IZVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) št. 520/2012

z dne 19. junija 2012

o izvajanju dejavnosti na področju farmakovigilance, določenih v Uredbi (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta ter Direktivi 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila ([1]) in zlasti člena 87a Uredbe,

ob upoštevanju Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini ([2]) in zlasti člena 108 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Uredba (EU) št. 1235/2010 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 15. decembra 2010 o spremembah Uredbe (ES) št. 726/2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila in Uredbe (ES) št. 1394/2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ([3]), glede farmakovigilance zdravil za uporabo v humani medicini, je okrepila in racionalizirala spremljanje varnosti zdravil, ki so bila dana na trg v Uniji. Podobne določbe so bile v Direktivo 2001/83/ES uvedene z Direktivo 2010/84/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 15. decembra 2010 o spremembah Direktive 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini, glede farmakovigilance ([4]).

(2) Dejavnosti farmakovigilance zajemajo upravljanje celotnega življenjskega cikla zdravila za uporabo v humani medicini z vidika varnosti.

(3) Z Uredbo (EU) št. 1235/2010 in Direktivo 2010/84/EU je bil uveden pojem glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance. Da bi glavni dosje o sistemu farmakovigilance točno odražal sistem farmakovigilance, ki ga uporablja imetnik dovoljenja za promet, bi moral vsebovati ključne informacije in dokumente, ki zajemajo vse vidike dejavnosti na področju farmakovigilance, vključno z informacijami o nalogah, oddanih v delo pogodbenikom. Prispevati bi moral k ustreznemu načrtovanju in izvajanju presoj s strani imetnika dovoljenja za promet in nadzoru dejavnosti, ki jih na področju farmakovigilance izvaja usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco. Hkrati bi moral pristojnim nacionalnim organom omogočati, da preverijo skladnost vseh vidikov sistema.

(4) Informacije iz glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance bi bilo treba vzdrževati tako, da odražajo vse spremembe ter omogočajo, da so pristojnim nacionalnim organom za namene nadzora lahko dostopne in razpoložljive.

(5) Sistemi kakovosti bi morali biti sestavni del sistema farmakovigilance. Minimalne zahteve za sistem kakovosti za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance bi morale zagotoviti, da imetniki dovoljenj za promet, pristojni nacionalni organi in Evropska agencija za zdravila (v nadaljnjem besedilu: Agencija) vzpostavijo ustrezen in učinkovit sistem kakovosti, ki zagotavlja učinkovito spremljanje skladnosti ter točno in ustrezno dokumentiranje sprejetih ukrepov. Zagotoviti bi morale tudi, da imajo imetniki dovoljenja za promet, pristojni nacionalni organi in Agencija na razpolago dovolj usposobljenega kadra, ki ima ustrezne pristojnosti in izobrazbo.

(6) Skladnost z dobro opredeljenim sistemom kakovosti bi morala zagotoviti, da se vse dejavnosti na področju farmakovigilance izvajajo tako, da po vsej verjetnosti dajejo rezultate ali cilje kakovosti za izpolnjevanje nalog na področju farmakovigilance.

(7) Pristojni nacionalni organi in Agencija bi morali v okviru sistema kakovosti vzpostaviti kontaktne točke za lažjo izmenjavo informacij med pristojnimi nacionalnimi organi, Agencijo, Komisijo, imetniki dovoljenj za promet in osebami, ki sporočajo informacije o tveganjih zdravil v skladu z drugim pododstavkom člena 101(1) Direktive 2001/83/ES.

(8) Če imetniki dovoljenj za promet, pristojni nacionalni organi in Agencija uporabijo kazalnike uspešnosti za spremljanje dobrega izvajanja dejavnosti na področju farmakovigilance, bi bilo treba te kazalnike dokumentirati.

([1]) UL L 136, 30.4.2004, str. 1.
([2]) UL L 311, 28.11.2001, str. 67.
([3]) UL L 348, 31.12.2010, str. 1.
([4]) UL L 348, 31.12.2010, str. 74.

(9) Dejavnosti na področju farmakovigilance se vse bolj zanašajo na redno spremljanje velikih podatkovnih zbirk, kot je zbirka Eudravigilance. Čeprav se pričakuje, da je podatkovna zbirka Eudravigilance pomemben vir informacij o farmakovigilanci, bi bilo treba upoštevati tudi informacije iz drugih virov.

(10) Imetniki dovoljenj za promet, pristojni nacionalni organi in Agencija bi morali stalno spremljati podatke v podatkovni zbirki Eudravigilance, da bi določili, ali obstajajo nova tveganja oziroma ali so se tveganja spremenila in ali so navedena tveganja vplivala na razmerje med tveganjem in koristjo zdravila. Po potrebi bi morali validirati in potrjevati signale na podlagi pregleda posameznih poročil o neželenih učinkih zdravil, zbranih podatkov iz sistemov ali študij aktivnega nadzora, informacij iz literature ali drugih virov podatkov. Zato je treba vzpostaviti skupne zahteve za zaznavanje signalov, da se razjasnijo vloge, ki jih imajo pri spremljanju imetniki dovoljenj za promet, pristojni nacionalni organi in Agencija, da se razjasni, kako se signali validirajo in, kadar je primerno, potrjujejo, in da se natančno določi postopek ukrepanja ob zaznanem signalu.

(11) Po splošnem načelu bi bilo treba za zaznavanje signalov uporabljati priznano metodologijo. Vendar se lahko metodologija razlikuje glede na vrsto zdravila, ki naj bi ga zajemala.

(12) Uporaba mednarodno dogovorjene terminologije, oblik in standardov bi morala olajšati interoperabilnost sistemov, ki se uporabljajo za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance, in preprečiti podvajanje kodiranja istih informacij. Prav tako bi morala omogočati enostavnejšo izmenjavo informacij med regulativnimi organi na mednarodni ravni.

(13) Za poenostavitev poročanja o domnevnih neželenih učinkih bi morali imetnik dovoljenja za promet in države članice te učinke sporočiti samo v podatkovno zbirko Eudravigilance. Zbirka Eudravigilance bi morala biti zasnovana tako, da lahko poročila o domnevnih neželenih učinkih, ki jih prejme od imetnikov dovoljenj za promet, nemudoma posreduje državam članicam, na ozemlju katerih se je učinek pojavil. Zato je treba vzpostaviti skupno elektronsko obliko, ki jo imetniki dovoljenj za promet in države članice uporabljajo za predložitev poročil o domnevnih neželenih učinkih v podatkovno zbirko Eudravigilance.

(14) Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila so pomemben instrument za spremljanje razvoja varnostnega profila zdravila po tem, ko je bilo dano na trg v Uniji, vključno s celostno (ponovno) oceno razmerja med tveganjem in koristjo. Za poenostavitev njihove obdelave in ocene bi bilo treba vzpostaviti skupne zahteve glede oblike in vsebine.

(15) Za vse nove vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so potrebni načrti za obvladovanje tveganj. Vsebujejo podroben opis sistema za obvladovanje tveganj, ki ga uporablja imetnik dovoljenja za promet. Da se olajša priprava načrtov za obvladovanje tveganj in njihovo vrednotenje s strani pristojnih organov, bi bilo treba vzpostaviti skupne zahteve glede oblike in vsebine.

(16) Kadar imajo pristojni organi vprašanja glede varnosti zdravila, bi morali imeti možnost, da od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo izvedbo študije o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet. Imetnik dovoljenja za promet bi moral pred opravljanjem navedenih študij predložiti osnutek protokola. Poleg tega bi moral imetnik dovoljenja za promet v primernem trenutku zagotoviti izvleček študije in končno poročilo o študiji. Primerno je, da se v primeru študij, opravljenih samo v eni državi članici, ki to zahteva v skladu s členom 22a Direktive 2001/83/ES, zagotovi, da protokol, izvleček in končno poročilo o študiji upoštevajo enotno obliko, s čimer se odboru za oceno tveganja na področju farmakovigilance ali pristojnim organom olajša odobritev navedenih študij in pregled nad njimi.

