KOMISIJAS ĪSTENOŠANAS REGULA (ES) Nr. 520/2012

(2012. gada 19. jūnijs)

par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2004. gada 31. marta Regulu (EK) Nr. 726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru [1], un jo īpaši tās 87.a pantu,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm [2], un jo īpaši tās 108. pantu,

tā kā:

(1) Ar Eiropas Parlamenta un Padomes 2010. gada 15. decembra Regulu (ES) Nr. 1235/2010, ar kuru attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu farmakovigilanci groza Regulu (EK) Nr. 726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru, un Regulu (EK) Nr. 1394/2007 par uzlabotas terapijas zālēm [3], ir nostiprināta un racionalizēta Savienības tirgū laisto zāļu drošuma uzraudzību. Ar Eiropas Parlamenta un Padomes 2010. gada 15. decembra Direktīvu 2010/84/ES, ar kuru attiecībā uz farmakovigilanci groza Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm [4], līdzīgi noteikumi tikuši ieviesti Direktīvā 2001/83/EK.

(2) Farmakovigilances darbības attiecas uz visas cilvēkiem paredzēto zāļu dzīves cikla pārvaldības drošuma aspektu.

(3) Ar Regulu (ES) Nr. 1235/2010 un Direktīvu 2010/84/ES ir ieviests farmakovigilances sistēmas pamatlietas jēdziens. Lai precīzi atspoguļotu tirdzniecības atļaujas turētāja izmantoto farmakovigilances sistēmu, farmakovigilances sistēmas pamatlietā vajadzētu būtu iekļautai galvenajai informācijai un dokumentiem par visiem farmakovigilances darbību aspektiem, tostarp informācijai par uzdevumiem, kas nodoti apakšuzņēmējiem. Pamatlietai vajadzētu būt tirdzniecības atļaujas turētāja palīglīdzeklim pienācīgā auditu veikšanā un plānošanā, kā arī kvalificētās par farmakovigilanci atbildīgās personas palīglīdzeklim farmakovigilances darbību uzraudzīšanā. Turklāt tai būtu jānodrošina iespēja valstu kompetentajām iestādēm pārbaudīt visu sistēmas aspektu atbilstību.

(4) Farmakovigilances sistēmas pamatlietā iekļautā informācija būtu jāuztur tā, lai tajā atspoguļotos visi veiktie grozījumi un lai tā būtu valstu kompetentajām iestādēm ērti piekļūstama un pieejama pārbaužu veikšanai.

(5) Kvalitātes sistēmām vajadzētu būt neatņemamai farmakovigilances sistēmas daļai. Ar kvalitātes sistēmai izvirzīto prasību minimumu farmakovigilances darbību izpildei būtu jānodrošina, ka tirdzniecības atļaujas turētāji, valstu kompetentās iestādes un Eiropas Zāļu aģentūra (turpmāk "Aģentūra") izveido pienācīgu un efektīvu kvalitātes sistēmu, kas nodrošina, ka tiek veikta efektīva atbilstības uzraudzība, kā arī precīzi un pareizi tiek dokumentēti visi veiktie pasākumi. Ar šo prasību minimumu būtu arī jānodrošina, ka tirdzniecības atļaujas turētāju, valstu kompetento iestāžu un Aģentūras rīcībā ir pietiekams kompetents, pienācīgi kvalificēts un apmācīts personāls.

(6) Skaidri noteiktas kvalitātes sistēmas ievērošanai būtu jānodrošina, lai jebkura farmakovigilances darbība notiktu tādā veidā, kas dod augstu varbūtību, ka ar to tiks sasniegti farmakovigilances uzdevumu izpildei vēlamie rezultāti vai kvalitātes mērķi.

(7) Valstu kompetentajām iestādēm un Aģentūrai savā kvalitātes sistēmā būtu jāizveido kontaktpunkti, kas veicinātu mijiedarbību starp valstu kompetentajām iestādēm, Aģentūru, Komisiju, tirdzniecības atļaujas turētājiem un personām, kuras sniedz informāciju par zāļu radīto risku, kā minēts Direktīvas 2001/83/EK 101. panta 1. punkta otrajā daļā.

(8) Ja tirdzniecības atļaujas turētāji, valstu kompetentās iestādes un Aģentūra farmakovigilances darbību kvalitatīvas izpildes uzraudzībai izmanto darbības rādītājus, šie rādītāji būtu jādokumentē.

[1] OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.
[2] OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.
[3] OV L 348, 31.12.2010., 1. lpp.
[4] OV L 348, 31.12.2010., 74. lpp.

(9) Farmakovigilances darbības arvien biežāk ir balstītas uz lielu datubāzu, piemēram, *Eudravigilance* datubāzes, regulāru uzraudzību. Lai gan *Eudravigilance* datubāzi paredzēts izmantot par vienu no galvenajiem farmakovigilances informācijas avotiem, būtu jāņem vērā arī farmakovigilances informācija, kas iegūta no citiem avotiem.

(10) Tirdzniecības atļaujas turētājiem, valstu kompetentajām iestādēm un Aģentūrai *Eudravigilance* datubāzē iekļautie dati būtu nepārtraukti jāuzrauga, lai konstatētu, vai nav radušies jauni riski vai mainījušies esošie, kā arī to, vai šie riski neietekmē zāļu riska un ieguvumu samēru. Tiem būtu attiecīgi jāvalidē un jāapstiprina signāli, par pamatu izmantojot individuālu gadījumu drošuma ziņojumu izmeklēšanu, no esošajām uzraudzības sistēmām vai pētījumiem apkopotus datus, literatūrā pieejamo informāciju vai citus datu avotus. Tāpēc ir nepieciešams izstrādāt kopīgas signālu konstatēšanas prasības, precizēt attiecīgos tirdzniecības atļaujas turētāju, valstu kompetento iestāžu un Aģentūras pienākumus uzraudzības jomā, precizēt, kā signāli tiek validēti un attiecīgā gadījumā apstiprināti, kā arī konkretizēt signālu pārvaldības procesu.

(11) Kopumā signālu konstatēšana būtu jāveic pēc atzītas metodikas. Tomēr metodika var atšķirties atkarībā no tā, kāda veida zālēm tā paredzēta.

(12) Starptautiski saskaņotas terminoloģijas, formu un standartu izmantošanai būtu jāveicina farmakovigilances darbību izpildē izmantoto sistēmu sadarbspēja, un tā novērš attiecībā uz vienu un to pašu informāciju veiktu kodēšanas pasākumu dublēšanu. Ar to būtu jānodrošina arī ērtāka informācijas apmaiņa starp reglamentējošām iestādēm starptautiskā līmenī.

(13) Lai vienkāršotu varbūtēju blakusparādību paziņošanu, tirdzniecības atļaujas turētājam un dalībvalstīm par šīm blakusparādībām būtu jāziņo vienīgi *Eudravigilance* datubāzē. *Eudravigilance* datubāze būtu jāaprīko tā, lai tirdzniecības atļaujas turētāju ziņojumus par varbūtējām blakusparādībām būtu iespējams nekavējoties nosūtīt dalībvalstīm, kuru teritorijā blakusparādības novērotas. Tāpēc ir svarīgi izveidot vienotu elektronisku formu, ko tirdzniecības atļaujas turētāji un dalībvalstis izmantotu ziņojumu par varbūtējām blakusparādībām pārsūtīšanai uz *Eudravigilance* datubāzi.

(14) Periodiski atjauninām drošuma ziņojumi ir svarīgs instruments zāļu drošuma profila maiņu uzraudzībai pēc zāļu laišanas Savienības tirgū, tostarp riska un ieguvumu samēra integrētai (atkārtotai) novērtēšanai. Lai atvieglotu ziņojumu apstrādi un novērtēšanu, būtu jānosaka vienota forma un prasības attiecībā uz saturu.

(15) Riska pārvaldības plāni ir jāsagatavo attiecībā uz visiem jauniem pieteikumiem par tirdzniecības atļaujas saņemšanu. Tajos sīki apraksta tirdzniecības atļaujas turētāja izmantoto riska pārvaldības sistēmu. Lai atvieglotu riska pārvaldības plānu izstrādi un kompetentajām iestādēm šo plānu novērtēšanu, būtu jānosaka vienota forma un prasības attiecībā uz saturu.

(16) Ja kompetentajām iestādēm ir bažas par kādu zāļu drošumu, tām būtu jāspēj tirdzniecības atļaujas turētājiem noteikt pienākumu veikt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu. Pirms šāda pētījuma veikšanas tirdzniecības atļaujas turētājam būtu jāiesniedz protokola projekts. Turklāt tirdzniecības atļaujas turētājam attiecīgā posmā būtu jānodrošina pētījuma rezumējums un pētījuma galaziņojums. Minētajam protokolam, rezumējumam un pētījuma galaziņojumam ir lietderīgi paredzēt vienotu formātu, lai Farmakovigilances riska novērtējuma padomdevējai komitejai vai – attiecībā uz tādiem pētījumiem, kas tiks veikti tikai vienā dalībvalstī, kura pieprasījusi pētījumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 22.a pantu, – kompetentajām iestādēm atvieglotu pētījumu apstiprināšanu un pārraudzīšanu.

(17) Šī regula būtu jāpiemēro, neskarot Eiropas Parlamenta un Padomes 1995. gada 24. oktobra Direktīvu 95/46/EK par personu aizsardzību attiecībā uz personas datu apstrādi un šādu datu brīvu apriti [1] un Eiropas Parlamenta un Padomes 2000. gada 18. decembra Regulu (EK) Nr. 45/2001 par fizisku personu aizsardzību attiecībā uz personas datu apstrādi Kopienas iestādēs un struktūrās un par šādu datu brīvu apriti [2]. Pamattiesības uz personas datu aizsardzību būtu pilnīgi un efektīvi jāgarantē visās farmakovigilances darbībās. Sabiedrības veselības aizsardzības mērķis uzskatāms par būtiskām sabiedrības interesēm, un attiecīgi, ja identificējamus personas datus apstrādā tikai nepieciešamības gadījumā un ja iesaistītās personas ikvienā farmakovigilances procesa posmā šo nepieciešamību izvērtē, personas datu apstrādei vajadzētu būt attaisnotai. Valstu kompetentās iestādes un tirdzniecības atļaujas turētāji attiecīgos gadījumos var izmantot pseidonimizāciju, personas datu identificējamos elementus aizstājot ar pseidonīmiem.

(18) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Cilvēkiem paredzētu zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

[1] OV L 281, 23.11.1995., 31. lpp.
[2] OV L 8, 12.1.2001., 1. lpp.

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

I NODAĻA

Farmakovigilances sistēmas pamatlieta

1. pants

Farmakovigilances sistēmas pamatlietas struktūra

1. Farmakovigilances sistēmas pamatlietas informācija ir pareiza un atspoguļo pastāvošo farmakovigilances sistēmu.

2. Vajadzības gadījumā tirdzniecības atļaujas turētājs atšķirīgām zāļu kategorijām var izmantot atsevišķas farmakovigilances sistēmas. Katru šādu sistēmu apraksta atsevišķā farmakovigilances sistēmas pamatlietā.

