alleged undesirable event is clearly defined as quite distinct from anecdotal consumer complaints of a non specific nature or reports of sensorial perceptions which can be generally expected from the normal and reasonably foreseeable use of a specific cosmetic product.

2.2. Undesirable effect

Any genuine undesirable event reasonably attributable to the normal or foreseeable use of a given cosmetic product in consistence with Article 7a(1)(f) of the Cosmetics Directive.

Undesirable effects include but are not limited to irritant or allergic reactions that can affect the skin or eyes (2). In very rare cases an undesirable effect could be serious. The term serious is not synonymous with severe. Severe is used to describe the intensity (severity) of the effect as in mild, moderate or severe. Seriousness is used to describe the patient/ event outcome or action (see Annex 1).

2.3. Causality assessment

Analysis of causal association, on a case by case basis, in an attempt to determine the probability that a well identified product used by a consumer is responsible for a genuine undesirable event.

The causality assessment is therefore strictly individual and relates to the effect on individual consumers. It does not give any evaluation of the risk of a product to the general population. The likelihood of causality is obtained from the use of a standardized method for causality assessment (see Annex 2).

Section II – Undesirable events

1. Management

Each company should ensure that an appropriate management system of alleged undesirable event reports is in place, in order to ensure:

- responsibility and accountability for its cosmetic products,
- and that appropriate action can be taken, when necessary.

It is in particular the responsibility of each cosmetic company to:

- Record all reports of alleged undesirable events in accordance with the Cosmetics Directive,
- Document, investigate, validate and evaluate each report of a genuine undesirable event.
- Classify these documented reports in terms of causal relationship.
- Store the documentation of each report.
- Evaluate this information in terms of frequency, medical significance and causes.
- Ensure that healthcare professionals and/ or consumers privacy protection is maintained.
- Define corrective action plans when appropriate.
- Include updated and substantiated information into the cosmetic product information.
- Be in position to answer questions addressed by the national competent authorities and/or the public under the requirements of the Cosmetics Directive.

For the establishment and maintenance of this system, companies should appoint a person who is responsible for ensuring that information about all alleged undesirable events, which are reported to the company, are managed according to these guidelines.

This person should have experience in all aspects of such a system and, if not a health care professional herself/himself, should have access to such a professional when necessary.

1.1. Reception

Individual reports from consumers, national competent authorities, or healthcare professionals can be reported to a company by different ways (mail, E.mail, phone, direct contact) and received by different employees.

The company needs to ensure that all these reports are forwarded without delay to the appropriate person.

During this first contact attempts should be made to obtain necessary information required for the opening of a case file.

1.2. Registration - Opening a case file

A file is opened for each report of alleged event received, if four types of information are available:

- the nature of the alleged undesirable event
- the date of onset of event
- an identifiable cosmetic product (e.g. exact name, category, type, batch number),
- an identifiable consumer (e.g., initials, age, sex) or an identifiable reporter, if not the consumer (e.g. name, address),

A specific company reference number should identify each case file. This reference number should be included on all the documents related to the case.

1.3. Case information and documentation

All reports of alleged undesirable events are a valuable source of information and should receive appropriate attention.

However, for the purposes of these guidelines and in the context of the requirements of the Cosmetics Directive, only those undesirable events / effects linked to **normal or reasonably foreseeable** use of a cosmetic product are considered. Reports linked to product abuse or misuse¹, whilst also relevant for cosmetic manufacturers, fall outside the scope of this document and should be classified separately.

¹ Product use which is not in accordance with the intended purpose and the correct conditions of product use and/or with the directions of use and/or with specific warnings mentioned on the product.

Obtaining relevant information

In recognition of the difficulties posed by the lack of detail in some consumer reports, and to obtain sufficient information, it is important that the person who is responsible exercises judgment in relation to how such reports are recorded, classified and followed up.

A standardized questionnaire can be used in consumer contacts to ensure that the maximum information is obtained at the initial consumer contact(s). An example of the nature of the requested information is presented in Annex 3.

When necessary, the initial consumer contact is followed up by additional contacts with the consumer or the treating healthcare professional in order to complement the information.