(17) To uredbo bi bilo treba uporabljati brez poseganja v Direktivo 95/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 24. oktobra 1995 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov in o prostem pretoku takih podatkov [1] ter Uredbo (ES) št. 45/2001 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. decembra 2000 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov v institucijah in organih Skupnosti in o prostem pretoku takih podatkov [2]. V vseh dejavnostih na področju farmakovigilance bi bilo treba popolnoma in učinkovito zagotoviti temeljno pravico do varstva osebnih podatkov. Namen varovanja javnega zdravja pomeni bistven javni interes, zato bi morala biti obdelava osebnih podatkov upravičena, če se osebno določljivi osebni podatki obdelujejo samo takrat, kadar je potrebno in kadar vpletene strani to potrebo ocenijo na vsaki stopnji postopka farmakovigilance. Pristojni nacionalni organi in imetniki dovoljenj za promet lahko razpoznavne osebne podatke po potrebi nadomestijo s psevdonimi.

(18) Ukrepi, predvideni s to uredbo, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini –

[1] UL L 281, 23.11.1995, str. 31.
[2] UL L 8, 12.1.2001, str. 1.

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

POGLAVJE I

Glavni dosje o sistemu farmakovigilance

Člen 1

Zgradba glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance

1. Informacije v glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance so točne in odražajo trenuten sistem farmakovigilance.

2. Kadar je primerno, lahko imetnik dovoljenja za promet za različne kategorije zdravil uporablja ločene sisteme farmakovigilance. Vsak tak sistem je opisan v posebnem glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance.

Glavni dosje o sistemu farmakovigilance zajema vsa zdravila, za katera je imetnik pridobil dovoljenje za promet v skladu z Direktivo 2001/83/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004.

Člen 2

Vsebina glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance

Glavni dosje o sistemu farmakovigilance vsebuje vsaj:

1. naslednje informacije o usposobljeni osebi, odgovorni za farmakovigilanco:

   (a) opis odgovornosti, ki dokazuje, da ima usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco, dovolj pristojnosti glede sistema farmakovigilance, da lahko spodbuja, ohranja in izboljšuje skladnost z nalogami na področju farmakovigilance in odgovornostmi, povezanimi z njo;

   (b) povzetek življenjepisa usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco, vključno z dokazilom o registraciji v podatkovni zbirki Eudravigilance;

   (c) kontaktne podatke usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco;

   (d) podrobnosti o sistemu nadomeščanja, ki se uporablja v odsotnosti usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco;

   (e) odgovornosti kontaktne osebe za vprašanja o farmakovigilanci, kadar je bila taka oseba imenovana na nacionalni ravni v skladu s členom 104(4) Direktive 2001/83/ES, vključno s kontaktnimi podatki;

2. opis organizacijske strukture imetnika dovoljenja za promet, vključno s seznamom mest, na katerih se izvajajo naslednje dejavnosti farmakovigilance: zbiranje posameznih poročil o neželenih učinkih zdravil, ocena, vnos poročil v varnostno podatkovno zbirko, priprava redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila, zaznavanje in analiza signalov, upravljanje načrta za obvladovanje tveganja, upravljanje študije pred pridobitvijo dovoljenja za promet in po njem ter upravljanje varnostnih sprememb v pogojih za pridobitev dovoljenja za promet;

3. opis lokacije, funkcionalnosti in operativne odgovornosti za računalniške sisteme in podatkovne zbirke za sprejemanje, primerjanje in evidentiranje varnostnih informacij ter poročanje o njih in ocena primernosti sistemov in zbirk za namen;

4. opis ravnanja s podatki in evidentiranja podatkov ter opis procesa za naslednje dejavnosti na področju farmakovigilance:

   (a) stalno spremljanje razmerja med tveganjem in koristjo zdravil, rezultat navedenega spremljanja in proces odločanja za sprejemanje ustreznih ukrepov;

   (b) delovanje sistemov za obvladovanje tveganj in spremljanje izidov ukrepov za zmanjšanje tveganj;

   (c) zbiranje in ocenjevanje posameznih poročil o neželenih učinkih zdravil ter poročanje o njih;

   (d) priprava redno posodobljenih poročil o varnosti zdravil in njihova predložitev;

   (e) postopki za sporočanje zdravstvenim delavcem in širši javnosti o varnostnih vprašanjih in varnostnih spremembah povzetkov glavnih značilnosti zdravila, povezanih z varnostjo, ter navodila za uporabo, namenjena zdravstvenim delavcem in širši javnosti;

5. opis sistema kakovosti za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance, vključno z:

   (a) opisom upravljanja s človeškimi viri iz člena 10, ki vsebuje: opis organizacijske zgradbe z dejavnostmi na področju farmakovigilance, kje so shranjena potrdila o usposobljenosti osebja; zbirni opis zasnove usposabljanja, vključno z navedbo lokacije dokumentov o usposabljanju; navodila za kritične procese;

   (b) opisom sistema za upravljanje evidenc iz člena 12, vključno z lokacijo dokumentov, uporabljenih za dejavnosti farmakovigilance;

   (c) opisom sistema za spremljanje izvajanja sistema farmakovigilance in za skladnost s členom 11;

6. kadar je primerno, opis dejavnosti in/ali storitev, ki jih je imetnik dovoljenja za promet oddal v delo pogodbenikom v skladu s členom 6(1).

Člen 3

Vsebina priloge h glavnemu dosjeju o sistemu farmakovigilance

Glavnemu dosjeju o sistemu farmakovigilance je priložena priloga, ki vsebuje naslednje dokumente:

1. seznam zdravil, zajetih v glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance, vključno z imenom zdravila, mednarodnim nelastniškim imenom (INN) zdravilnih učinkovin ter državami članicami, v katerih je dovoljenje veljavno;

2. seznam pisnih politik in postopkov za namene skladnosti s členom 11(1);

3. seznam podizvajalskih pogodb iz člena 6(2);

4. seznam nalog, ki jih je prenesla usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco;

5. seznam načrtovanih in opravljenih presoj;

6. kadar je primerno, seznam kazalnikov uspešnosti iz člena 9;

7. kadar je primerno, seznam drugih glavnih dosjejev o sistemu farmakovigilance, ki jih ima isti imetnik dovoljenja za promet;

8. dnevnik, ki vsebuje informacije iz člena 5(4).

Člen 4

Vzdrževanje

1. Imetnik dovoljenja za promet redno posodablja glavni dosje o sistemu farmakovigilance in ga po potrebi pregleda, da se upoštevajo pridobljene izkušnje, strokovni in znanstveni napredek ter spremembe Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004.

2. V glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance in njegovi prilogi se navedeta številka različice in datum zadnje posodobitve imetnika dovoljenja za promet.

3. Vsako odstopanje od postopkov farmakovigilance, njihovega učinka in upravljanja se dokumentira v glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance, dokler se ta vprašanja ne rešijo.

4. Imetnik dovoljenja za promet brez poseganja v zahteve, navedene v Uredbi Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravil za uporabo v veterinarski medicini [1], Agencijo nemudoma obvesti o vsaki spremembi lokacije glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance ali spremembi kontaktnih podatkov in imena usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco. Agencija ustrezno posodobi podatkovno zbirko Eudravigilance iz člena 24(1) Uredbe (ES) št. 726/2004 in po potrebi evropski spletni portal o zdravilih iz člena 26(1) Uredbe (ES) št. 726/2004.

Člen 5

Oblika dokumentov v glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance

1. Dokumenti v glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance morajo biti popolni in berljivi. Kadar je primerno, so lahko informacije podane v obliki grafov ali diagramov poteka. Vsi dokumenti so razvrščeni in arhivirani tako, da je mogoče do njih natančno in enostavno dostopati v celotnem obdobju vodenja evidence.

2. Podatki in dokumenti glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance so lahko predstavljeni v modulih v skladu s sistemom, podrobno začrtanem v smernicah o dobri praksi na področju farmakovigilance.

3. Glavni dosje o sistemu farmakovigilance je lahko shranjen v elektronski obliki, če medij, na katerem je shranjen, ostane berljiv dlje časa in je mogoče za presoje in preglede kadar koli natisniti jasno urejeno kopijo.

4. Imetnik dovoljenja za promet v dnevnik iz točke 8 člena 3 evidentira vse spremembe vsebine glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance v zadnjih petih letih, razen informacij iz točk 1(b) do (e) člena 2 in iz člena 3. Imetnik dovoljenja za promet v dnevniku navede datum, osebo, odgovorno za spremembo, in razlog za spremembo, kadar je primerno.