Uz jebkurām zālēm, par kurām tirdzniecības atļaujas turētājs ir saņēmis tirdzniecības atļauju saskaņā ar Direktīvu 2001/83/EK vai ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, attiecas kāda no farmakovigilances sistēmas pamatlietām.

2. pants

Farmakovigilances sistēmas pamatlietas saturs

Farmakovigilances sistēmas pamatlietā ir vismaz visi turpmāk minētie elementi:

1) šāda informācija par kvalificēto personu, kas atbildīga par farmakovigilanci:

   a) pienākumu apraksts, kas apliecina, ka par farmakovigilanci atbildīgajai kvalificētajai personai attiecībā uz farmakovigilances sistēmu ir pietiekamas pilnvaras, lai tā varētu veicināt, uzturēt un pilnveidot atbilstību farmakovigilances uzdevumiem un pienākumiem;

   b) par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas dzīvesgājuma kopsavilkums, tostarp pierādījums, kas apliecina reģistrāciju *Eudravigilance* datubāzē;

   c) par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas kontaktinformācija;

   d) informācija par rezerves kārtību, ko piemēro par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas prombūtnes gadījumā;

   e) par farmakovigilances jautājumiem atbildīgās kontaktpersonas pienākumi, ja šāda persona ir noteikta valsts līmenī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 104. panta 4. punktu, tostarp šīs personas kontaktinformācija;

2) tirdzniecības atļaujas turētāja organizatoriskās struktūras apraksts, arī to vietu saraksts, kur tiek veiktas šādas farmakovigilances darbības: individuālu gadījumu drošuma ziņojumu savākšana, izvērtēšana, informācijas par gadījumu ievadīšana drošuma datubāzē, periodiski atjaunināma drošuma ziņojuma izstrāde, signāla konstatēšana un analīze, riska pārvaldības plāna pārvaldība, pirmsreģistrācijas un pēcreģistrācijas pētījuma pārvaldība un ar drošumu saistītu tirdzniecības atļaujas noteikumu izmaiņu pārvaldība;

3) tādu datorizētu sistēmu un datubāzu atrašanās vietas, funkcionalitātes un operatīvās atbildības apraksts, kuras izmanto drošuma informācijas saņemšanai, apkopošanai, reģistrēšanai un paziņošanai un tam, lai novērtētu šīs informācijas piemērotību paredzētajam mērķim;

4) tādas datu apstrādes, reģistrēšanas un tā attiecīgā procesa apraksts, ko izmanto katrai no šādām farmakovigilances darbībām:

   a) zāļu riska un ieguvumu samēra nepārtrauktai uzraudzībai, šīs uzraudzības iznākumam un lemšanai par piemērotu pasākumu veikšanu;

   b) riska pārvaldības sistēmas(-u) darbības un riska samazināšanas pasākumu rezultātu uzraudzības aprakstīšanai;

   c) individuālu gadījumu drošuma ziņojumu saņemšanai, novērtēšanai un paziņošanai;

   d) periodiski atjauninātu drošuma ziņojumu izstrādāšanai un iesniegšanai;

   e) procedūrām, kas saistītas ar drošuma problēmu, kā arī ar zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā drošuma apsvērumu dēļ veiktu izmaiņu paziņošanu veselības aprūpes speciālistiem un plašākai sabiedrībai;

5) farmakovigilances darbību izpildes kvalitātes sistēmas apraksts, tostarp visi turpmāk minētie elementi:

   a) šīs regulas 10. pantā minētās cilvēkresursu pārvaldības apraksts, kurā ietilpst šādi elementi: farmakovigilances darbību izpildei paredzētās organizatoriskās struktūras apraksts, kurā norādīts, kur atrodas personāla kvalifikācijas dokumenti; apmācības koncepcijas kopsavilkums, tostarp norāde par apmācības datņu atrašanās vietu; norādījumi par kritiskajiem procesiem;

   b) šīs regulas 12. pantā minētās lietvedības sistēmas apraksts, tostarp farmakovigilances darbībām izmantoto dokumentu atrašanās vieta;

   c) apraksts par sistēmām, ar ko uzrauga farmakovigilances sistēmas sniegumu un atbilstību šīs regulas 11. pantam;

6) attiecīgā gadījumā apraksts par darbībām un/vai pakalpojumiem, par kuriem tirdzniecības atļaujas turētājs saskaņā ar šīs regulas 6. panta 1. punktu noslēdzis apakšuzņēmuma līgumus.

3. pants

Farmakovigilances sistēmas pamatlietas pielikuma saturs

Farmakovigilances sistēmas pamatlietai ir pielikums, kurā ietilpst šādi dokumenti:

1) to zāļu saraksts, uz kurām attiecas attiecīgā farmakovigilances sistēmas pamatlieta, ar norādītu zāļu nosaukumu, aktīvās(-o) vielas(-u) starptautisko nepatentēto nosaukumu (SNN) un dalībvalsti(-īm), kurā(-ās) atļauja ir derīga;

2) tādu rakstisku stratēģiju un procedūru saraksts, kuru nolūks ir nodrošināt atbilstību 11. panta 1. punktam;

3) šīs regulas 6. panta 2. punktā minēto apakšuzņēmuma līgumu saraksts;

4) to uzdevumu saraksts, kurus deleģējusi farmakovigilances jautājumos kvalificētā persona;

5) visu plānoto un pabeigto auditu saraksts;

6) attiecīgā gadījumā šīs regulas 9. pantā minēto darbības rādītāju saraksts;

7) attiecīgā gadījumā tādu citu farmakoviligances sistēmas pamatlietu saraksts, kuras atrodas pie viena un tā paša tirdzniecības atļaujas turētāja;

8) reģistrācijas žurnāls, kurā ir šīs regulas 5. panta 4. punktā minētā informācija.

4. pants

Uzturēšana

1. Tirdzniecības atļaujas turētājs farmakovigilances sistēmas pamatlietu uztur atjauninātu un vajadzības gadījumā to pārstrādā, lai būtu ņemta vērā gūtā pieredze, tehniskā un zinātniskā attīstība un Direktīvas 2001/83/EK un Regulas (EK) Nr. 726/2004 grozījumi.

2. Farmakovigilances sistēmas pamatlietai un tās pielikumam ir norādīta redakcija un datums, kad tirdzniecības atļaujas turētājs pēdējo reizi to atjauninājis.

3. Visas atkāpes no farmakovigilances procedūrām, to ietekme un pārvaldība līdz to novēršanai tiek dokumentētas farmakovigilances sistēmas pamatlietā.

4. Neskarot prasības, kas izklāstītas Komisijas 2008. gada 24. novembra Regulā (EK) Nr. 1234/2008 par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu tirdzniecības atļauju nosacījumos ([1]), tirdzniecības atļaujas turētājs nekavējoties paziņo Aģentūrai par jebkuru farmakovigilances sistēmas pamatlietas atrašanās vietas maiņu, kā arī par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas vārda, uzvārda un kontaktinformācijas maiņu. Aģentūra attiecīgi atjaunina Regulas (EK) Nr. 726/2004 24. panta 1. punktā minēto *Eudravigilance* datubāzi un, ja nepieciešams, Regulas (EK) Nr. 726/2004 26. panta 1. punktā minēto Eiropas zāļu tīmekļa portālu.

5. pants

Farmakovigilances sistēmas pamatlietā ietilpstošo dokumentu forma

1. Farmakovigilances sistēmas pamatlietas dokumenti ir pilnīgi un salasāmi. Attiecīgā gadījumā informāciju var sniegt shēmu vai plūsmas diagrammu veidā. Visus dokumentus indeksē un arhivē tā, lai tos būtu iespējams precīzi un ātri izgūt visā dokumentu glabāšanas laika posmā.

2. Farmakovigilances sistēmas pamatlietas informāciju un dokumentus var noformēt moduļos atbilstoši sistēmai, kas sīki izklāstīta norādījumos par labu farmakovigilances praksi.

3. Ja glabāšanai izmantotais datu nesējs ļauj nolasīt informāciju ilgā laika posmā un ja audita un pārbaužu vajadzībām ir iespējams nodrošināt izdrukātu kopiju skaidri uztveramā formā, farmakovigilances sistēmas pamatlietu var glabāt elektroniski.

4. Tirdzniecības atļaujas turētājs šīs regulas 3. panta 8. punktā minētajā reģistrācijas žurnālā reģistrē visas izmaiņas, kas farmakovigilances sistēmas pamatlietas saturā veiktas pēdējos piecos gados, izņemot šīs regulas 2. panta 1. punkta b) līdz e) apakšpunktā un 3. pantā minēto informāciju. Tirdzniecības atļaujas turētājs reģistrācijas žurnālā norāda datumu, par izmaiņu atbildīgo personu un attiecīgā gadījumā arī izmaiņas iemeslu.

6. pants

Apakšuzņēmuma līgumu slēgšana

1. Tirdzniecības atļaujas turētājs par noteiktu farmakovigilances sistēmas darbību izpildi var slēgt apakšuzņēmuma līgumus ar trešām personām. Tomēr tas saglabā pilnu atbildību par farmakovigilances sistēmas pamatlietas pilnīgumu un pareizumu.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs sagatavo sarakstu ar apakšuzņēmuma līgumiem, kas tam ir spēkā ar šā panta 1. punktā minētajām trešām personām, norādot produktu(-us) un teritoriju(-as), uz kurām šie apakšuzņēmuma līgumi attiecas.

7. pants

Farmakovigilances sistēmas pamatlietas pieejamība un atrašanās vieta

1. Farmakovigilances sistēmas pamatlieta atrodas vai nu tajā Savienības teritorijā esošā vietā, kur tiek veiktas tirdzniecības atļaujas turētāja galvenās farmakovigilances darbības, vai arī

([1]) OV L 334, 24.11.2008., 7. lpp.

Savienības teritorijā esošā vietā, kur darbojas par farmakovigilanci atbildīgā kvalificētā persona.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs personai, kas kvalificēta farmakovigilances jautājumos, nodrošina pastāvīgu piekļuvi farmakovigilances sistēmas pamatlietai.

3. Farmakovigilances sistēmas pamatlieta ir pastāvīgi un nekavējoties pieejama pārbaudei vietā, kur tā tiek glabāta.

Ja farmakovigilances sistēmas pamatlietu glabā elektroniski saskaņā ar šīs regulas 5. panta 3. punktu, šā panta nolūkā ir pietiekami, ja elektroniski glabātie dati ir tieši pieejami farmakovigilances sistēmas pamatlietas glabāšanas vietā.

4. Direktīvas 2001/83/EK 23. panta 4. punkta vajadzībām valsts kompetentā iestāde var pieprasīt arī tikai farmakovigilances sistēmas pamatlietas konkrētas daļas vai moduļus, un tirdzniecības atļaujas turētājs sedz ar farmakovigilances sistēmas pamatlietas kopijas iesniegšanu saistītās izmaksas.