All complementary information obtained during the initial or follow up contacts needs to be documented, dated and included into the case file

Additional follow up or medical confirmation may not be necessary for an apparently non-genuine undesirable event. A non-genuine undesirable event would be characterized in particular by the impossibility to obtain information that should be considered as evidence: consumer or health care professional identity and contact details, description of the reaction (symptoms and delay of onset), complete product identification, etc.

On the other hand, if the undesirable event is considered as genuine, reasonable additional efforts should be made either to obtain voluntary informed consent to contact the treating healthcare professional or to have the consumer provide additional, medically relevant, information.

Company assistance

When necessary, the consumer should be encouraged by the company to consult a health care professional.

Information should be offered by the company to physicians/dermatologists to aid in the diagnosis in terms of documentation and/or testing. In case of an indication of an allergic reaction, some general recommendations are presented in Annex 4.

1.4. Assessment and classification

The assessment of causality should be applied to cases which are considered as genuine, and for which sufficient relevant information is available regardless of the source of the information (consumer contact reports and healthcare professional reports).

It is possible that the outcome of an initial assessment change at a later stage in the process as a result of additional information obtained from detailed questionnaires or from medical investigation. A causality assessment should only be considered final if it is unlikely that further information will be obtained that could change the assessment.

A qualified person who is experienced in complaint handling and has an appropriate professional background should be responsible for the causality assessment. In certain cases it may be advisable to seek the support of an external or in-house healthcare professional in the causality assessment in order to obtain a high degree of confidence in the result. This should be recorded into the case file documentation and the product information.

The causality assessment is obtained using the approach presented in Annex 2. According to this approach, five levels of causality can be obtained: 'very likely', 'likely', 'questionable', 'unlikely' and 'excluded'.

It is possible that a cause other than the cosmetic product is clearly identified through the investigation and causality assessment. In this case the relationship between the undesirable effect and the product is considered as 'excluded'.

Classifications of 'questionable' and 'unlikely' are not considered as sufficiently attributable to the use of a given cosmetic product and thus do not have to be included in the product information according to Article 7 a (1) (f) of the Cosmetics Directive. However, questionable cases can provide useful information and should be carefully analyzed and taken into account as necessary, for further evaluation by the company.

1.5. Closing

As long as the company has reason to believe that it is in the position to obtain additional relevant information which could change the assessment of the case, the case report is considered as not closed.

The company has the possibility to close a report after a minimum of two documented contacts without answer.

Each closed case file should clearly indicate the name of the appropriate company person managing the case, and be dated.

1.6. Data entry

Specific company procedures should be developed for data entry, data coding, control and to ensure the consistency and confidentiality of information.

Some general principles on data entry need to be considered.

- Each case file should be identified with a unique reference number (see 1.2).
- In the case of a specific consumer product return, it should be uniquely identifiable, and linked to a particular case.
- The company should use a standardized medical terminology to describe the undesirable effects.

1.7. Archiving

The company should define clear procedures for archiving and for destruction of very old documents.

It is the responsibility of each company, based on legal requirements of each EU Member State, to specify the retention period for the case files. Retention times for undesirable effects should be longer than retention times for undesirable events.

2. Follow up actions

2.1. Analysis of the data

A human health issue could be identified from one report or, more likely, from several similar reports associated with the same product. As necessary, a trend analysis taking into consideration the nature, severity or frequency of undesirable effects should be performed. Other factors could include possible predisposing factors of the consumers who had experienced the undesirable effect.

When a human health issue is thereby identified, further analyses should be initiated to establish, where possible, the potential mechanism of the undesirable effect.

Concerning the measurement of frequency of undesirable effects, two main indicators are generally used:

- an estimation of the incidence: the number of new cases occurring during a given period of time,
- an estimation of the incidence rate among users to quantify the frequency. The incidence rate of an undesirable effect is the number of new reports occurring during a given period of time, over the total number of cosmetic sales or the total number of users estimated from cosmetic sales (see 3.3).

2.2. Corrective action

As necessary, a number of actions may be undertaken following the assessment of the data. These may include a change in usage instructions, labeling, warnings, formula modification or any further action necessary to protect the health of the consumer.

3. Data reporting

3.1. Internal Company reports

It is the responsibility of each company to define the types of reports provided by the person who is responsible to the relevant company management. For example, a specific and immediate report may be required when a significant safety issue has been identified. In other situations, periodic reports can be provided. These reports should explicitly address any new safety issue.