Člen 6

Oddaja v delo pogodbenikom

1. Imetnik dovoljenja za promet lahko nekatere dejavnosti na področju sistema farmakovigilance odda v delo pogodbenikom. Kljub temu pa imetnik dovoljenja ohrani celotno odgovornost za popolnost in točnost glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance.

2. Imetnik dovoljenja za promet sestavi seznam obstoječih podizvajalskih pogodb med njim in pogodbeniki iz odstavka 1, pri čemer opredeli zadevna zdravila in območja.

Člen 7

Razpoložljivost in lokacija glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance

1. Glavni dosje o sistemu farmakovigilance je shranjen na kraju v Uniji, kjer imetnik dovoljenja za promet izvaja glavne

[1] UL L 334, 24.11.2008, str. 7.

dejavnosti na področju farmakovigilance, ali na kraju v Uniji, kjer deluje usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco.

2. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da ima usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco, stalen dostop do glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance.

3. Glavni dosje o sistemu farmakovigilance je stalno in takoj dostopen za nadzor na kraju, kjer je shranjen.

Kadar se glavni dosje o sistemu farmakovigilance hrani v elektronski obliki v skladu s členom 5(3), je za namene tega člena dovolj, da so elektronsko shranjeni podatki neposredno dostopni na kraju, kjer je shranjen glavni dosje o sistemu farmakovigilance.

4. Za namene člena 23(4) Direktive 2001/83/ES lahko pristojni nacionalni organ omeji zahteve na specifične dele ali module glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance, imetnik dovoljenja za promet pa prevzame stroške predložitve njegove kopije.

5. Pristojni nacionalni organ in Agencija lahko zahtevata, da imetnik dovoljenja za promet redno predlaga kopijo dnevnika iz točke 8 člena 3.

POGLAVJE II

Minimalne zahteve za sisteme kakovosti za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance

Oddelek 1

Splošne določbe

Člen 8

Sistem kakovosti

1. Imetniki dovoljenja za promet, pristojni nacionalni organi in Agencija vzpostavijo in uporabljajo sistem kakovosti, ki je primeren in učinkovit za izvajanje njihovih dejavnosti na področju farmakovigilance.

2. Sistem kakovosti zajema organizacijsko strukturo, odgovornosti, postopke, procese in vire, ustrezno ravnanje z viri, zagotavljanje upoštevanja predpisov in upravljanje evidenc.

3. Sistem kakovosti temelji na:

(a) načrtovanju kakovosti: vzpostavitev struktur in načrtovanje usklajenih in doslednih procesov;

(b) upoštevanju kakovosti: izvajanje nalog in odgovornosti v skladu z zahtevami glede kakovosti;

(c) nadzoru in zagotavljanju kakovosti: spremljanju in ocenjevanju, kako učinkovito so bili strukture in procesi vzpostavljeni ter kako učinkovito so procesi izpeljani;

(d) izboljšanju kakovosti: popravljanje in izboljševanje struktur in procesov, kjer je potrebno.

4. Vsi elementi, zahteve in določbe, sprejeti za sistem kakovosti, so sistematsko in urejeno dokumentirani v obliki zapisanih pravil in postopkov, kot so načrti kakovosti ter navodila in evidence o kakovosti.

5. Vse osebe, vpletene v postopke in procese sistemov kakovosti, ki so jih pristojni nacionalni organi in Agencija vzpostavili za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance, so odgovorne za dobro delovanje navedenih sistemov kakovosti in zagotavljajo sistematični pristop h kakovosti ter izvajanju in vzdrževanju sistema kakovosti.

Člen 9

Kazalniki uspešnosti

1. Imetnik dovoljenja za promet, pristojni nacionalni organi in Agencija lahko uporabijo kazalnike uspešnosti za stalno spremljanje dobrega izvajanja dejavnosti na področju farmakovigilance.

2. Agencija lahko objavi seznam kazalnikov uspešnosti na podlagi priporočil odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance.

Oddelek 2

Minimalne zahteve za sisteme kakovosti za dejavnosti na področju farmakovigilance, ki jih izvajajo imetniki dovoljenj za promet

Člen 10

Upravljanje s človeškimi viri

1. Imetnik dovoljenja za promet ima dovolj usposobljenega kadra, ki ima ustrezne pristojnosti in izobrazbo, za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance.

Imetnik dovoljenja za promet za namene prvega pododstavka zagotovi, da je usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco, pridobila ustrezno teoretično in praktično znanje za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance. Kadar usposobljena oseba ni opravila osnovnega medicinskega usposabljanja v skladu s členom 24 Direktive 2005/36/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 7. septembra 2005 o priznavanju poklicnih kvalifikacij [1], imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da usposobljeni osebi, odgovorni za farmakovigilanco, pomaga medicinsko usposobljena oseba. Ta pomoč se ustrezno dokumentira.

2. Naloge vodstvenega in nadzornega osebja, vključno z usposobljeno osebo, odgovorno za farmakovigilanco, so opredeljene v njihovem opisu del in nalog. Hierarhična razmerja se opredelijo v organizacijskem načrtu. Imetnik dovoljenja za

[1] UL L 255, 30.9.2005, str. 22.

promet zagotovi, da ima usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco, dovolj pristojnosti, da lahko vpliva na izvajanje sistema kakovosti in dejavnosti na področju farmakovigilance imetnika dovoljenja za promet.

3. Vse osebje, vključeno v izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance, se udeleži začetnega in nadaljevalnih usposabljanj v povezavi s svojo vlogo in odgovornostmi. Imetnik dovoljenja za promet hrani načrte in evidenco usposabljanj za dokumentiranje, vzdrževanje in razvoj kompetenc osebja ter jih da na razpolago za presojo ali nadzor.

4. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi ustrezna navodila o procesih v nujnih primerih, vključno z neprekinjenim poslovanjem.

Člen 11

Zagotavljanje upoštevanja predpisov

1. Uporabljajo se posebni postopki in procesi za sistem kakovosti za zagotavljanje, da:

(a) imetnik dovoljenja za promet stalno spremlja podatke o farmakovigilanci, pregleda možnosti za zmanjšanje in preprečevanje tveganj ter sprejme ustrezne ukrepe;

(b) imetnik dovoljenja za promet znanstveno ovrednoti vse informacije o tveganjih zdravil iz drugega pododstavka člena 101(1) Direktive 2001/83/ES;

(c) se v podatkovno zbirko Eudravigilance v rokih iz prvega in drugega pododstavka člena 107(3) Direktive 2001/83/ES predložijo natančni in preverljivi podatki o resnih neželenih učinkih in neželenih učinkih, ki niso resni;

(d) so predložene informacije o tveganjih zdravil kakovostne, celovite in popolne, vključno s procesi za preprečevanje podvajanja poročanja in validiranje signalov v skladu s členom 21(2);

(e) je komunikacija imetnika dovoljenja za promet s pristojnimi nacionalnimi organi in Agencijo učinkovita, vključno s komunikacijo o novih ali spremenjenih tveganjih, glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance, sistemu za obvladovanje tveganj, ukrepih za zmanjšanje tveganj, redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravil, popravnih in preventivnih ukrepih ter študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet;

(f) imetnik dovoljenja za promet posodablja informacije o zdravilu glede na znanstvena dognanja, vključno z ocenami in priporočili, javno dostopnimi prek evropskega spletnega portala o zdravilih, in na podlagi tega, da imetnik dovoljenja za promet stalno spremlja informacije, objavljene na evropskem spletnem portalu o zdravilih;

(g) imetnik dovoljenja za promet ustrezno sporoča zadevne varnostne informacije zdravstvenim delavcem in bolnikom.

2. Tudi če imetnik dovoljenja za promet nekatere naloge na področju farmakovigilance odda v delo podizvajalcem, je še vedno odgovoren za zagotavljanje, da se v zvezi z navedenimi nalogami uporablja učinkovit sistem kakovosti.

Člen 12

Upravljanje evidenc in hramba podatkov

1. Imetniki dovoljenj za promet evidentirajo vse informacije o farmakovigilanci in zagotavljajo, da se obdelujejo in shranjujejo tako, da omogočajo točno poročanje, razlago in preverjanje navedenih informacij.

Vzpostavijo sistem za upravljanje dokumentov za vse dokumente, uporabljene za dejavnosti na področju farmakovigilance, ki zagotavljajo dostop do navedenih dokumentov ter sledljivost ukrepov za preiskovanje varnostnih vprašanj, časovnih potekov navedenih preiskav in odločitev o varnostnih vprašanjih, vključno z datumom in procesom odločanja.