5. Valsts kompetentā iestāde un Aģentūra var pieprasīt tirdzniecības atļaujas turētājam regulāri iesniegt šīs regulas 3. panta 8. punktā minētā reģistrācijas žurnāla kopiju.

II NODAĻA

Prasību minimums farmakovigilances darbību izpildes kvalitātes sistēmām

1. sadaļa

Vispārīgi noteikumi

8. pants

Kvalitātes sistēma

1. Tirdzniecības atļaujas turētāji, valstu kompetentās iestādes un Aģentūra izveido un izmanto kvalitātes sistēmu, kas ir piemērota un efektīva to farmakovigilances darbību izpildei.

2. Kvalitātes sistēmā ietilpst organizatoriskā struktūra, pienākumi, procedūras, procesi un resursi, pienācīga resursu pārvaldība, atbilstības pārvaldība un lietvedība.

3. Kvalitātes sistēmas pamatā ir visas turpmāk minētās darbības:

a) kvalitātes plānošana: struktūru izveide un integrētu un saskanīgu procesu plānošana;

b) kvalitātes ievērošana: uzdevumu un pienākumu izpilde saskaņā ar kvalitātes prasībām;

c) kvalitātes kontrole un nodrošināšana: struktūru un procesu izveides efektivitātes un procesu īstenošanas efektivitātes uzraudzība un izvērtēšana;

d) kvalitātes uzlabošana: vajadzības gadījumā – struktūru un procesu koriģēšana un uzlabošana.

4. Visus elementus, prasības un noteikumus, kas pieņemti attiecībā uz kvalitātes sistēmu, sistemātiski un pienācīgi dokumentē rakstisku norādījumu un procedūru veidā, piemēram, kā kvalitātes plānus, kvalitātes rokasgrāmatas un kvalitātes dokumentāciju.

5. Visas personas, kas iesaistītas tādu kvalitātes sistēmu procedūrās un procesos, ko valstu kompetentās iestādes un Aģentūra izveidojušas farmakovigilances darbību izpildei, ir atbildīgas par šādu kvalitātes sistēmu pareizu darbību un nodrošina sistemātisku pieeju kvalitātes jautājumiem un kvalitātes sistēmas ieviešanai un uzturēšanai.

9. pants

Darbības rādītāji

1. Farmakovigilances darbību pareizas izpildes nepārtrauktai uzraudzībai tirdzniecības atļaujas turētājs, valstu kompetentās iestādes un Aģentūra var izmantot darbības rādītājus.

2. Aģentūra var publicēt darbības rādītāju sarakstu, pamatojoties uz Farmakovigilances riska novērtējuma padomdevējas komitejas ieteikumu.

2. sadaļa

prasību minimums tirdzniecības atļaujas turētāju farmakovigilances darbību izpildes kvalitātes sistēmām

10. pants

Cilvēkresursu pārvaldība

1. Tirdzniecības atļaujas turētājam farmakovigilances darbību izpildei ir pieejams pietiekams kompetents un attiecīgi kvalificēts un apmācīts personāls.

Lai izpildītu šā punkta pirmās daļas nosacījumu, tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka par farmakovigilanci atbildīgā kvalificētā persona ir ieguvusi pietiekamas teorētiskas un praktiskas zināšanas par farmakovigilances darbību izpildi. Ja kvalificētā persona nav pabeigusi ārsta pamatapmācību saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes 2005. gada 7. septembra Direktīvas 2005/36/EK par profesionālo kvalifikāciju atzīšanu [1] 24. pantu, tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka par farmakovigilanci atbildīgajai kvalificētajai personai palīdz medicīniski izglītota persona. Šādu palīdzību pienācīgi dokumentē.

2. Vadības un pārraudzības personāla pienākumus, tostarp par farmakovigilanci atbildīgās kvalificētās personas pienākumus, nosaka darba aprakstos. To hierarhiskās attiecības nosaka

[1] OV L 255, 30.9.2005., 22. lpp.

organizatoriskajā shēmā. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka par farmakovigilanci atbildīgajai kvalificētajai personai ir pietiekamas pilnvaras, lai tā varētu ietekmēt tirdzniecības atļaujas turētāja kvalitātes sistēmas darbību un farmakovigilances pasākumu izpildi.

3. Viss personāls, kas iesaistīts farmakovigilances pasākumu izpildē, saņem sākotnējo apmācību un tālākapmācību par savām funkcijām un pienākumiem. Tirdzniecības atļaujas turētājs personāla kompetences dokumentēšanas, uzturēšanas un pilnveidošanas nolūkā uztur apmācības plānus un dokumentus un nodrošina to pieejamību auditam vai pārbaudēm.

4. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz pienācīgus norādījumus par procesiem, kas jāizmanto steidzamības gadījumus, tostarp par darbības nepārtrauktību.

11. pants

Atbilstības pārvaldība

1. Ir ieviestas konkrētas kvalitātes sistēmas procedūras un procesi, lai nodrošinātu, ka:

a) farmakovigilances dati tiek nepārtraukti uzraudzīti, ir izskatītas riska samazināšanas un profilakses iespējas un tirdzniecības atļaujas turētājs veic attiecīgus pasākumus;

b) tirdzniecības atļaujas turētājs veic zinātnisku izvērtējumu visai informācijai par zāļu radīto risku, kā minēts Direktīvas 2001/83/EK 101. panta 1. punkta otrajā daļā;

c) precīzi un pārbaudāmi dati par nopietnām un mazāk nopietnām blakusparādībām *Eudravigilance* datubāzē tiek iesniegti Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 3. punkta attiecīgi pirmajā un otrajā daļā paredzētajos termiņos;

d) par zāļu riskiem iesniegtā informācija ir kvalitatīva, vienga-balaina un pilnīga, tostarp nodrošinot procesus, kas novērš atkārtotu informācijas iesniegšanu un ar ko saskaņā ar šīs regulas 21. panta 2. punktu būtu iespējams validēt signālus;

e) tirdzniecības atļaujas turētājs efektīvi sazinās ar valsts kompetentajām iestādēm un Aģentūru, tostarp par jauniem riskiem vai par mainītiem riskiem, farmakovigilances sistēmas pamatlietu, riska pārvaldības sistēmām, riska samazināšanas pasākumiem, periodiski atjauninātiem drošuma ziņojumiem, koriģējošiem un profilaktiskiem pasākumiem un pēcreģistrācijas pētījumiem;

f) tirdzniecības atļaujas turētājs atjaunina informāciju par produktu, ņemot vērā zinātnes atziņas, tostarp ar Eiropas zāļu tīmekļa portāla starpniecību publiskotos novērtējumus un ieteikumus, un par pamatu izmantojot pastāvīgo uzraudzību, ko tirdzniecības atļaujas turētājs pastāvīgi piemēro attiecībā uz Eiropas zāļu tīmekļa vietnē publicēto informāciju;

g) tirdzniecības atļaujas turētājs būtisko drošuma informāciju pienācīgi paziņo veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs, kas par dažiem farmakovigilances pasākumiem ir noslēdzis apakšuzņēmuma līgumus, saglabā atbildību par to, lai attiecībā uz šo uzdevumu izpildi tiktu piemērota efektīva kvalitātes sistēma.

12. pants

Lietvedība un datu glabāšana

1. Tirdzniecības atļauju turētāji visu farmakovigilances informāciju reģistrē un nodrošina, ka to apstrādā un uzglabā tā, lai šo informāciju varētu precīzi paziņot, interpretēt un pārbaudīt.

Tirdzniecības atļauju turētāji visiem farmakovigilances darbībās izmantotajiem dokumentiem izveido tādu lietvedības sistēmu, kas nodrošina minēto dokumentu izgūstamību, kā arī radušos drošuma problēmu izmeklēšanas pasākumu un izmeklēšanas laika grafika izsekojamību, kā arī drošuma problēmās pieņemto lēmumu izsekojamību (gan attiecībā uz lēmumu datumu, gan lēmumu pieņemšanas norisi).

Tirdzniecības atļaujas turētāji izveido mehānismus, kas nodrošina par blakusparādībām sagatavoto ziņojumu izsekojamību un to pēckontroli.

2. Tirdzniecības atļaujas turētāji nodrošina, ka šīs regulas 2. pantā minētie elementi tiek glabāti vismaz piecus gadus pēc tam, kad tirdzniecības atļaujas turētājs oficiāli beidzis farmakovigilances sistēmas pamatlietā aprakstītās sistēmas darbību.

Farmakovigilances datus un dokumentus par katrām atsevišķām atļautām zālēm glabā tik ilgi, kamēr attiecīgais produkts ir atļauts, un vismaz 10 gadus pēc tirdzniecības atļaujas spēkā esamības beigām. Tomēr dokumentus glabā ilgāku laika posmu, ja tāda prasība ir noteikta Savienības vai valstu tiesību aktos.

13. pants

Audits

1. Lai nodrošinātu, ka kvalitātes sistēma atbilst šīs regulas 8., 10., 11. un 12. pantā izklāstītajām kvalitātes sistēmas prasībām, un lai apzinātu kvalitātes sistēmas efektivitāti, kvalitātes sistēmai regulāri veic uz risku balstītu auditu. Minēto auditu veic personas, kuras nav tieši iesaistītas auditējamos jautājumos vai procesos un nav atbildīgas par šiem jautājumiem vai procesiem.

2. Vajadzības gadījumā veic koriģējošu(-us) pasākumu(-us), tostarp trūkumu kontrolauditu. Par katra audita un kontrolaudita rezultātiem sagatavo audita rezultātu ziņojumu. Minēto audita ziņojumu nosūta vadītājiem, kas atbildīgi par auditētajiem jautājumiem. Auditu un kontrolauditu datumus un rezultātus dokumentē saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 104. panta 2. punkta otro daļu.

3. sadaļa

Prasību minimums kvalitātes sistēmām, kuras piemēro attiecībā uz farmakovigilances darbību izpildi, ko veic valstu kompetentās iestādes un Aģentūra

14. pants

Cilvēkresursu pārvaldība

1. Valstu kompetentajām iestādēm un Aģentūrai farmakovigilances darbību izpildei ir pieejams pietiekams kompetents un pienācīgi kvalificēts un apmācīts personāls.

Organizatoriskās struktūras, uzdevumu un pienākumu sadalījums ir skaidri noteikts un pieejams, ciktāl tas ir nepieciešams. Ir izveidoti kontaktpunkti.

2. Visam personālam, kas iesaistīti farmakovigilances darbību izpildē, sniedz sākotnējo apmācību un tālākapmācību. Valstu kompetentās iestādes un Aģentūra uztur apmācības plānus un dokumentus personāla kompetences dokumentēšanas, uzturēšanas un pilnveidošanas nolūkā, kā arī nodrošina to pieejamību auditā.