3.2. Inclusion in the cosmetic product information

All cases classified by the company as ‘very likely’ or ‘likely’ should be considered as sufficiently attributable to the use of a specific product and thus be included into the cosmetic product information, in accordance with Article 7 a (1) (f) of the Cosmetics Directive. These reports should be made accessible to the competent authorities upon request.

It may be useful to make a clear distinction in the presentation between undesirable effects which are documented by a health care professional and those which are based on simple consumer information.

3.3. Consumer information

Following article 7bis (1) (f) of the Cosmetics Directive 76/768/CEE, Colipa has agreed with the Commission and member states that undesirable effects shall be presented in a consistent fashion (2). In most situations the actual number of undesirable effects should be used to compute a value for the number of undesirable effects per 1,000,000 units placed on the market. In situations where the actual volume placed on the market is small (such as a new launch or sale through selective distribution), such a calculation may give a distorted impression. In these situations, the actual number of undesirable effects may be provided.

4. General Management and legal compliance

4.1. Quality assurance program

It is preferable, for the management of undesirable events, to have a documented quality assurance program to ensure that the activities developed are in compliance with the principles developed in these guidelines.

4.2. Standard operating procedures

It could be helpful for the people in charge of the management of undesirable events to have written standard operating procedures to define the scope, organization and the management of these activities.

4.3. Outsourcing

When a part or the totality of these activities are outsourced, the company should inform the subcontractor, in writing, that activities should be performed in accordance with these guidelines.

4.4. Legal compliance

Companies must, in all cases, ensure compliance with applicable national laws and regulations.

In particular, the company and its representatives should be familiar with and discharge obligations to the collection, use and disclosure of personal information in accordance with the national regulations transposing the EU Personal Data Protection Directive (4).

In situations where a consumer explicitly withholds consent to the record of his/her personal data, the person who is responsible should indicate in the case file that it is a consumer report and that the name and contact details have been withheld at the request of the consumer.

Section III – Annexes

Annex 1. Serious undesirable event/ effect

For WHO (6) and ICH (7), a serious adverse drug event/ effect is any event/ effect that:

- is fatal,
- is life-threatening,
- is permanently/ significantly disabling,
- requires or prolongs hospitalization,
- causes congenital anomaly,
- requires intervention to prevent permanent impairment or damage.

¹ Useful references:

- a) Pao C, et al.(1994).Polymorphic light eruption; prevalence in Australia and England.Br J Dermatol.130(1):62-4.
- b) Marzulli FN Maibach HI (1996) Photoirritation, Chapter16 in the book Dermatotoxicology 5th Ed, edited by Marzulli FN & Maibach HI, pub Taylor Francis, Washington DC.231-37.
- c) Lane-Brown MM (2000) Photosensitivity associated with herbal preparations of St John's Wort. Med J Austr, 172 (6): 302.
- d) Palanisamy A et al. (2003). Photosensitivity reaction in a woman using an herbal supplement containing ginseng, goldenseal and bee pollen. J Toxicol Clin Toxicol, 41(6):865-7

Annex 2. Causality assessment method

The aim of this method is to provide a basis for a common understanding and uniform approach to the performance of causality assessments for genuine undesirable events to cosmetic products.

At the beginning, each reported event is to be considered as an alleged undesirable event. It will only become a genuine undesirable event when there is evidence that the event has indeed happened. A non-genuine undesirable event would be characterized, in particular, by the impossibility to obtain information that should be considered as evidence (i.e. consumer or health care professional identity and contact details, description of the reaction, symptoms and delay of onset, complete product identification, etc.) Care must be taken to exclude the possibility of malicious reports by consumers.

Once non-genuine undesirable events have been excluded, the following causality assessment needs to be carried out, regardless of the source of the information (i.e. consumer contact reports and healthcare professional reports). Throughout the gathering of further information, the assessment of whether a reported event is genuine or non-genuine may change. In which case, the reported event may be subsequently excluded from final causality assessment.

It is important to note that a useful causality assessment can only be performed if there is sufficient minimum information on the case history (in particular symptoms and chronology). If this minimum information is not obtained, the case should be considered as not-classifiable. As long as additional information can be reasonably expected to be obtained, which could change the assessability of the case, the case report is considered as not closed. The company has, however, the possibility to close a case report as 'not-classifiable' after a minimum of two documented contacts without answer.