Imetniki dovoljenj za promet vzpostavijo mehanizme, ki omogočajo sledljivost poročil o neželenih učinkih in njihovo spremljanje.

2. Imetniki dovoljenj za promet zagotovijo, da se elementi iz člena 2 hranijo vsaj pet let po tem, ko imetnik dovoljenja za promet uradno odpove obstoj sistema, opisanega v glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance.

Podatki o farmakovigilanci in dokumenti, povezani s posameznimi odobrenimi zdravili, se hranijo, dokler je zdravilo odobreno in vsaj 10 let po izteku veljavnosti dovoljenja za promet. Vendar se dokumenti hranijo tudi dlje, če tako zahteva zakonodaja Unije ali nacionalna zakonodaja.

Člen 13

Presoja

1. Presoje sistema kakovosti na podlagi analize tveganj se izvajajo redno, da se zagotovi skladnost sistema kakovosti z zahtevami glede sistema kakovosti iz členov 8, 10, 11 in 12 ter da se ugotovi njegova učinkovitost. Navedene presoje opravljajo posamezniki, ki niso neposredno vpleteni v zadeve ali procese, ki so predmet presoje, oziroma odgovorni zanje.

2. Popravni ukrepi, vključno z naknadno presojo pomanjkljivosti, se sprejmejo po potrebi. Za vsako presojo in naknadno presojo se pripravi poročilo o rezultatih presoje. Poročilo o presoji se v pregled pošlje vodstvenim delavcem, odgovornim za zadeve, ki so bile predmet presoje. V skladu z drugim pododstavkom člena 104(2) Direktive 2001/83/ES se dokumentirajo datumi in rezultati presoj in naknadnih presoj.

Oddelek 3

Minimalne zahteve za sisteme kakovosti za dejavnosti na področju farmakovigilance, ki jih izvajajo pristojni nacionalni organi in Agencija

Člen 14

Upravljanje s človeškimi viri

1. Pristojni nacionalni organi in Agencija imajo za izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance dovolj usposobljenega kadra, ki ima ustrezne pristojnosti in izobrazbo.

Organizacijska struktura in razporeditev nalog in odgovornosti je jasna in do potrebne mere dostopna. Vzpostavijo se kontaktne točke.

2. Vse osebje, vključeno v izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance, se udeleži začetnega in nadaljnjih usposabljanj. Pristojni nacionalni organi in Agencija hranijo načrte in evidenco usposabljanj za dokumentiranje, vzdrževanje in razvoj kompetenc osebja in jih dajo na razpolago za presojo.

3. Pristojni nacionalni organi in Agencija svojemu osebju zagotovijo ustrezna navodila o procesih za ravnanje v nujnih primerih, vključno z neprekinjenim poslovanjem.

Člen 15

Zagotavljanje upoštevanja predpisov

1. Pristojni nacionalni organi in Agencija vzpostavijo posebne postopke in procese za doseganje naslednjih ciljev:

(a) zagotavljanje ocene kakovosti, vključno s popolnostjo predloženih podatkov o farmakovigilanci;

(b) zagotavljanje ocene podatkov o farmakovigilanci in njihovi obdelavi v skladu s časovnim potekom iz Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004;

(c) zagotavljanje neodvisnosti pri izvajanju dejavnosti na področju farmakovigilance;

(d) zagotavljanje učinkovite komunikacije med pristojnimi nacionalnimi organi ter med pristojnimi nacionalnimi organi in Agencijo, pa tudi med bolniki, zdravstvenimi delavci, imetniki dovoljenj za promet in širšo javnostjo;

(e) zagotavljanje, da pristojni nacionalni organi in Agencija obveščajo drug drugega in Komisijo o namerah obveščanja glede varnosti zdravila, odobrenega v več državah članicah, ali zdravilne učinkovine v takem zdravilu v skladu s členom 106a Direktive 2001/83/ES;

(f) izvajanje nadzorov, vključno z nadzori pred pridobitvijo dovoljenja za promet.

2. Pristojni nacionalni organi poleg postopkov iz odstavka 1 vzpostavijo tudi postopke za zbiranje in evidentiranje vseh domnevnih neželenih učinkov, ki se pojavijo na njihovem ozemlju.

3. Agencija vzpostavi postopke za spremljanje medicinske literature v skladu s členom 27 Uredbe (ES) št. 726/2004.

Člen 16

Upravljanje dokumentov in hramba podatkov

1. Pristojni nacionalni organi in Agencija evidentirajo vse informacije o farmakovigilanci in zagotavljajo, da se obdelujejo in shranjujejo tako, da omogočajo točno poročanje, razlago in preverjanje navedenih informacij.

Vzpostavijo sistem upravljanja dokumentov za vse dokumente, uporabljene za dejavnosti na področju farmakovigilance, ki zagotavljajo dostop do navedenih dokumentov ter sledljivost ukrepov za preiskovanje varnostnih vprašanj, časovnih potekov navedenih preiskav in odločitev o varnostnih vprašanjih, vključno z datumom in procesom odločanja.

2. Pristojni nacionalni organi in Agencija zagotovijo, da se bistveni dokumenti o njihovem sistemu farmakovigilance hranijo vsaj pet let po uradni odpovedi sistema.

Podatki o farmakovigilanci in dokumenti, povezani s posameznimi odobrenimi zdravili, se hranijo, dokler je zdravilo odobreno in vsaj 10 let po izteku veljavnosti dovoljenja za promet. Vendar se dokumenti hranijo tudi dlje, če tako zahteva zakonodaja Unije ali nacionalna zakonodaja.

Člen 17

Presoja

1. Presoje sistema kakovosti na podlagi analize tveganj se v skladu s skupno metodologijo opravljajo redno, da se zagotovi učinkovitost in skladnost sistema kakovosti z zahtevami iz členov 8, 14, 15 in 16.

2. Popravni ukrep, vključno z naknadno presojo pomanjkljivosti, se sprejme po potrebi. Poročilo o presoji se v pregled pošlje vodstvenim delavcem, odgovornim za zadeve, ki so bile predmet presoje. Dokumentirajo se datumi in rezultati presoj in naknadnih presoj.

POGLAVJE III

Minimalne zahteve za spremljanje podatkov v podatkovni zbirki Eudravigilance

Člen 18

Splošne zahteve

1. Agencija in pristojni nacionalni organi sodelujejo pri spremljanju podatkov, ki so na voljo v podatkovni zbirki Eudravigilance.

2. Imetniki dovoljenj za promet spremljajo podatke, ki so na voljo v podatkovni zbirki Eudravigilance, v obsegu odobrenega dostopa do podatkov.

3. Imetniki dovoljenj za promet, pristojni nacionalni organi in Agencija zagotovijo stalno spremljanje podatkovne zbirke Eudravigilance s pogostostjo, ki je sorazmerna z opredeljenim tveganjem, možnimi tveganji in potrebi po dodatnih informacijah.

4. Pristojni organi vsake države članice so odgovorni za spremljanje podatkov, ki izvirajo z njenega ozemlja.

Člen 19

Opredelitev spremenjenih in novih tveganj

1. Opredelitev novih ali spremenjenih tveganj temelji na zaznavanju in analizi signalov, ki zadevajo zdravilo ali zdravilno učinkovino.

Za namene tega poglavja signal pomeni informacijo, ki prihaja od enega ali več virov, vključno z opažanji in poskusi, ki lahko pomenijo novo potencialno vzročno povezavo ali nov vidik znane povezave med posegom in dogodkom ali nizom povezanih dogodkov, neželenih ali koristnih, za katerega se oceni, da je dovolj verjeten, da upraviči preverjanje.

Za namene spremljanja podatkov v podatkovni zbirki Eudravigilance se upoštevajo samo signali, povezani z neželenimi učinki.

2. Zaznavanje signalov temelji na multidisciplinarnem pristopu. Zaznavanje signalov v podatkovni zbirki Eudravigilance po potrebi dopolnjuje statistična analiza. Po posvetovanju z odborom za oceno tveganja na področju farmakovigilance lahko Agencija objavi seznam medicinskih dogodkov, ki jih je treba upoštevati za zaznavanje signala.