3. Valstu kompetentās iestādes un Aģentūra sniedz savam personālam pienācīgus norādījumus par procesiem, ko jāizmanto steidzamības gadījumos, tostarp par darbības nepārtrauktību.

15. pants

Atbilstības pārvaldība

1. Valstu kompetentās iestādes un Aģentūra izveido īpašas procedūras un procesus šādu mērķu sasniegšanai:

a) nodrošināt iesniegto farmakovigilances datu kvalitātes, tostarp pilnīguma, novērtēšanu;

b) nodrošināt farmakovigilances datu novērtēšanu un apstrādi saskaņā ar Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004 noteiktajiem grafikiem;

c) nodrošināt farmakovigilances darbību izpildes neatkarību;

d) nodrošināt efektīvu informācijas apmaiņu starp valstu kompetentajām iestādēm un starp valstu kompetentajām iestādēm un Aģentūru, kā arī ar pacientiem, veselības aprūpes speciālistiem, tirdzniecības atļaujas turētājiem un plašāku sabiedrību;

e) nodrošināt, ka valstu kompetentās iestādes un Aģentūra saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 106.a pantu informē cita citu un Komisiju par savu nodomu sniegt paziņojumus attiecībā uz tādu zāļu drošumu, kas ir atļautas vairākās dalībvalstīs, vai attiecībā uz aktīvo vielu, kura ietilpst šajās zālēs;

f) veikt pārbaudes, tostarp pirmsreģistrācijas pārbaudes.

2. Papildus šā panta 1. punktā minētajām procedūrām valstu kompetentās iestādes iedibina informācijas savākšanas un reģistrēšanas procedūras attiecībā uz visām to teritorijā novērotām varbūtējām blakusparādībām.

3. Aģentūra iedibina procedūras, ar kurām uzrauga medicīnisko literatūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 27. pantu.

16. pants

Lietvedība un datu glabāšana

1. Valstu kompetentās iestādes un Aģentūra visu farmakovigilances informāciju reģistrē un nodrošina, ka šī informācija tiek apstrādāta un saglabāta tā, lai to būtu iespējams precīzi paziņot, interpretēt un pārbaudīt.

Attiecībā uz visiem farmakovigilances darbībās izmantotajiem dokumentiem tās ievieš tādu lietvedības sistēmu, kas nodrošina minēto dokumentu izgūstamību, kā arī radušos drošuma problēmu izmeklēšanas pasākumu un izmeklēšanas laika grafika izsekojamību, kā arī drošuma problēmās pieņemto lēmumu izsekojamību (gan attiecībā uz lēmumu datumu, gan lēmumu pieņemšanas norisi).

2. Valstu kompetentās iestādes un Aģentūra nodrošina, ka būtiskie dokumenti, kas satur aprakstu par to farmakovigilances sistēmu, tiek glabāti vismaz piecus gadus pēc tam, kad šīs sistēmas darbība ir oficiāli izbeigta.

Farmakovigilances datus un dokumentus par katrām atsevišķām atļautām zālēm glabā tik ilgi, kamēr attiecīgais produkts ir atļauts, un vismaz 10 gadus pēc tirdzniecības atļaujas spēkā esamības beigām. Tomēr dokumentus glabā ilgāku laika posmu, ja tāda prasība ir noteikta Savienības vai valstu tiesību aktos.

17. pants

Audits

1. Lai nodrošinātu, ka kvalitātes sistēma atbilst 8., 14., 15. un 16. pantā izklāstītajām prasībām, un lai nodrošinātu kvalitātes sistēmas efektivitāti, saskaņā ar vienotu metodiku regulāri veic uz risku balstītu kvalitātes sistēmas auditu.

2. Vajadzības gadījumā veic koriģējošu(-us) pasākumu(-us), tostarp trūkumu kontrolauditu. Audita ziņojumu nosūta par auditētajiem jautājumiem atbildīgajai vadībai. Kvalitātes auditu un kontrolauditu datumus un rezultātus dokumentē.

III NODAĻA

Eudravigilance datubāzē esošo datu uzraudzībai izvirzīto prasību minimums

18. pants

Vispārīgās prasības

1. Aģentūra un valstu kompetentās iestādes sadarbojas *Eudravigilance* datubāzē pieejamo datu uzraudzības jomā.

2. Tirdzniecības atļaujas turētāji uzrauga *Eudravigilance* datubāzē pieejamos datus tādā apmērā, cik minētā datubāze tiem ir pieejama.

3. Tirdzniecības atļaujas turētāji, valstu kompetentās iestādes un Aģentūra nodrošina pastāvīgu *Eudravigilance* datubāzes uzraudzību un uzraudzības pasākumu biežumu, kas ir samērīgs identificētajam riskam, iespējamajiem riskiem un vajadzībai pēc papildu informācijas.

4. Katras dalībvalsts kompetentā iestāde ir atbildīga par minētās dalībvalsts izcelsmes datu uzraudzību.

19. pants

Mainītu un jaunu risku identificēšana

1. Jaunu vai mainītu risku identificēšanas pamatā ir konstatēti signāli par zālēm vai par aktīvo vielu un šo signālu analīze.

Šīs nodaļas nozīmē "signāls" ir informācija no viena vai vairākiem avotiem, tostarp no novērojumiem un eksperimentiem, kas vedina uz tādu jaunu iespējamu cēloņsakarību vai tādas zināmas saistības jaunu aspektu, kura pastāv starp iejaukšanos un nevēlamu vai vēlamu notikumu vai savstarpēji saistītu notikumu grupu, un ko uzskata par pietiekami ticamu, lai ar to varētu pamatot pārbaudes pasākumu.

Eudravigilance datubāzē iekļauto datu uzraudzībā ņem vērā vienīgi ar blakusparādībām saistītos signālus.

2. Signālu konstatē, pamatojoties uz daudzdisciplināru pieeju. Signāla konstatēšanu *Eudravigilance* datubāzē attiecīgā gadījumā papildina ar statistisku analīzi. Pēc apspriešanās ar Farmakovigilances riska novērtējuma padomdevēju komiteju Aģentūra var publicēt to medicīnisko notikumu sarakstu, kas jāņem vērā signāla konstatēšanā.

20. pants

Signāla pierādījumvērtības konstatēšanas metodika

1. Valstu kompetentās iestādes, tirdzniecības atļaujas turētāji un Aģentūra signāla pierādījumvērtību nosaka, izmantojot atzītu metodiku, kurā ņem vērā klīnisko būtiskumu, saistības kvantitatīvo stiprumu, datu konsekventumu, ekspozīcijas un atbildes reakcijas sakarību, bioloģisko ticamību, eksperimentu konstatējumus, varbūtējās analoģijas, kā arī datu raksturu un kvalitāti.

2. Signālu prioritizēšanā var ņemt vērā dažāda veida faktorus, jo īpaši to, vai šī saistība vai zāles ir jaunas, un arī faktorus, kas saistīti ar saistības stiprumu, ar attiecīgās reakcijas smaguma pakāpi un ar *Eudravigilance* datubāzē iesniedzamo ziņojumu dokumentēšanu.

3. Farmakovigilances riska novērtējuma padomdevēja komiteja regulāri pārskata izmantoto(-ās) metodiku(-as) un publicē attiecīgus ieteikumus.

21. pants

Signāla pārvaldības process

1. Signāla pārvaldības procesā ietilpst šādi pasākumi: signāla konstatēšana, signāla validēšana, signāla apstiprināšana, signāla analīze un prioritizēšana, signāla novērtēšana un ieteikumu sniegšana par turpmāko rīcību.

Šā panta nozīmē "signāla validēšana" ir process, kurā tiek novērtēti konstatēto signālu pamatojošie dati, lai pārbaudītu, vai pieejamā dokumentācija satur pietiekamus pierādījumus, kas norāda, ka pastāv jauna iespējama cēloņsakarība vai jau iepriekš zināmai saistībai ir jauns aspekts, un tātad attaisno signāla turpmāku analīzi.

2. Ja tirdzniecības atļaujas turētājs, veicot *Eudravigilance* datubāzes uzraudzību. konstatē jaunu signālu, tas šo signālu validē un nekavējoties informē Aģentūru un valstu kompetentās iestādes.

3. Ja uzskata, ka validētu signālu nepieciešams turpināt analizēt, to iespējami drīz un ne vēlāk kā 30 dienu laikā no saņemšanas apstiprina šādi:

a) ja signāls attiecas uz produktu, kam atļauja piešķirta saskaņā ar Direktīvu 2001/83/EK, signālu apstiprina tādas dalībvalsts kompetentā iestāde, kurā zāles tirgo, vai jebkuras vadošās dalībvalsts vai līdzvadītājas dalībvalsts kompetentā iestāde, kas iecelta saskaņā ar šīs regulas 22. panta 1. punktu;

b) ja signāls attiecas uz produktu, kam atļauja piešķirta saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, signālu apstiprina Aģentūra sadarbībā ar dalībvalstīm.

Valstu kompetentās iestādes un Aģentūra apstiprināta signāla analīzē var ņemt vērā citu par attiecīgajām zālēm pieejamo informāciju.

Ja šā punkta pirmajā daļā minētajā laika posmā signāla pamatotība nav apstiprināta, īpašu uzmanību pievērš tādiem neapstiprinātiem signāliem par zālēm, kuriem seko jauni signāli par tām pašām zālēm.

4. Neskarot šā panta 2. un 3. punktu, valstu kompetentās iestādes un Aģentūra validē un apstiprina visus signālus, ko tās ir konstatējušas, veicot *Eudravigilance* datubāzes pastāvīgu uzraudzību.

5. Visus apstiprinātos signālus ievada Aģentūras administrētajā izsekošanas sistēmā un pārsūta Farmakovigilances riska novērtējuma padomdevējai komitejai sākotnējās analīzes veikšanai un signālu prioritizēšanai saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.h panta 2. punktu un Regulas (EK) Nr. 726/2004 28.a panta 2. punktu.

6. Aģentūra nekavējoties informē attiecīgo(s) tirdzniecības atļaujas turētāju(s) par Farmakovigilances riska novērtējuma padomdevējas komitejas secinājumiem par visu apstiprināto signālu novērtējumu.

22. pants

Darba dalīšana signāla pārvaldībā

1. Attiecībā uz zālēm, kas saskaņā ar Direktīvu 2001/83/EK atļautas vairāk nekā vienā dalībvalstī, un attiecībā uz aktīvām vielām, kuras ietilpst vairākās zālēs, kam izsniegta vismaz viena tirdzniecības atļauja saskaņā ar Direktīvu 2001/83/EK, dalībvalstis Direktīvas 2001/83/EK 27. pantā paredzētajā koordinācijas grupā var vienoties par vadošās dalībvalsts un attiecīgā gadījumā līdzvadītājas dalībvalsts iecelšanu. Šādu iecelšanu pārskata vismaz reizi četros gados.