The method of causality assessment is based on the analysis of three key parameters:

- Symptoms
- Time sequence of events (chronology)
- Medical investigation or Re-exposure

It is possible that the outcome of an initial assessment of each of these parameters may change at a later stage in the process as a result of additional information obtained from detailed questionnaires or from medical investigation. A causality assessment should only be considered "final" if it is unlikely that further information will be obtained that could change the assessment of the three individual parameters.

The individual parameters may be considered with different weight in the overall causality assessment, depending on the reliability of the source of information. For instance, imprecise description by the consumer of the exact nature of the symptoms or their characteristics (e.g. time sequence) should be balanced carefully against the outcome of a medical investigation or controlled re-exposure to the product by a healthcare professional. However, it needs to be emphasized that all three parameters need to be addressed, and their weight qualified, in the final causality assessment.

A qualified person who is experienced in complaint handling and has an appropriate professional background should be responsible for the causality assessment. In certain cases it may be advisable to seek the support of an external or in-house healthcare professional in the causality assessment in order to obtain a high degree of confidence in the result. This should be recorded into the case file documentation and the product information.

Symptoms

Compatibility of the nature and localization of the symptoms with the reported product use and in terms of possible confounding factors that could on their own have caused the reaction.

- Evocative symptom: a clinical and/or biological symptom which can be "reasonably expected" for this kind of product and is sufficiently specific to suggest a causality.
- Not evocative symptom: a clinical and/or biological symptom which is not "reasonably expected" for this kind of product, which is not sufficiently specific to suggest a causality or which is explained by other factors (e.g. use of other products such as cosmetics, drugs, household products etc. or a current disease).

If the symptoms are not evocative (i.e. not suggestive of the product effect), the final level of causal relationship is decreased by one degree (very likely to likely, likely to questionable, questionable to unlikely).

A number potential contributing factors or alternative causes need to be considered carefully when assessing cases¹.

UVA Sensitivity:

Many individuals are sensitive to UVA exposure, especially in the early part of the year. The condition of UVA polymorphous light eruption can affect up to 14% of females and up to 7% of males. The symptoms of a dermal rash can be easily confused with a mild allergic response to a topically applied product. Care should be taken to exclude UVA sensitivity prior to any formal causality assessment.

Drugs, Herbs, Foods:

There are many medications and herbal products that are recognized to cause dermal phototoxicity/photoallergy when taken orally. Examples are given below:

- Antibiotics: griseofulvin, nalidixic acid, sulfanilamides, tetracyclines.
- Chemotherapeutics: dacarbazine, 5-fluorouracil, vinblastine.
- Diuretics: hydrochlorothiazide, furosemide.
- Nonsteroidal anti-inflammatories: benoxaprofen, naproxen, piroxicam, tiaprofenic acid, ketoprofen, diclofenac
- Psoralens (as used in uv-chemotherapy): 8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen.
- Porphyrins: hematoporphyrin
- Other drugs: amiodarone, chlorpromazine, chloroquin, tolbutamide, Calcium antagonist class of drugs,
- Herbal preparations: St John's Wort, ginseng, goldenseal, bee pollen.
- Certain foods: shellfish, fruits (eg tomatoes, strawberries), spices etc.

Concurrent use of other products (incl. household products, cosmetics, etc.):

It is recognized that the consumer may use several products at the same time. The consumer may have an opinion that only one product was the cause of an undesirable event. However this must be carefully evaluated by an appropriate questionnaire. Care must be taken to exclude anecdotal reports where there is doubt or confusion due to the concurrent use of several other cosmetic products.

Time sequence of events (Chronology)

The time sequence of events describes the chronology of product use and undesirable effects, i.e. the time between application of the suspected product and the development of symptoms as well as the time between stopping product use and the clearing up of the symptoms.