Člen 20

Metodologija za določanje dokazne vrednosti signala

1. Pristojni nacionalni organi, imetniki dovoljenj za promet in Agencija določijo dokazno vrednost signala tako, da uporabijo priznano metodologijo, ki upošteva klinično pomembnost, količinsko moč povezave, doslednost podatkov, razmerje med izpostavljenostjo in odzivom, biološko verjetnost, ugotovitve testov, možne analogije ter naravo in kakovost podatkov.

2. Pri prednostni razvrstitvi signalov se lahko upoštevajo različne vrste dejavnikov, zlasti, ali sta povezava ali zdravilo nova, dejavniki, povezani z jakostjo povezave, dejavniki, povezani z resnostjo zadevnih učinkov ter dejavniki, povezani z dokumentiranjem poročil v podatkovno zbirko Eudravigilance.

3. Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance redno pregleduje uporabljene metodologije in, če je primerno, objavlja priporočila.

Člen 21

Postopek obravnave signala

1. Postopek obravnave signala vključuje naslednje dejavnosti: zaznavanje, validiranje, potrjevanje signala, analizo in prednostno razvrstitev, oceno signala in priporočila o ukrepanju.

Za namene tega člena validacija signala pomeni proces ocenjevanja podatkov, ki podpirajo zaznani signal, s čimer se preveri, ali razpoložljiva dokumentacija vsebuje dovolj dokazov, ki dokazujejo obstoj nove morebitne vzročne povezave ali novega vidika znane povezave in da se tako upraviči nadaljnja analiza signala.

2. Kadar imetnik dovoljenja za promet med spremljanjem podatkovne zbirke Eudravigilance zazna nov signal, ga validira in nato o njem obvesti Agencijo in pristojne nacionalne organe.

3. Kadar se šteje, da validirani signal zahteva dodatno analizo, ga čim prej, najpozneje pa v 30 dneh po njegovem prejemu, potrdi:

(a) pristojni nacionalni organ države članice, v kateri je zdravilo v prometu, ali katere koli druge vodilne ali sovodilne države članice, določene v skladu s členom 22(1), kadar signal zadeva zdravilo, odobreno v skladu z Direktivo 2001/83/ES;

(b) Agencija v sodelovanju z državami članicami, kadar signal zadeva zdravilo, odobreno v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004.

Pri analizi validiranega signala pristojni nacionalni organi in Agencija lahko upoštevajo druge razpoložljive informacije o zdravilu.

Kadar veljavnost signala ni potrjena, je treba biti posebno pozoren na nepotrjene signale, ki zadevajo zdravilo, kadar navedenim signalom sledijo novi signali, ki zadevajo isto zdravilo.

4. Pristojni nacionalni organi in Agencija brez poseganja v odstavka 2 in 3 validirajo in potrdijo vsak signal, ki so ga zaznali med stalnim spremljanjem podatkovne zbirke Eudravigilance.

5. Vsak potrjen signal se vnese v sistem sledenja, s katerim upravlja Agencija, in se sporoči odboru za oceno tveganja na področju farmakovigilance, da ta opravi začetno analizo in opredeli prednostne signale v skladu s členom 107h(2) Direktive 2001/83/ES in členom 28a(2) Uredbe (ES) št. 726/2004.

6. Agencija zadevnim imetnikom dovoljenj za promet nemudoma sporoči ugotovitve o oceni katerega koli potrjenega signala odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance.

Člen 22

Delitev dela pri obravnavi signalov

1. Za zdravila, ki so v skladu z Direktivo 2001/83/ES odobrena v več kot eni državi članici, in zdravilne učinkovine, ki jih vsebuje več zdravil, pri čemer je bilo vsaj eno dovoljenje za promet izdano v skladu z Direktivo 2001/83/ES, se lahko države članice v okviru skupine za usklajevanje iz člena 27 Direktive 2001/83/ES dogovorijo, da bodo določile vodilno državo članico in, če je potrebno, sovodilno državo članico. Taka imenovanja se pregledajo vsaj vsaka štiri leta.

Vodilna država članica spremlja podatkovno zbirko Eudravigilance ter validira in potrjuje signale v skladu s členom 21(3) in (4) v imenu drugih držav članic. Države članice, določene kot sovodilne države, vodilni državi pomagajo pri izpolnjevanju nalog.

2. Skupina za usklajevanje lahko pri imenovanju vodilne države članice in primerne sovodilne države članice upošteva, ali katera država članica deluje kot referenčna država članica v skladu s členom 28(1) Direktive 2001/83/ES ali kot poročevalka za oceno redno posodobljenih poročil o varnosti zdravil v skladu s členom 107e navedene direktive.

3. Agencija na evropskem spletnem portalu o zdravilih objavi seznam zdravilnih učinkovin, za katere velja delitev dela v skladu s tem členom, ter vodilno in sovodilno državo članico, imenovani za spremljanje navedenih učinkovin v podatkovni zbirki Eudravigilance.

4. Brez poseganja v odstavek 1 so vse države članice še naprej odgovorne za spremljanje podatkov v podatkovni zbirki Eudravigilance v skladu s členom 107h(1)(c) in členom 107h(3) Direktive 2001/83/ES.

5. Za zdravila, odobrena v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004, Agenciji pri spremljanju podatkov v podatkovni zbirki Eudravigilance pomaga poročevalec, ki ga imenuje odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance v skladu s členom 62(1) Uredbe (ES) št. 726/2004.

Člen 23

Podpora pri zaznavanju signalov

Agencija podpira spremljanje podatkovne zbirke Eudravigilance tako, da pristojnim nacionalnim organom omogoči dostop do:

(a) podatkov in statističnih poročil, ki omogočajo pregled vseh neželenih učinkov, sporočenih v podatkovno zbirko Eudravigilance v povezavi z zdravilno učinkovino ali zdravilom;

(b) prilagojenih poizvedb, ki podpirajo oceno posameznih poročil o neželenih učinkih zdravil in skupin poročil;

(c) prilagojenega združevanja v skupine in stratifikacijo podatkov, ki omogočata opredelitev skupin bolnikov z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov ali s tveganjem za hude neželene učinke;

(d) statističnih metod zaznavanja signalov.

Agencija imetnikom dovoljenj za promet zagotovi tudi ustrezno podporo pri spremljanju podatkovne zbirke Eudravigilance.

Člen 24

Evidenca zaznavanja signalov

1. Pristojni nacionalni organi in Agencija hranijo evidenco zaznavanja signalov, opravljenega v podatkovni zbirki Eudravigilance, ter zadevnih poizvedb in njihovih rezultatov.

2. Z evidenco zaznavanja signalov je mogoče slediti, kako so bili signali zaznani ter kako so bili validirani in potrjeni signali ocenjeni.

POGLAVJE IV

Uporaba terminologije, oblik in standardov

Člen 25

Uporaba mednarodno dogovorjene terminologije

1. Države članice, imetniki dovoljenj za promet in Agencija za razvrstitev, dostop, predstavitev, oceno razmerja med tveganjem in koristjo, elektronsko izmenjavo in sporočanje podatkov o farmakovigilanci in zdravilih uporabljajo naslednjo terminologijo:

(a) Medicinski slovar za regulativne dejavnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), kot ga je razvila mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za registracijo farmacevtskih izdelkov za uporabo v humani medicini (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), multidisciplinarna tema M1;

(b) seznam standardnih izrazov, ki ga je objavila Komisija za Evropsko farmakopejo;

(c) terminologijo iz standarda EN ISO 11615:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – elementi in zgradba podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij o medicinskih izdelkih (ISO/FDIS 11615:2012);

(d) terminologijo iz standarda EN ISO 11616:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – elementi in zgradba podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij o farmacevtskih izdelkih (ISO/FDIS 11616:2012);

(e) terminologijo iz standarda EN ISO 11238:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – elementi in zgradba podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij o substancah (ISO/FDIS 11238:2012);

(f) terminologijo iz standarda EN ISO 11239:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – elementi in zgradba za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij na obrazcih o farmacevtskih odmerkih, predstavitvenih enot, administrativnih poti in pakiranja (ISO/FDIS 11239:2012);

(g) terminologijo iz standarda EN ISO 11240:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – elementi in zgradba podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo merilnih enot (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Države članice, pristojni nacionalni organi ali imetniki dovoljenj za promet od mednarodne konference o usklajevanju tehničnih zahtev za registracijo farmacevtskih izdelkov za uporabo v humani medicini, Komisije za Evropsko farmakopejo, Evropskega odbora za standardizacijo ali Mednarodne organizacije za standardizacijo zahtevajo, da k terminologiji iz odstavka 1 po potrebi dodajo nov termin. V takem primeru ustrezno obvestijo Agencijo.