Vadošā dalībvalsts uzrauga *Eudravigilance* datubāzi un pārējo dalībvalstu vārdā validē un apstiprina signālus saskaņā ar šīs regulas 21. panta 3. un 4. punktu. Par līdzvadītāju ieceltā dalībvalsts palīdz vadošajai dalībvalstij tās uzdevumu izpildē.

2. Ieceļot vadošo dalībvalsti un attiecīgajā gadījumā arī līdzvadītāju dalībvalsti, koordinācijas grupa var ņemt vērā, vai kāda no dalībvalstīm darbojas kā atsauces dalībvalsts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 28. panta 1. punktu vai kā referents periodiski atjaunināmu drošuma ziņojumu novērtēšanā saskaņā ar minētās direktīvas 107.e pantu.

3. Aģentūra Eiropas zāļu tīmekļa portālā publicē to aktīvo vielu sarakstu, attiecībā uz kurām noteikta darba dalīšana saskaņā ar šo pantu, kā arī vadošo dalībvalsti un līdzvadītāju dalībvalsti, kas ieceltas šo vielu uzraudzībai *Eudravigilance* datubāzē.

4. Neskarot šā panta 1. punktu, visas dalībvalstis saglabā atbildību par datu uzraudzību *Eudravigilance* datubāzē saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.h panta 1. punkta c) apakšpunktu un 3. punktu.

5. Attiecībā uz zālēm, kas atļautas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004, uzraudzīt *Eudravigilance* datubāzes datus Aģentūrai palīdz referents, kuru Farmakovigilances riska novērtējuma padomdevēja komiteja iecēlusi saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 62. panta 1. punktu.

23. pants

Palīdzība signāla konstatēšanā

Aģentūra atbalsta *Eudravigilance* datubāzes uzraudzību, valstu kompetentajām iestādēm nodrošinot piekļuvi šādai informācijai:

a) izvaddati un statistiski ziņojumi, kas nodrošina iespēju pārskatīt visas tādas blakusparādības, par kurām paziņots *Eudravigilance* datubāzei saistībā ar kādu aktīvo vielu vai zālēm;

b) pielāgoti vaicājumi, kas atvieglina individuālu gadījumu drošuma ziņojumu un gadījumu sēriju izvērtēšanu;

c) pielāgots datu sadalījums grupās un stratifikācija, kas dod iespēju identificēt pacientu grupas, kuras apdraud augstāks blakusparādību parādīšanās risks vai smagākas blakusparādības;

d) signāla konstatēšanas statistiskas metodes.

Aģentūra arī nodrošina pienācīgu atbalstu *Eudravigilance* datubāzes uzraudzībai, ko veic tirdzniecības atļaujas turētāji.

24. pants

Signāla konstatēšanas auditpēdas

1. Valstu kompetentās iestādes un Aģentūra saglabā auditpēdas par signālu konstatēšanas darbībām, ko tās veikušas *Eudravigilance* datubāzē, un attiecīgo vaicājumu un to rezultātu auditpēdas.

2. Auditpēdas nodrošina iespēju izsekot, kā signāls ticis konstatēts un kā pārbaudītie un apstiprinātie signāli ir novērtēti.

IV NODAĻA

Terminoloģijas, formu un standartu izmantošana

25. pants

Starptautiski saskaņotas terminoloģijas izmantošana

1. Farmakovigilances un zāļu informācijas klasifikācijai, izguvei, noformēšanai, riska un ieguvumu izvērtēšanai un novērtēšanai, elektroniskai apmaiņai un paziņošanai dalībvalstis, tirdzniecības atļaujas turētāji un Aģentūra izmanto šādu terminoloģiju:

a) Medicīnisko vārdnīcu reglamentējošo pasākumu īstenošanai (*MedDRA*), ko izstrādājusi Starptautiskā konference par cilvēkiem paredzēto zāļu reģistrācijas tehnisko prasību saskaņošanu (*ICH*), daudzdisciplinārais temats M1;

b) Eiropas Farmakopejas komisijas publicētos standartterminu sarakstus;

c) terminoloģiju, kas izklāstīta EN ISO 11615:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas zāļu informācijas vienozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11615:2012);

d) terminoloģiju, kas izklāstīta EN ISO 11616:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas farmaceitisku izstrādājumu informācijas vienozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11616:2012);

e) terminoloģiju, kas izklāstīta EN ISO 11238:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas vielu informācijas viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11238:2012);

f) terminoloģiju, kas sniegta EN ISO 11239:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas zāļu formu, noformējuma vienību un lietošanas veidu informācijas viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11239:2012);

g) terminoloģiju, kas sniegta EN ISO 11240:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras mērvienību viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Dalībvalstis, valstu kompetentās iestādes vai tirdzniecības atļaujas turētāji vajadzības gadījumā Starptautiskajai konferencei par cilvēkiem paredzēto zāļu reģistrācijas tehnisko prasību saskaņošanu, Eiropas Farmakopejas komisijai, Eiropas Standartizācijas komitejai vai Starptautiskajai Standartizācijas organizācijai pieprasa šā panta 1. punktā minētajiem terminiem pievienot jaunu terminu. Tādā gadījumā tās attiecīgi informē Aģentūru.

3. Dalībvalstis, tirdziecības atļaujas turētāji un Aģentūra uzrauga šā panta 1. punktā minētās terminoloģijas izmantošanu vai nu sistemātiski vai ar regulāras nejaušinātas izvērtēšanas palīdzību.

26. pants

Starptautiski saskaņotu formu un standartu izmantošana

1. Farmakovigilances un zāļu informācijas izklāstīšanai, izgūšanai un noformēšanai, riska un ieguvumu izvērtēšanai un novērtēšanai, kā arī elektroniskai informācijas apmaiņai un paziņošanai valstu kompetentās iestādes, tirdzniecības atļaujas turētāji un Aģentūra turpmāk izmanto šādas formas un standartus:

a) paplašināto *Eudravigilance* zāļu ziņojuma paziņojumu (*XEVPRM*) – Aģentūras publiskotā forma, kādā elektroniski iesniedz informāciju par visām cilvēkiem paredzētām zālēm, kas atļautas Savienībā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 57. panta 2. punkta otro daļu;

b) *ICH E2B*(R2) "Kā uzturēt *ICH* vadlīnijas par klīniskā drošuma datu pārvaldību: datu elementi individuālu gadījumu drošuma ziņojumu pārsūtīšanai";

c) *ICH M2* standarts "Individuālu gadījumu drošuma ziņojumu paziņojumu elektroniskas pārsūtīšanas specifikācija".

2. Šā panta 1. punkta nolūkā valstu kompetentās iestādes, tirdzniecības atļaujas turētāji un Aģentūra var izmantot arī šādas formas un standartus:

a) EN ISO 27953-2:2011 Medicīnas informātika, "Individuālu gadījumu drošuma ziņojumi (*ICSR*) farmakovigilancē – 2. daļa: Prasības, kas jāievēro, drošuma ziņojumos (*ICSR*) ziņojot par cilvēkiem paredzētiem farmaceitiskajiem līdzekļiem (ISO 27953-2:2011);

b) EN ISO 11615:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas zāļu informācijas viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11615:2012);

c) EN ISO 11616:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas farmaceitisku izstrādājumu informācijas viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11616:2012);

d) EN ISO 11238:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas vielu informācijas viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11238:2012);

e) EN ISO 11239:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras reglamentētas zāļu formu, noformējuma vienību un lietošanas veidu informācijas viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11239:2012);

f) EN ISO 11240:2012 Medicīnas informātika, Zāļu identifikācijas (*IDMP*) standarts, "Datu elementi un struktūras mērvienību viennozīmīgai identifikācijai un apmaiņai" (ISO/FDIS 11240:2012).

V NODAĻA

Ziņojumu par varbūtējām blakusparādībām pārsūtīšana

27. pants

Individuālu gadījumu drošuma ziņojumi

Individuālu gadījumu drošuma ziņojumus izmanto, lai *Eudravigilance* datubāzē paziņotu par varbūtējām blakusparādībām, ko zāles izraisījušas vienam pacientam konkrētā laika brīdī.

28. pants

Individuālu gadījumu drošuma ziņojumu saturs

1. Dalībvalstis un tirdzniecības atļaujas turētāji nodrošina, lai individuālu gadījumu drošuma ziņojumi būtu iespējami pilnīgi, un šo ziņojumu atjauninājumus precīzā un drošā veidā nosūta uz *Eudravigilance* datubāzi.

Ja ziņošana ir paātrināta, individuāla gadījuma drošuma ziņojumā norāda vismaz vienu identificējamu ziņotāju, vienu identificējamu pacientu, vienu varbūtēju blakusparādību un vienas vai vairākas zāles, par kurām pastāv aizdomas.

2. Dalībvalstis un tirdzniecības atļaujas turētāji reģistrē informāciju, kas nepieciešama, lai iegūtu pēckontroles informāciju par individuālu gadījumu drošuma ziņojumiem. Ziņojumu pēckontroli pienācīgi dokumentē.

3. Ziņojot par varbūtējām blakusparādībām, dalībvalstis un tirdzniecības atļaujas turētāji sniedz visu informāciju, kas pieejama par katru individuālo gadījumu, tostarp šādu informāciju:

a) administratīvā informācija: ziņojuma veids, datums un vispasaules unikālais lietas identifikācijas numurs, kā arī unikālā sūtītāja identifikācija un sūtītāja tips, diena, kurā ziņojums saņemts no avota pirmo reizi, un jaunākās informācijas saņemšanas diena ar precīzu norādi par datumu; citu gadījumu identifikatori un to avoti, kā arī – attiecīgā gadījumā – norādes par pieejamiem papildu dokumentiem, kas ir atsevišķa gadījuma drošuma ziņojuma nosūtītāja rīcībā;

b) literatūras atsauces atbilstīgi "Vankūveras noformējumam", ko Starptautiskā Medicīnas žurnālu redaktoru komiteja [1] izstrādājusi blakusparādību ziņošanai starptautiskajā literatūrā, tostarp vispusīgs raksta kopsavilkums angļu valodā;

c) ziņojumiem, kas sagatavoti, pamatojoties uz pētījumiem, uz kuriem neattiecas Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 4. aprīļa Direktīva 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm [2], – pētījuma veids, pētījuma nosaukums un sponsora pētījuma numurs vai pētījuma reģistrācijas numurs;

d) informācija par pirmavotu(-iem): informācija, kas identificē ziņotāju, tostarp ziņotāja dzīvesvietas dalībvalsts un profesionālā kvalifikācija;

e) informācija, kas identificē pacientu (un, ja ziņojums sagatavots par vecāku un bērnu, arī pacienta vecāku), tostarp pacienta vecums laikā, kad notikusi pirmā reakcija, vecuma grupa, grūtniecības laiks, kurā reakcija/notikums novērots embrijam, svars, garums un dzimums, pēdējās menstruācijas datums un/vai grūtniecības laiks ekspozīcijas brīdī;

f) attiecīgā medicīniskā vēsture un sakritīgi apstākļi;