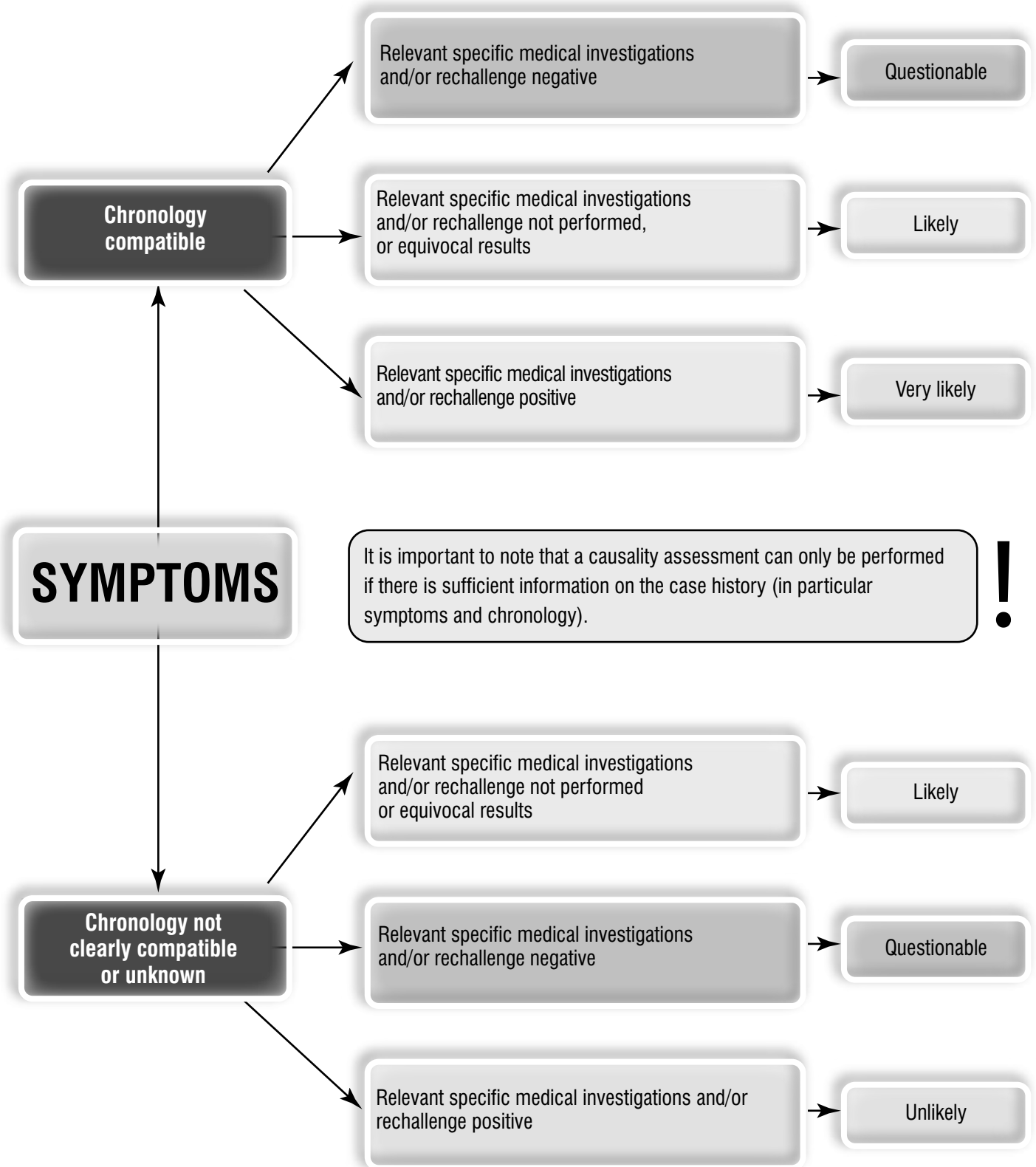
- Compatible chronology: the time sequence between product use and the occurrence of symptoms as well as between stopping product use and clearing up of the symptoms is plausible from a medical viewpoint and can be reasonably anticipated for this kind of product use and undesirable effect.
- Incompatible chronology: the time sequence of occurrence and/or clearing up of symptoms is not plausible from a medical viewpoint and can not be reasonably anticipated for this kind of product use and undesirable effect. In this case, the relationship between the undesirable effect and the product is considered as 'excluded'.
- Not clearly compatible chronology: the time sequence of occurrence and/or clearing up of symptoms is not expected from a medical viewpoint and cannot be classically anticipated for this kind of product use and undesirable effect.