3. Države članice, imetniki dovoljenj za promet in Agencija sistematično ali z rednim naključnim ocenjevanjem spremljajo uporabo terminologije iz odstavka 1.

Člen 26

Uporaba mednarodno dogovorjenih oblik in standardov

1. Pristojni nacionalni organi, imetniki dovoljenj za promet in Agencija za opis, dostop, predstavitev, oceno razmerja med tveganjem in koristjo, elektronsko izmenjavo in sporočanje podatkov o farmakovigilanci in zdravilu uporabljajo naslednje oblike in standarde:

(a) razširjeno sporočilo poročila o zdravilu v Eudravigilance (Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message, XEVPRM), ki je oblika elektronske predložitve informacij o zdravilih za uporabo v humani medicini, odobrenih v Uniji v skladu z drugim pododstavkom člena 57(2) Uredbe (ES) št. 726/2004, kot ga je objavila Agencija;

(b) ICH E2B(R2), „vzdrževanje smernice ICH o upravljanju kliničnih podatkov o varnosti: elementi podatkov za sporočanje poročil o neželenih učinkih zdravil“;

(c) standard ICH M2, „specifikacija sporočila za elektronsko sporočanje poročil o neželenih učinkih zdravil“.

2. Za namene odstavka 1 lahko pristojni nacionalni organi, imetniki dovoljenj za promet in Agencija uporabljajo tudi naslednje oblike in standarde:

(a) standard EN ISO 27953-2:2011, zdravstvena informatika – farmakovigilanca – varnostno poročilo za posamezni primer – del 2: Zahteve za farmacevtsko poročanje za varnostno poročilo za posamezni primer pri uporabi humanih zdravil (ISO 27953-2:2011);

(b) standard EN ISO 11615:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – „elementi in zgradba podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij o medicinskih izdelkih“ (ISO/FDIS 11615:2012);

(c) standard EN ISO 11616:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – „elementi in zgradba podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij o farmacevtskih izdelkih“ (ISO/FDIS 11616:2012);

(d) standard EN ISO 11238:2012, zdravstvena informatika – identifikacija zdravil – „elementi in zgradba podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij o substancah“ (ISO/FDIS 11238:2012);

(e) standard EN ISO 11239:2012, zdravstvena informatika, identifikacija zdravil – „elementi in zgradbe podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo predpisanih informacij na obrazcih o farmacevtskih odmerkih, predstavitvenih enot, administrativnih poti in pakiranja“ (ISO/FDIS 11239:2012);

(f) standard EN ISO 11240:2012, zdravstvena informatika – identifikacija medicinskih izdelkov – „elementi in zgradbe podatkov za enotno identifikacijo in izmenjavo merilnih enot“ (ISO/FDIS 11240:2012).

POGLAVJE V

Sporočanje poročil o domnevnih neželenih učinkih

Člen 27

Poročila o neželenih učinkih zdravil

Poročila o neželenih učinkih zdravil se uporabljajo za sporočanje domnevnih neželenih učinkov zdravila, ki se pojavijo pri posameznem bolniku ob določenem času, v podatkovno zbirko Eudravigilance.

Člen 28

Vsebina poročila o neželenih učinkih zdravila

1. Države članice in imetniki dovoljenj za promet zagotovijo, da so poročila o neželenih učinkih zdravila kar najbolj popolna in da se posodobitve navedenih poročil natančno in zanesljivo sporočajo v podatkovno zbirko Eudravigilance.

V primeru hitrega poročanja poročilo o neželenem učinku zdravila vsebuje vsaj določljivega poročevalca, določljivega bolnika, en domnevni neželeni učinek in zadevna zdravila.

2. Države članice in imetniki dovoljenj za promet evidentirajo potrebne podatke za pridobitev nadaljnjih informacij o neželenem učinku zdravila. Nadaljnja poročila morajo biti ustrezno dokumentirana.

3. Države članice in imetniki dovoljenj za promet za sporočanje domnevnih neželenih učinkov za vsako poročilo zagotovijo vse razpoložljive informacije, vključno z:

(a) administrativnimi podatki: vrsta poročila, datum in svetovna edinstvena identifikacijska številka primera ter edinstvena identifikacija pošiljatelja in vrsta pošiljatelja; natančen datum, ko je bilo poročilo prvič prejeto od vira, in natančen datum prejema zadnje informacije; druge načine identifikacije primera in njihove vire ter po potrebi sklice na dodatne razpoložljive dokumente, ki jih ima pošiljatelj poročila o neželenem učinku zdravila;

(b) sklicem na literaturo v skladu z „vancouvrskim slogom“, ki ga je razvila Mednarodna organizacija urednikov medicinskih revij (International Committee of Medical Journal Editors ([1])) za neželene učinke, o katerih se je poročalo v mednarodni literaturi, vključno z obsežnim povzetkom članka v angleščini;

(c) vrsto študije, imenom študije in sponzorjevo številko študije ali registracijsko številko študije za poročila iz študij, ki niso zajete v Direktivi 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta; z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ([2]);

(d) informacijo o primarnih virih: informacije o identifikaciji poročevalca, vključno z državo članico prebivališča in poklicnimi kvalifikacijami;

(e) informacijo za identifikacijo bolnika (in starša v primeru poročila o staršu in otroku), vključno s starostjo v času prvega neželenega učinka, starostno skupino, obdobjem nosečnosti, v katerem je bil učinek/dogodek opažen pri zarodku, maso, velikostjo ali spolom, datumom zadnje menstruacije in/ali obdobjem nosečnosti v času izpostavljenosti;

(f) ustreznimi podatki o preteklem zdravljenju in drugih trenutnih boleznih;

(g) imenom, kot je opredeljeno v členu 1(20) Direktive 2001/83/ES, zdravila, za katerega obstaja sum, da je povezano s pojavom neželenega učinka, vključno z medsebojno delujočimi zdravili ali, kadar ime ni znano, zdravilnimi učinkovinami in katerimi koli drugimi značilnostmi, ki omogočajo identifikacijo zdravil, vključno z imenom imetnika dovoljenja za promet, številko dovoljenja za promet, državo dovoljenja za promet, farmacevtsko obliko in načinom vnosa (prek starša), terapevtskimi indikacijami za uporabo, odmerkom, datumom začetka in konca odmerjanja, ukrepi glede zdravila, učinki prenehanja jemanja in ponovnega začetka jemanja zadevnega zdravila;

(h) za biološka zdravila številkami serij;

(i) hkrati predpisanimi zdravili, opredeljenimi v skladu s točko (g), za katere se ne domneva, da so povezana s pojavom neželenega učinka, in preteklim zdravljenjem bolnika (in starša), kadar je primerno;

(j) informacijami o domnevnih neželenih učinkih: datumom začetka in konca domnevnih neželenih učinkov ali njihovega trajanja, resnostjo, posledicami domnevnih neželenih učinkov v času zadnjega opazovanja, časovnim intervalom med dajanjem zdravila, ki bi lahko povzročilo neželeni učinek, in začetkom neželenega učinka, izvirnimi besedami ali besednimi zvezami poročevalca za opis učinkov ter državo članico ali tretjo državo, kjer se je pojavil domnevni neželeni učinek;

(k) rezultati testov in postopkov, pomembnih za preiskavo bolnika;

(l) v primeru smrti bolnika datumom in sporočenim vzrokom smrti, vključno z razlogi, določenimi z obdukcijo;

(m) opisom poteka primera, kadar je mogoče, z vsemi potrebnimi informacijami za posamezne primere, razen za neželene učinke, ki niso resni;

(n) razlogi za razveljavitev ali spremembo poročila o neželenem učinku zdravila.

([1]) Mednarodna organizacija urednikov medicinskih revij (International Committee of Medical Journal Editors). Enotne zahteve za rokopise, predložene biomedicinskim revijam (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). N Engl J Med 1997; 336:309–15.

([2]) UL L 121, 1.5.2001, str. 34.

Za namene točke (b) in na zahtevo Agencije imetnik dovoljenja za promet, ki je predložil prvo poročilo, ob upoštevanju avtorskih pravic pošlje kopijo ustreznega članka in angleški prevod celotnega navedenega članka.