g) to zāļu, par kuru iespējamo saistību ar blakusparādību pastāv aizdomas, tostarp to zāļu, ar kurām pastāv mijiedarbība, nosaukums, kā definēts Direktīvas 2001/83/EK 1. panta 20. punktā, vai, ja nosaukums nav zināms, aktīvā(-ās) viela(-as) un visas citas īpašības, pēc kurām zāles var identificēt, tostarp tirdzniecības atļaujas turētāja nosaukums, tirdzniecības atļaujas numurs, tirdzniecības atļaujas valsts, farmaceitiskā forma un ievadīšanas ceļš(-i) (vecākam), lietošanas indikācijas attiecīgajam gadījumam, lietotā deva, lietošanas sākuma un beigu datums, ar zālēm veiktās darbības, aizdomās turēto zāļu lietošanas pārtraukšanas un lietošanas atsākšanas sekas;

h) attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm – partijas numurs (-i);

i) attiecīgā gadījumā norāda vienlaikus lietotas zāles, kuras identificē saskaņā ar šā punkta (g) apakšpunktu un attiecībā uz kurām nepastāv aizdomas par saistību ar blakusparādībām, un zāļu terapiju, kas pacientam (un tā vecākam) bijusi piemērota iepriekš;

j) informācija par varbūtēju(-ām) blakusparādību(-ām): varbūtējās(-o) blakusparādības(-u) sākuma un beigu datums vai ilgums, smaguma pakāpe, varbūtējās(-o) blakusparādības(-u) sekas pēdējās apskates laikā, laika posms starp aizdomās turēto zāļu lietošanu un blakusparādības parādīšanos, izteikumi vai īsas frāzes, ko sākotnējais ziņotājs lietojis blakusparādības(-u) raksturošanai un dalībvalsts vai trešā valsts, kurā novērota varbūtējā blakusparādība;

k) pacienta izmeklēšanas vajadzībām būtiskie testu un procedūru rezultāti;

l) pacienta nāves gadījumā – nāves datums un paziņotais cēlonis, tostarp autopsijā noskaidrotie cēloņi;

m) gadījuma hronoloģisks izklāsts, ja iespējams, ar visu būtisko informāciju, kas sniegta par individuāliem gadījumiem, izņemot mazāk nopietnas blakusparādības;

n) individuāla gadījuma drošuma ziņojuma nullifikācijas vai grozīšanas iemesli.

[1] *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med* 1997. g; 336:309-15.

[2] OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.

Šā punkta (b) apakšpunkta vajadzībām pēc Aģentūras pieprasījuma tirdzniecības atļaujas turētājs, kas pārsūtījis sākotnējo ziņojumu, nodrošina attiecīgā raksta kopiju, ņemot vērā autortiesību ierobežojumus, kā arī minētā raksta pilnu tulkojumu angļu valodā.

Šā punkta (h) apakšpunkta vajadzībām ir ieviesta pēckontroles procedūra, ar kuras palīdzību iegūstams partijas numurs, ja tas nav norādīts sākotnējā ziņojumā.

Šā punkta (m) apakšpunkta vajadzībām informāciju noformē loģiskā laika secībā atbilstoši pacienta pieredzes hronoloģijai, norādot klīnisko gaitu, terapeitiskos pasākumus, iznākumu un pēckontrolē iegūto informāciju; izklāstā sniedz kopsavilkumu arī par attiecīgiem autopsijas vai pēcnāves izmeklēšanas konstatējumiem.

4. Ja par varbūtējām blakusparādībām ziņo izklāstos un vārdos formulētos aprakstos kādā no oficiālajām Savienības valodām, kas nav angļu valoda, tirdzniecības atļaujas turētājs angļu valodā nodrošina sākotnējo pilno tekstu un tā kopsavilkumu.

Dalībvalstis gadījumu hronoloģiskos izklāstus var sniegt savā oficiālajā valodā(-ās). Attiecībā uz šiem ziņojumiem sniedz gadījumu izklāstu tulkojumus, ja to pieprasa Aģentūra vai citas dalībvalstis iespējamo signālu novērtēšanas vajadzībām.

Informāciju par tādām varbūtējām blakusparādībām, kas radušās ārpus Savienības, paziņo angļu valodā.

29. pants

Informācijas par varbūtējām blakusparādībām elektroniskās pārsūtīšanas forma

Informāciju par varbūtējām blakusparādībām dalībvalstis un tirdzniecības atļaujas turētāji elektroniski pārsūta, izmantojot šīs regulas 26. pantā paredzētās formas un 25. pantā paredzēto terminoloģiju.

VI NODAĻA

Riska pārvaldības plāni

30. pants

Riska pārvaldības plāna saturs

1. Tirdzniecības atļaujas turētāja izveidotajā riska pārvaldības plānā ir šādi elementi:

a) norādīts vai raksturots attiecīgo zāļu drošuma profils;

b) norādīts, kā turpmāk raksturot attiecīgo zāļu drošuma profilu;

c) dokumentēti ar zālēm saistītā riska novēršanas vai samazināšanas pasākumi, tostarp novērtēta šīs iejaukšanās efektivitāte;

d) dokumentēti pēcreģistrācijas pienākumi, kas paredzēti kā tirdzniecības atļaujas izsniegšanas nosacījums.

2. Zāles, kas satur vienu un to pašu aktīvo vielu un pieder vienam un tam pašam tirdzniecības atļaujas turētājam, attiecīgā gadījumā var iekļaut vienā un tajā pašā riska pārvaldības plānā.

3. Ja riska pārvaldības plānā ir minēti pēcreģistrācijas pētījumi, tajā norāda, vai tirdzniecības atļaujas turētājs minētos pētījumus ir ierosinājis, vadījis vai finansējis brīvprātīgi vai kā valsts kompetento iestāžu, Aģentūras vai Komisijas uzliktu pienākumu. Riska pārvaldības plāna kopsavilkumā kopā ar izpildes termiņiem norāda visus pēcreģistrācijas pienākumus.

31. pants

Riska pārvaldības plāna kopsavilkums

1. Riska pārvaldības plāna kopsavilkumā, ko dara publiski pieejamu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 106. panta c) apakšpunktu un Regulas (EK) Nr. 726/2004 26. panta 1. punkta c) apakšpunktu, norāda galvenos riska pārvaldības plāna elementus, īpašu uzmanību pievēršot riska samazināšanas pasākumiem un attiecībā uz konkrēto zāļu drošuma specifikāciju – būtiskai informācijai par iespējamiem un identificētiem riskiem, kā arī trūkstošai informācijai.

2. Ja riska pārvaldības plāns attiecas uz vairāk nekā vienām zālēm, par katrām zālēm sniedz atsevišķu riska pārvaldības plāna kopsavilkumu.

32. pants

Riska pārvaldības plāna atjauninājumi

1. Ja tirdzniecības atļaujas turētājs atjaunina riska pārvaldības plānu, atjaunināto riska pārvaldības plānu tas attiecīgi iesniedz vai nu valstu kompetentajām iestādēm, vai Aģentūrai. Pēc attiecīgas vienošanās vai nu ar valstu kompetentajām iestādēm, vai ar Aģentūru tirdzniecības atļaujas turētājs var iesniegt tikai tos moduļus, uz kuriem attiecas atjauninājums. Ja nepieciešams, tirdzniecības atļaujas turētājs kompetentajām iestādēm vai Aģentūrai iesniedz riska pārvaldības plāna atjauninātu kopsavilkumu.

2. Visi iesniegtie riska pārvaldības plāni ir numurēti ar atsevišķu redakcijas numuru un ir datēti.

33. pants

Riska pārvaldības plāna forma

Riska pārvaldības plāns atbilst I pielikumā izklāstītajai formai.

VII NODAĻA

Periodiski atjauninātie drošuma ziņojumi

34. pants

Periodiski atjaunināma drošuma ziņojumu saturs

1. Periodiski atjaunināma drošuma ziņojuma pamatā ir visi pieejamie dati, un tajā galvenā uzmanība ir pievērsta jaunai informācijai, kas kļuvusi zināma laika posmā kopš pēdējā periodiski atjauninātā drošuma ziņojuma datu slēgšanas brīža.

2. Periodiski atjaunināms drošuma ziņojums sniedz precīzu skaitlisku novērtējumu par zāļu iedarbībai pakļauto populāciju, tostarp visus datus, kas attiecas uz pārdošanas apjomu un izrakstīto recepšu apjomu. Šo skaitlisko ekspozīcijas novērtējumu papildina ar kvalitatīvu un kvantitatīvu analīzi par faktisko lietošanu, attiecīgā gadījumā norādot, kā faktiskais lietojums var atšķirties no norādītā lietojuma, kas novērtēts pēc visiem tirdzniecības atļaujas turētājam pieejamiem datiem, tostarp rezultātiem, kuri iegūti novērojumpētījumos vai pētījumos par zāļu patēriņu.

3. Periodiski atjaunināmā drošuma ziņojumā iekļauj riska un ieguvumu novērtēšanai būtisko riska samazināšanas pasākumu efektivitātes novērtējumu rezultātus.

4. Tirdzniecības atļaujas turētājiem nav izvirzīta prasība periodiski atjaunināmā drošuma ziņojumā iekļaut sistemātiski detalizētus individuālu gadījumu sarakstus, tostarp ar gadījumu hronoloģiskiem izklāstiem. Tomēr gadījumu hronoloģiskus izklāstus periodiski atjaunināmā drošuma ziņojuma attiecīgajā riska novērtēšanas sadaļā tie sniedz, ja šie izklāsti attiecīgajā riska novērtēšanas sadaļā ir signāla vai ar drošumu saistītas problēmas zinātniskās analīzes neatņemama daļa.

5. Pamatojoties uz kumulatīvo drošuma datu novērtējumu un riska un ieguvumu analīzi, tirdzniecības atļaujas turētājs periodiski atjaunināmajā drošuma ziņojumā izdara secinājumus par nepieciešamību pēc pārmaiņām un/vai darbības, tostarp attiecībā uz apstiprināto zāļu aprakstu, kas sagatavots produktam(-iem), par kuru(-iem) ir iesniegts periodiski atjaunināmais drošuma ziņojums.

6. Ja vien sarakstā ar Savienības atsauces datumiem un iesniegšanas biežumu, kas minēts Direktīvas 2001/83/EK 107.c pantā, nav noteikts citādi, vai arī nav citādas norunas attiecīgi ar valstu kompetentajām iestādēm vai Aģentūru, par visām zālēm, kuras satur vienu un to pašu aktīvo vielu un kuras ir atļauts tirgot vienam tirdzniecības atļaujas turētājam, izstrādā vienotu periodiski atjaunināmu drošuma ziņojumu. Minētajā periodiski atjaunināmajā drošuma ziņojumā norāda visas indikācijas, ievadīšanas ceļus, zāļu formas un dozēšanas režīmus neatkarīgi no tā, vai šīs zāles ir atļautas ar atšķirīgiem nosaukumiem vai ar atsevišķu procedūru starpniecību. Attiecīgā gadījumā datus par konkrētu indikāciju, zāļu formu, ievadīšanas ceļu vai dozēšanas režīmu norāda periodiski atjaunināmā drošuma ziņojuma atsevišķā sadaļā, un attiecīgi pievēršas arī visām ar drošumu saistītajām problēmām.