Medical investigation, re-exposure

Results of specific medical investigations and/or the result of a controlled re-exposure with the suspected product. The result of these investigations or the re-exposure can be supportive of a causal link, equivocal or non-supportive. It is possible that a cause other than the cosmetic product is clearly identified through such an investigation. In this case, the relationship between the undesirable effect and the product is considered as 'excluded'.

Rechallenge: controlled re-exposure to the product, considering the exposure conditions of the time when the event occurred.

If a rechallenge is appropriate, it should preferably be by protocol-controlled specific tests under medical supervision. Results from consumer-reported re-application may be accepted by the company expert as equivalent to a re-challenge, if they are sufficiently reported and controlled.



Symptoms: if the symptoms are not evocative (i.e. not suggestive of the product effect) the final level of causal relationship is decreased by one degree (very likely to likely, likely to questionable, questionable to unlikely).

Compatible chronology: A time sequence between product use and the occurrence of symptoms as well as between stopping product use and clearing up of the symptoms which is plausible from a medical viewpoint and can be reasonably anticipated for this kind of product use and undesirable event. If the chronology is not compatible the causal relationship is **excluded**.

Rechallenge: Controlled re-exposure to the product, considering the exposure conditions of the time when the event occurred.

Annex 3. Example of typical case information

Date of contact

Consumer²

- Name or initials
- Contact details
- Sex
- Age (in particular if a child is involved)
- Baseline characteristics, including relevant medical history and relevant past cosmetic product use (e.g. history of allergy, a previous reaction with a cosmetic product).

Reporting person, if different from the consumer:

- Name,
- Contact details
- Qualification (e.g. physician, dentist, pharmacist, nurse, consumer or other non-healthcare professional).
- As far as information can be shared²: baseline characteristics of the consumer, including relevant medical history and relevant past cosmetic product use (e.g. history of allergy, a previous reaction with a cosmetic product).

Suspected product

- Product category
- Exact name,
- Batch number (if possible)

Conditions of use

- Duration of application
- In case of an error in the product use (e.g. misuse), the sequence of events leading up to the error.

Undesirable event

- Signs/symptoms
- Chronology (date of start of event, the time to onset/clearing of signs or symptoms)
- Seriousness of the event
- Diagnosis made by a health-care professional, if available.
- Results of medical investigation and/or re-exposure
- Clinical course of the event, including medical treatment, if any

²Important : Consumer related information needs to respect privacy and data protection, see reference (4)

Annex 4. Example of information to be provided for a medical investigation of a reported (allergic) skin reaction

The dermatologist/allergologist should first examine the reproducibility of the reported skin reaction, where appropriate, by testing the finished product as it is or in a suitable dilution (recommended or mildly exaggerated use conditions).

In case of an indication of an allergic reaction, the dermatologist treating the consumer should be provided with the various individual substance samples in suitable (ready-to-test) solutions. When diluting the test substance, care should be taken to ensure that the concentrations remain below the irritation threshold of the respective cosmetic ingredients.

On the other hand, the concentration should be sufficient to trigger an allergic reaction beyond any doubt.

A suitable vehicle (e.g. petrolatum, water, alcohol, etc.) may be used as dilution medium, depending on the solubility of the individual substance.

The ingredients should be described according to INCI with details of the dilution concentration and actual pH. Vehicle substance(s) should be also submitted for control reason in the used form and concentration. Raw materials, i.e. commercial concentrations, should only be sent out on request since it is often extremely difficult for the dermatologist to dissolve raw materials at the necessary test concentration in adequate vehicles; testing with the neat material could put the patient at risk for a severe skin reaction.

Annex 5. Legal references & bibliography

1. Council Directive 76/768/EEC on the approximation of laws of the Members States relating to cosmetic products.
2. Colipa. 7th Amendment of the Cosmetic Directive/ Technical Guidance Document on its implementation. Explanatory Memorandum (1st July 2004).
3. Directive 2001/95/EC of the European Parliament and of the Council of 3 December 2001, on general product safety.
4. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995, on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data.
5. Commission Guidelines on the Implementation of Article 7a.1.(h) of the Council Directive 76/768/EEC.
6. WHO/EDM/QSM/2002.2 Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions.
7. ICH Guideline (E2A), CPMP/ICH/377/95