Za namene točke (h) se uporablja postopek nadaljnjega spremljanja za pridobitev številke serije, kadar ta ni navedena v prvem poročilu.

Za namene točke (m) se informacije predstavijo v logičnem časovnem zaporedju, kronološko glede na bolnikove izkušnje, vključno s kliničnim postopkom, terapevtskimi ukrepi ter pridobljenimi rezultati in nadaljnjimi informacijami; v opisu poteku primera se povzamejo tudi vse pomembne ugotovitve obdukcije ali informacije, ugotovljene po smrti.

4. Kadar se o domnevnih neželenih učinkih poroča v besedilnih opisih v uradnem jeziku Unije, ki ni angleški, imetnik dovoljenja za promet zagotovi dobesedno izvirno besedilo in njegov povzetek v angleškem jeziku.

Države članice lahko opis poteka neželenega učinka primera sporočijo v svojih uradnih jezikih. Na zahtevo Agencije ali drugih držav članic je treba za oceno potencialnih signalov za navedena poročila zagotoviti prevode poročil.

Za poročanje o domnevnih neželenih učinkih, ki ne izvirajo iz Unije, se uporablja angleški jezik.

Člen 29

Oblika elektronskega sporočanja domnevnih neželenih učinkov

Države članice in imetniki dovoljenj za promet za elektronsko sporočanje domnevnih neželenih učinkov uporabljajo oblike iz člena 26 in terminologijo iz člena 25.

POGLAVJE VI

Načrti za obvladovanje tveganj

Člen 30

Vsebina načrta za obvladovanje tveganj

1. Načrt za obvladovanje tveganj, ki ga pripravi imetnik dovoljenja za promet, vsebuje:

(a) identifikacijo ali opredelitev varnostnega profila zadevnega zdravila;

(b) navedbo, kako je mogoče nadalje opredeliti varnostni profil zadevnih zdravil;

(c) dokumentiranje ukrepov za preprečevanje ali zmanjševanje tveganj, povezanih z zdravilom, vključno z oceno učinkovitosti navedenih posegov;

(d) dokumentiranje obveznosti po pridobitvi dovoljenja za promet, ki so bile uvedene kot pogoj dovoljenja za promet.

2. Zdravila istega imetnika dovoljenja za promet, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, se lahko vključijo, če je primerno, v isti načrt za obvladovanje tveganj.

3. Kadar se načrt za obvladovanje tveganj nanaša na študije po pridobitvi dovoljenja za promet, je v njem navedeno, ali je bil imetnik dovoljenja za promet pobudnik študije oziroma z njo upravlja ali jo financira prostovoljno ali v skladu z obveznostmi, ki so mu jih naložili pristojni nacionalni organi, Agencija ali Komisija. Vse obveznosti po pridobitvi dovoljenja za promet se skupaj s časovnim okvirom navedejo v povzetku načrta za obvladovanje tveganj.

Člen 31

Povzetek načrta za obvladovanje tveganj

1. Povzetek načrta za obvladovanje tveganj, javno objavljen v skladu s točko (c) člena 106 Direktive 2001/83/ES in členom 26(1)(c) Uredbe (ES) št. 726/2004, vključuje ključne elemente načrta za obvladovanje tveganj s posebnim poudarkom na ukrepih za zmanjševanje tveganj in, ob upoštevanju varnostnih specifikacij zadevnega zdravila, pomembne informacije o možnih in opredeljenih tveganjih ter manjkajoče informacije.

2. Kadar načrt za obvladovanje tveganj zadeva več kot eno zdravilo, se za vsako pripravi ločen povzetek načrta za obvladovanje tveganj.

Člen 32

Posodobitve načrta za obvladovanje tveganj

1. Kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom posodobi načrt za obvladovanje tveganj, posodobljen načrt predloži pristojnim nacionalnim organom in Agenciji, kot je primerno. Imetnik dovoljenja za promet lahko po pridobitvi soglasja pristojnih nacionalnih organov ali Agencije, kot je primerno, predloži samo posodobljene module. Imetnik dovoljenja za promet pristojnim organom ali Agenciji po potrebi predloži posodobljen povzetek načrta za obvladovanje tveganj.

2. Vsaka predložitev načrta za obvladovanje tveganj ima svojo številko različice in je označena z datumom.

Člen 33

Oblika načrta za obvladovanje tveganj

Načrti za obvladovanje tveganj so v obliki iz Priloge I.

POGLAVJE VII

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila

Člen 34

Vsebina redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila

1. Redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila temelji na razpoložljivih podatkih s poudarkom na novih informacijah, ki so se pojavile po zaključenem obdobju zbiranja podatkov za zadnje redno posodobljeno poročilo.

2. Redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila daje natančno oceno populacije, izpostavljene zdravilu, vključno s podatki, ki se nanašajo na obseg prodaje in število predpisanih receptov. Tej oceni izpostavljenosti se priloži kakovostna in količinska analiza dejanske rabe, ki po potrebi kaže, kako se lahko dejanska raba razlikuje od navedene, ki temelji na vseh podatkih, ki so na voljo imetniku dovoljenja za promet, vključno z rezultati opazovalnih študij ali študij o uporabi zdravila.

3. Redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila vsebuje rezultate ocene učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganj, pomembnih za oceno razmerja med tveganjem in koristjo.

4. Imetniki dovoljenj za promet niso obvezani k vključevanju sistematičnih področnih seznamov posameznih poročil o neželenih učinkih, vključno z opisom poteka neželenega učinka, v redno posodobljeno poročilo o varnosti. Vendar opis posameznega primera predložijo v ustreznem delu ocene tveganja v redno posodobljenem poročilu o varnosti zdravila, kjer je to ključnega pomena za znanstveno analizo signala ali varnostnega vprašanja v ustreznem delu ocene tveganja.

5. Na podlagi ocene zbranih varnostnih podatkov in analize razmerja med tveganjem in koristjo imetnik dovoljenja za promet predlaga potrebne spremembe in/ali ukrepe glede redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila, vključno s posledicami za odobreni povzetek značilnosti za zdravila, za katera so bila predložena redno posodobljena poročila o varnosti.

6. Če na seznamu referenčnih datumov Unije in pogostosti predložitve iz člena 107c Direktive 2001/83/ES ali v soglasju s pristojnimi nacionalnimi organi ali Agencijo, kot je primerno, ni določeno drugače, se enotno redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila pripravi za vsa zdravila, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino in so odobrena enemu imetniku dovoljenja za promet. Redno posodobljeno poročilo o varnosti zajema vse indikacije, načine vnosa, farmacevtske oblike in režime odmerjanja, ne glede na to, ali so zdravila odobrena pod različnimi imeni in z različnimi postopki. Kadar je ustrezno, se podatki o posebni indikaciji, farmacevtski obliki, načinu vnosa ali režimu odmerjanja navedejo v posebnem razdelku redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila, vsa varnostna vprašanja pa se ustrezno obravnavajo.

7. Če na seznamu referenčnih datumov in pogostosti predložitev Unije iz člena 107c Direktive 2001/83/ES ni drugače navedeno, imetnik dovoljenja za promet v primeru, da je učinkovina, ki je predmet redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila, odobrena tudi kot sestavina zdravila z določeno kombinacijo, predloži ločeno redno posodobljeno poročilo o varnosti za kombinacijo zdravilnih učinkovin, odobrenih istemu imetniku dovoljenja za promet, z navzkrižnimi sklici na redno posodobljena poročila o varnosti za eno samo učinkovino, ali kombinacijo podatkov v enem od redno posodobljenih poročil o varnosti za eno samo učinkovino.

Člen 35

Oblika redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila

1. Elektronska redno posodobljena poročila o varnosti zdravila se predložijo v obliki, navedeni v Prilogi II.

2. Agencija lahko objavi predloge za module iz Priloge II.

POGLAVJE VIII

Študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Člen 36

Področje uporabe

1. To poglavje se uporablja za neintervencijske študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, katerih pobudnik je imetnik dovoljenja za promet oziroma jih ta ureja ali financira v skladu z obveznostmi, ki so mu jih naložili pristojni nacionalni organi, Agencija ali Komisija v skladu s členoma 21a in 22a Direktive 2001/83/ES ter členoma 10 in 10a Uredbe (ES) št. 726/2004.