7. Ja vien sarakstā, kurā norādīti Savienības atsauces datumi un iesniegšanas biežums, kas minēts Direktīvas 2001/83/EK 107.c pantā, nav noteikts citādi, un ja viela, par kuru ir izstrādāts periodiski atjauninām drošuma ziņojums, ir atļauta arī kā nemainīga salikuma zāļu sastāvdaļa, tirdzniecības atļaujas turētājs vai nu par vienam un tam pašam tirdzniecības atļaujas turētājam tirgot atļauto aktīvo vielu salikumu iesniedz atsevišķu periodiski atjauninām drošuma ziņojumu ar savstarpējām norādēm uz periodiski atjauninām(-ajiem) vienas vielas drošuma ziņojumu(-iem), vai arī vienā no periodiski atjauninām-majiem vienas vielas drošuma ziņojumiem iesniedz datus par salikumu.

35. pants

Periodiski atjaunināmo drošuma ziņojumu forma

1. Elektroniskus periodiski atjaunināmos drošuma ziņojumus iesniedz tādā formā, kā izklāstīts II pielikumā.

2. Aģentūra var publiskot II pielikumā izklāstīto moduļu veidnes.

VIII NODAĻA

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumi

36. pants

Tvērums

1. Šos noteikumus piemēro tādiem beziejaukšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem, ko ierosinājis, vada vai finansē tirdzniecības atļaujas turētājs, pildot saistības, kuras tam noteikusi kāda no valsts kompetentajām iestādēm, Aģentūra vai Komisija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 21.a un 22.a pantu un Regulas (EK) Nr. 726/2004 10. un 10.a pantu.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs pētījuma protokolu, pētījuma galaziņojuma kopsavilkumu un pētījuma galaziņojumu, kas nodrošināti saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.n un 107.p pantu, iesniedz angļu valodā, ja vien pētījums nav veikts tikai vienā dalībvalstī, kas pieprasa veikt pētījumu Direktīvas 2001/83/EK 22.a panta kārtībā. Attiecībā uz pēdējiem minētajiem pētījumiem tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina pētījuma virsraksta un tā protokola kopsavilkuma, kā arī pētījuma galaziņojuma kopsavilkuma tulkojumu angļu valodā.

3. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, lai visa pētījuma informācija tiktu apstrādāta un glabāta tā, lai šo informāciju būtu iespējams precīzi paziņot, interpretēt un verificēt, turklāt nodrošina, ka dokumentācija par pētāmajām personām ir konfidenciāli aizsargāta. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, lai analītiskā datu kopa un statistiskās programmas, ko izmanto pētījuma galaziņojumā iekļauto datu ģenerēšanai, tiktu glabātas elektroniskā formā un būtu pieejamas auditam un pārbaudēm.

4. Aģentūra var publiskot atbilstīgas protokola, rezumējuma un pētījuma galaziņojuma veidnes.

37. pants

Definīcijas

Šajā nodaļā ir piemērotas šādas definīcijas:

1) "datu vākšanas sākums" ir datums, kurā pirmo reizi pētījuma datu kopā tiek reģistrēta informācija par pirmo pētāmo personu, bet ja pētījumā tiek otrreizēji izmantoti jau gatavi dati – datums, kurā sākta datu ieguve.

2) "datu vākšanas beigas" ir datums, no kura ir pieejama pilnīga analītiskā datu kopa.

38. pants

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumu forma

Beziejaukšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījumu protokolus, rezumējumus un galaziņojumus iesniedz tādā formā, kā izklāstīts III pielikumā.

IX NODAĻA

Nobeiguma noteikumi

39. pants

Datu aizsardzība

Šo regulu piemēro, neskarot tos valstu kompetento iestāžu un tirdzniecības atļaujas turētāju pienākumus attiecībā uz personas datu apstrādi, ko paredz Direktīva 95/46/EK, vai tos Aģentūras pienākumus personas datu apstrādes jomā, ko paredz Regula (EK) Nr. 45/2001.

40. pants

Pārejas noteikumi

1. Tirdzniecības atļaujas turētāju, valstu kompetento iestāžu un Aģentūras pienākumu izmantot šīs regulas 25. panta 1. punkta c) līdz g) apakšpunktā paredzēto terminoloģiju piemēro no 2016. gada 1. jūlija.

2. Šīs regulas 26. panta 2. punktu piemēro no 2016. gada 1. jūlija.

3. Pienākums nodrošināt atbilstību 29. līdz 38. pantā paredzētajām formām un saturam uz tirdzniecības atļaujas turētāju attiecas no 2013. gada 10. janvāra.

41. pants

Stāšanās spēkā un piemērošana

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

To piemēro no 2012. gada 10. jūlija.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2012. gada 19. jūnijā

Komisijas vārdā –
priekšsēdētājs
José Manuel BARROSO

I PIELIKUMS

Riska pārvaldības plāni

Riska pārvaldības plāna forma

Riska pārvaldības plāns sastāv no šādiem moduļiem:

I daļa. Produkta(-u) pārskats

II daļa. Drošuma specifikācija

- SI modulis. Indikācijas(-u) un mērķpopulācijas(-u) epidemioloģija
- SII modulis. Drošuma specifikācijas pirmsklīniskā daļa
- SIII modulis. Klīniskās izpētes ekspozīcija
- SIV modulis. Klīniskajā izpētē nepētītās populācijas
- SV modulis. Pēcreģistrācijas pieredze
- SVI modulis. Papildu ES prasības attiecībā uz drošuma specifikāciju
- SVII modulis. Identificētie un iespējamie riski
- SVIII modulis. Drošuma problēmu kopsavilkums

III daļa. Farmakovigilances plāns (tostarp pēcreģistrācijas drošuma pētījumi)

IV daļa. Pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu plāni

V daļa. Riska samazināšanas pasākumi (tostarp riska samazināšanas pasākumu efektivitātes novērtējums)

VI daļa. Riska pārvaldības plāna kopsavilkums

VII daļa. Pielikumi

II PIELIKUMS

Elektroniski iesniedzamo periodiski atjauninām drošuma ziņojumu forma

Periodiski atjauninámajā drošuma ziņojumā ir šādi moduļi:

I daļa. Titullapa ar parakstu

II daļa. Kopsavilkums

III daļa. Saturs

1. Ievads
2. Tirdzniecības atļaujas statuss pasaules līmenī
3. Pasākumi, kas pārskata laika posmā veikti ar drošumu saistītu apsvērumu dēļ
4. Izmaiņas drošuma uzziņu informācijā
5. Aprēķinātā ekspozīcija un lietošanas modeļi
   - 5.1. Pētāmo personu kumulatīvā ekspozīcija klīniskajā izpētē
   - 5.2. Pacientu kumulatīvā ekspozīcija un intervālekspozīcija saskaņā ar tirdzniecības pieredzi
6. Dati summārās tabulogrammās
   - 6.1. Pamatinformācija
   - 6.2. Summāras kumulatīvas tabulogrammas par klīniskajā izpētē konstatētiem nopietniem nevēlamiem notikumiem
   - 6.3. No datu avotiem par laiku pēc zāļu laišanas tirgū apkopotas summāras kumulatīvas tabulogrammas un intervāltabulogrammas
7. Kopsavilkumi par būtiskiem konstatējumiem, kas gūti klīniskajā izpētē pārskata laika posmā
   - 7.1. Pabeigta klīniskā izpēte
   - 7.2. Notiekoša klīniskā izpēte
   - 7.3. Ilgtermiņa pēckontrole
   - 7.4. Cits terapeitisks zāļu lietošanas veids
   - 7.5. Jauni drošuma dati par ārstēšanu ar zālēm ar nemainīgu sastāvu
8. Beziejaukšanās pētījumu konstatējumi
9. Informācija no citas klīniskās izpētes un avotiem
10. Pirmsklīniskie dati
11. Literatūra
12. Citi periodiski ziņojumi
13. Iedarbības trūkums kontrolētā klīniskā izpētē
14. Pēdējā brīža informācija

15. Pārskats par signāliem: jauni, pastāvoši vai slēgti signāli

16. Signāla un riska novērtēšana

    16.1. Kopsavilkumi par drošuma jautājumiem

    16.2. Signāla novērtēšana

    16.3. Risku un jaunas informācijas novērtēšana

    16.4. Risku raksturojums

    16.5. Riska samazināšanas efektivitāte (attiecīgā gadījumā)

17. Ieguvumu novērtēšana

    17.1. Būtiska bāzes informācija par iedarbīgumu un efektivitāti

    17.2. No jauna noskaidrota informācija par iedarbīgumu un efektivitāti

    17.3. Ieguvumu apraksts

18. Integrēta ieguvumu un riska analīze attiecībā uz apstiprinātām indikācijām

    18.1. Ieguvumu un riska konteksts – medicīniskā nepieciešamība un nozīmīgās alternatīvas

    18.2. Ieguvumu un riska analīzes novērtējums

19. Secinājumi un darbības

20. Periodiski atjauninámā drošuma ziņojuma pielikumi

III PIELIKUMS

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumu protokoli, rezumējumi un galaziņojumi

1. *Pētījuma protokola forma*

1. Virsraksts: informatīvs virsraksts, kurā ietilpst vispārpieņemts termins, ar ko norāda pētījuma plānu un attiecīgo zāļu vai vielas klasi, un apakšvirsraksts ar redakcijas identifikāciju un jaunākās redakcijas datumu.

2. Tirdzniecības atļaujas turētājs.

3. Atbildīgās puses, tostarp visu sadarbībā iesaistīto iestāžu un citu būtisko pētījuma veikšanas vietu saraksts.

4. Rezumējums: atsevišķs pētījuma protokola kopsavilkums ar šādām apakšsadaļām:

   a) virsraksts un apakšvirsraksti, tostarp protokola redakcija un datums, galvenā autora vārds, uzvārds un pārstāvētā iestāde;

   b) pamatojums un vispārīga informācija;

   c) izpētes jautājums un mērķi;

   d) pētījuma plāns;

   e) populācija;

   f) mainīgie lielumi;

   g) datu avoti;

   h) pētījuma apjoms;

   i) datu analīze;

   j) atskaites punkti.

5. Grozījumi un atjauninājumi: visi būtiskie pētījuma protokola grozījumi un atjauninājumi, kas veikti pēc datu vākšanas sākuma, tostarp grozījuma vai atjauninājuma pamatojums, grozījumu datums un norāde par grozīto protokola sadaļu.

6. Atskaites punkti: tabula ar datumiem, kas plānoti šādiem atskaites punktiem:

   a) datu vākšanas sākums;

   b) datu vākšanas beigas;

   c) pētījuma darba pārskats(-i), kā minēts Direktīvas 2001/83/EK 107.m panta 5. punktā;

   d) attiecīgā gadījumā pētījuma rezultātu starpposma ziņojums(-i);

   e) galaziņojums par pētījuma rezultātiem.

7. Pamatojums un vispārīga informācija: apraksts par to drošuma apdraudējumu, drošuma profilu vai riska pārvaldības pasākumiem, kuru dēļ pētījums noteikts kā nosacījums tirdzniecības atļaujas saņemšanai.

8. Izpētes jautājums un mērķi saskaņā ar tās kompetentās valsts iestādes lēmumu, kas likusi veikt pētījumu.

9. Izpētes metodes: izpētes metožu apraksts, tostarp:

   a) pētījuma plāns;

   b) komplektācija: pētījuma populācija, proti, iesaistītās personas, vieta, norises laiks un atlases kritēriji, tostarp visu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriju pamatojums. Ja no avotpopulācijas tiek veidota izlase, sniedz avotpopulācijas aprakstu un sīkāku informāciju par izlases veidošanas metodēm. Ja pētījuma plāns paredz sistemātisku pārskatu vai metaanalīzi, paskaidro pētījumu atlases un atbilstības noteikšanas kritērijus;

   c) mainīgie lielumi;

d) datu avoti: stratēģijas un datu avoti, ko izmanto ekspozīciju, rezultātu un citu pētījuma mērķiem būtisko mainīgo lielumu noteikšanai. Ja pētījumā tiks izmantots esošs datu avots, piemēram, elektroniskās veselības kartes, sniedz visu informāciju par datu reģistrēšanas un kodēšanas atbilstību. Ja veic sistemātisku pārskatu vai metaanalīzi, apraksta meklēšanas stratēģiju, procesus un visas metodes, kas izmantotas no pētniekiem iegūto datu apstiprināšanai;

e) pētījuma apjoms: plānotais pētījuma apjoms, pētījuma skaitlisko novērtējumu plānotā precizitāte un visi aprēķini par minimālo apjomu tādam pētījumam, ar ko ar iepriekš specificētu interpretatīvo precizitāti iespējams konstatēt iepriekš specificētu risku;

f) datu pārvaldība;

g) datu analīze;

h) kvalitātes kontrole;

i) izpētes metožu ierobežojumi.

10. Iesaistīto cilvēku aizsardzība: aizsargpasākumi, kuru mērķis ir izpildīt valsts un Savienības prasības par beziejaukšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījumu dalībnieku labklājības un tiesību nodrošināšanu.

11. Nevēlamo notikumu/blakusparādību un citu medicīniski nozīmīgu notikumu pārvaldība un paziņošana pētījuma norises laikā.

12. Pētījuma rezultātu izplatīšanas un paziņošanas plāni.

13. Atsauces.

2. *Pētījuma galaziņojuma rezumējuma forma*

1. Virsraksts kopā ar apakšvirsrakstiem, norādot arī rezumējuma datumu un galvenā autora vārdu, uzvārdu un pārstāvēto iestādi.

2. Atslēgvārdi (ne vairāk kā pieci atslēgvārdi, kas raksturo galvenās pētījuma iezīmes).

3. Pamatojums un vispārīga informācija.

4. Izpētes jautājums un mērķi.

5. Pētījuma plāns.

6. Komplektācija.

7. Pētāmās personas, pētījuma apjoms, tostarp no pētījuma atkritušās personas.

8. Mainīgie lielumi un datu avoti.

9. Rezultāti.

10. Iztirzājums (tostarp vajadzības gadījumā izvērtējums par pētījuma rezultātu ietekmi uz produkta riska un ieguvumu samēru).

11. Tirdzniecības atļaujas turētājs.

12. Galveno pētnieku vārdi, uzvārdi un pārstāvētās organizācijas.

3. *Pētījuma galaziņojuma forma*

1. Virsraksts: virsraksts, tostarp termins, ko parasti lieto, lai apzīmētu pētījuma plānu; apakšvirsraksti ar galaziņojuma datumu un galvenā autora vārdu, uzvārdu un pārstāvēto organizāciju.

2. Rezumējums: atsevišķs kopsavilkums, kas minēts šā pielikuma 2. sadaļā.

3. Tirdzniecības atļaujas turētājs: tirdzniecības atļaujas turētāja nosaukums un adrese.

4. Pētnieki: galvenā pētnieka un visu pētījumā iesaistīto pētnieku vārdi, uzvārdi, amati, grādi, adreses un pārstāvētās organizācijas, kā arī visu sadarbībā iesaistīto galveno iestāžu un citu attiecīgo pētniecības norises vietu saraksts.

5. Atskaites punkti: norāda šādu pētījuma atskaites punktu datumus:

a) datu vākšanas sākums (plānotais un faktiskais datums);

b) datu vākšanas beigas (plānotais un faktiskais datums);

c) pētījuma darba pārskati;

d) attiecīgā gadījumā pētījuma rezultātu starpposma ziņojumi;

e) pētījuma rezultātu galaziņojums (plānotais un faktiskais datums);

f) visi citi būtiskie pētījuma atskaites punkti, tostarp datums, kurā pētījums reģistrēts elektroniskajā pētījumu reģistrā.

6. Pamatojums un vispārīga informācija: to drošuma jautājumu izklāsts, kuru dēļ ticis ierosināts pētījums, būtisku publicēto un nepublicēto datu kritisks iztirzājums, kurā izvērtēta derīgā informācija un zināšanu nepilnības, ko paredzēts novērst ar pētījumu.

7. Izpētes jautājums un mērķi.

8. Protokola grozījumi un atjauninājumi: visu to būtisko sākotnējā pētījuma protokola grozījumu un atjauninājumu saraksts, kas veikti pēc datu vākšanas sākuma, tostarp katra grozījuma vai atjauninājuma pamatojums.

9. Izpētes metodes.

9.1. Pētījuma plāns: galvenie pētījuma plāna elementi un šādas izvēles pamatojums.

9.2. Komplektācija: pētījuma komplektācija, vietas un būtiskie datumi, tostarp vervēšanas, pēckontroles un datu vākšanas laika posmi. Ja veic sistemātisku pārskatu vai metaanalīzi, norāda pētījuma raksturlielumus, kas izmantoti par atlases kritērijiem, un sniedz attiecīgu pamatojumu.

9.3. Subjekti: pētāmo personu avotpopulācija un atlases kritēriji. Norāda dalībnieku avotus un atlases metodes, attiecīgos gadījumos minot arī gadījumu identificēšanas metodes, kā arī atkritušo pētījuma dalībnieku skaitu un atkrišanas iemeslus.

9.4. Mainīgie lielumi: visi rezultāti, ekspozīcijas, prognozējošie faktori, iespējamie jaucējfaktori un iedarbību mainoši faktori, tostarp darbības definīcijas. Attiecīgā gadījumā norāda diagnosticēšanas kritērijus.

9.5. Datu avoti un mērīšana: attiecībā uz katru interesējošo mainīgo lielumu norāda datu avotus un sīku informāciju par novērtēšanas un mērīšanas metodēm. Ja pētījumā izmantots esošs datu avots, piemēram, elektroniskās veselības kartes, sniedz visu informāciju par datu reģistrēšanas un kodēšanas atbilstību. Ja veic sistemātisku pārskatu vai metaanalīzi, apraksta visus informācijas avotus, meklēšanas stratēģiju, pētījumu atlases metodes, datu ieguves metodes un visus procesus, kas piemēroti, lai iegūtu datus no pētniekiem vai apstiprinātu tos.

9.6. Novirzes.

9.7. Pētījuma apjoms: pētījuma apjoms, pētījuma apjoma aprēķina pamatojums un metodes, kas izmantotas, lai nodrošinātu plānoto pētījuma apjomu.

9.8. Datu pārveide: datu pārveide, aprēķini vai darbības, kas veiktas ar datiem, tostarp skaidrojums, kā analīzē tikuši apstrādāti kvantitatīvie dati, kuras grupas izraudzītas un kāpēc tās tikušas izraudzītas.

9.9. Statistiskās metodes: apraksta šādus elementus:

a) galvenie summārie rādītāji;

b) visas pētījumā piemērotās statistiskās metodes;

c) visas apakšgrupu un mijiedarbību izpētei izmantotās metodes;

d) kā risināts trūkstošu datu jautājums;

e) jutības analīze;

f) pētījumu protokolā iekļautā datu analīzes plāna grozījumi un to pamatojums.

9.10. Kvalitātes kontrole: datu kvalitātes un integritātes nodrošināšanas mehānismi.

10. Rezultātu sadaļā norāda šādas apakšsadaļas:

10.1. Dalībnieki: pētāmo personu skaits katrā pētījuma posmā. Ja veic sistemātisku pārskatu vai metaanalīzi, norāda to pētījumu skaitu, kuriem veikts skrīnings, kuru atbilstība ir novērtēta un kuri ir iekļauti pārskatā, norādot arī katrā posmā piemērotos izslēgšanas iemeslus.

10.2. Aprakstoši dati: pētījuma dalībnieku raksturojums, informācija par ekspozīcijām un iespējamiem jaucējfaktoriem, tādu dalībnieku skaits, par kuriem trūkst datu. Ja veic sistemātisku pārskatu vai metaanalīzi, tad raksturo katru pētījumu, no kura tikuši iegūti dati.

10.3. Rezultātu dati: pētāmo personu skaits galveno rezultātu kategorijās.

10.4. Galvenie rezultāti: nekoriģēti skaitliskie novērtējumi un attiecīgā gadījumā attiecībā pret jaucējfaktoriem koriģēti skaitliskie novērtējumi un to precizitāte. Ja nepieciešams, relatīvā riska prognozes uz pietiekamu laiku pārvērš absolūtajā riskā.

10.5. Citas analīzes.

10.6. Nevēlami notikumi un blakusparādības.

11. Iztirzājums.

11.1. Galvenie rezultāti: galvenie rezultāti ar atsauci uz pētījuma mērķiem, iepriekš veikta izpēte, kas apstiprina vai apstrīd pabeigtā pēcreģistrācijas drošuma pētījuma konstatējumus un, ja nepieciešams, rezultātu ietekme uz produkta riska un ieguvumu samēru.

11.2. Ierobežojumi: pētījuma ierobežojumi, kuros vērā ņemti apstākļi, kas, iespējams, ietekmējuši datu kvalitāti vai integritāti, pētījuma pieejas ierobežojumi un to novēršanas metodes, iespējamo noviržu un neprecizitāšu avoti un notikumu validācija. Iztirzā gan iespējamo noviržu virzienu, gan apmēru.

11.3. Interpretācija: rezultātu interpretācija, ņemot vērā mērķus, ierobežojumus, analīzes daudzveidību, līdzīgu pētījumu rezultātus un citus būtiskus pierādījumus.

11.4. Vispārināmība.

12. Atsauces.