2. Imetnik dovoljenja za promet predloži protokol študije, izvleček končnega poročila o študiji in končno poročilo o študiji v skladu s členoma 107n in 107p Direktive 2001/83/ES v angleškem jeziku, razen za študije, opravljene v samo eni državi članici, ki zahteva študijo v skladu s členom 22a Direktive 2001/83/ES. Za slednje študije imetnik dovoljenja za promet zagotovi tudi angleški prevod naslova in izvlečka protokola študije ter angleški prevod izvlečka končnega poročila o študiji.

3. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da se vse informacije iz študije obdelujejo in shranjujejo tako, da omogočajo točno poročanje, razlago in preverjanje informacij ter zagotavljajo zaupnost evidenc sodelujočih v študiji. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da se analitski podatkovni niz in statistični programi, uporabljeni za pridobivanje podatkov, vključenih v končno poročilo o študiji, shranjujejo v elektronski obliki in so na voljo za presoje in nadzore.

4. Agencija lahko objavi ustrezne predloge za protokol, izvleček in končno poročilo o študiji.

Člen 37

Opredelitve

Za namene tega poglavja se uporabljajo naslednje opredelitve:

1. „začetek zbiranja podatkov“ pomeni datum, na katerega so v podatkovnem nizu študije prvič zabeležene informacije o prvem sodelujočem v študiji, v primeru sekundarne uporabe podatkov pa datum, ko se začne zajem podatkov;

2. „konec zbiranja podatkov“ pomeni datum, od katerega je celoten analitski podatkovni niz v celoti na voljo.

Člen 38

Oblika študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Protokoli, izvlečki in končna poročila o neintervencijskih študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet se predložijo v skladu z obliko iz Priloge III.

POGLAVJE IX

Končne določbe

Člen 39

Varstvo podatkov

Ta uredba se uporablja brez poseganja v obveznosti pristojnih nacionalnih organov in imetnikov dovoljenj za promet v zvezi z obdelavo osebnih podatkov na podlagi Direktive 95/46/ES ali obveznosti Agencije v zvezi z obdelavo osebnih podatkov na podlagi Uredbe (ES) št. 45/2001.

Člen 40

Prehodne določbe

1. Obveznost imetnikov dovoljenj za promet, pristojnih nacionalnih organov in Agencije za uporabo terminologije iz točk (c) do (g) člena 25 se uporablja od 1. julija 2016.

2. Člen 26(2) se uporablja od 1. julija 2016.

3. Obveznost imetnika dovoljenja za promet za skladnost z obliko in vsebino iz členov 29 do 38 se uporablja od 10. januarja 2013.

Člen 41

Začetek veljavnosti in uporaba

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporablja se od 10. julija 2012.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 19. junija 2012

Za Komisijo

Predsednik

José Manuel BARROSO

PRILOGA I

Načrti za obvladovanje tveganj

Oblika načrta za obvladovanje tveganj

Načrt za obvladovanje tveganj obsega naslednje module:

Del I: Pregled zdravil

Del II: Varnostna specifikacija

- Modul SI: Epidemiologija indikacij in ciljne populacije
- Modul SII: Neklinični del varnostne specifikacije
- Modul SIII: Sodelujoči v kliničnih preskušanjih
- Modul SIV: Populacije, izvzete iz kliničnih preskušanj
- Modul SV: Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet
- Modul SVI: Dodatne zahteve EU za varnostno specifikacijo
- Modul SVII: Opredeljena in možna tveganja
- Modul SVIII: Povzetek varnostnih vprašanj

Del III: Načrt farmakovigilance (vključno s študijami o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet)

Del IV: Načrti za študije o učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Del V: Ukrepi za zmanjšanje tveganj (vključno z oceno učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganj)

Del VI: Povzetek načrta za obvladovanje tveganj

Del VII: Priloge

PRILOGA II

Oblika elektronskih redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila

Redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila obsega naslednje module:

Del I Naslovnica s podpisom

Del II Povzetek

Del III Kazalo

1. Uvod
2. Mednarodni status dovoljenja za promet
3. Ukrepi, sprejeti iz varnostnih razlogov v obdobju poročanja
4. Spremembe referenčnih varnostnih informacij
5. Ocenjena izpostavljenost in vzorci uporabe
   - 5.1 Skupna izpostavljenost zdravilu v kliničnih preskušanjih
   - 5.2 Skupna in intervalna izpostavljenost zdravilu iz obdobja trženja
6. Podatki v preglednih tabelah
   - 6.1 Referenčne informacije
   - 6.2 Pregledne tabele vseh resnih neželenih dogodkov iz kliničnih preskušanj
   - 6.3 Skupne in intervalne pregledne tabele iz virov podatkov po začetku trženja
7. Povzetki pomembnih ugotovitev iz kliničnih preskušanj v obdobju poročanja
   - 7.1 Končana klinična preskušanja
   - 7.2 Potekajoča klinična preskušanja
   - 7.3 Dolgoročno sledenje
   - 7.4 Druga terapevtska uporaba zdravila
   - 7.5 Novi varnostni podatki, povezani z zdravili z določeno kombinacijo
8. Ugotovitve iz neintervencijskih študij
9. Informacije iz drugih kliničnih preskušanj in virov
10. Neklinični podatki
11. Literatura
12. Druga redna poročila
13. Neučinkovitost v kontroliranih kliničnih preskušanjih
14. Najnovejše informacije

15. Pregled signalov: novi, potekajoči ali zaključeni

16. Ocena signalov in tveganj

    16.1 Povzetek varnostnih vprašanj

    16.2 Ocena signalov

    16.3 Ocena tveganj in nove informacije

    16.4 Opis tveganj

    16.5 Učinkovitost zmanjšanja tveganj (če se uporablja)

17. Ocena koristi

    17.1 Pomembne osnovne informacije o učinkovitosti in uspešnosti

    17.2 Na novo ugotovljene informacije o učinkovitosti in uspešnosti

    17.3 Opis koristi

18. Celostna analiza razmerja med tveganjem in koristjo za odobrene indikacije

    18.1 Okvir razmerja med tveganjem in koristjo – zdravstvena potreba in pomembne alternative

    18.2 Ocena analize razmerja med tveganjem in koristjo

19. Sklepi in ukrepi

20. Priloge k redno posodobljenemu poročilu o varnosti zdravila

PRILOGA III

Protokoli, izvlečki in končna poročila o študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

1. *Oblika protokola študije*

1. Naslov: informativen naslov s splošnim terminom za oznako zasnove študije in zadevnega zdravila, učinkovine ali razreda učinkovine ter podnaslov z oznako različice in datumom zadnje različice.

2. Imetnik dovoljenja za promet.

3. Odgovorne strani, vključno s seznamom vseh sodelujočih ustanov in drugih pomembnih krajev opravljanja študij.

4. Izvleček: samostojni povzetek protokola študije, vključno z naslednjimi podpoglavji:

   (a) naslov s podnaslovi, vključno z različico in datumom protokola ter imenom glavnega avtorja in organizacije, ki ji pripada;

   (b) utemeljitev in ozadje;

   (c) vprašanje in cilji raziskave;

   (d) zasnova študije;

   (e) populacija;

   (f) spremenljivke;

   (g) viri podatkov;

   (h) velikost študije;

   (i) analiza podatkov;

   (j) ključne točke.

5. Spremembe in posodobitve: vse večje spremembe in posodobitve protokola študije po začetku zbiranja podatkov, vključno z utemeljitvijo za spremembo ali posodobitev, datumom spremembe in sklicem na poglavje protokola, ki je bil spremenjen.

6. Ključne točke: tabela z načrtovanimi datumi za naslednje ključne točke:

   (a) začetek zbiranja podatkov;

   (b) konec zbiranja podatkov;

   (c) poročila o napredku študije iz člena 107m(5) Direktive 2001/83/ES;

   (d) vmesna poročila o rezultatih študije, če je potrebno;

   (e) končno poročilo o rezultatih študije.

7. Utemeljitev in ozadje: opis ogrožanja varnosti, varnostnega profila ali ukrepov za obvladovanje tveganja, zaradi katerih je bila študija naložena kot obveznost za pridobitev dovoljenja za promet.

8. Vprašanje in cilji raziskave v skladu s sklepom pristojnega nacionalnega organa, ki je študijo naložil kot obveznost.

9. Raziskovalne metode: opis raziskovalnih metod, vključno z naslednjimi podatki:

   (a) zasnova študije;

   (b) študijsko okolje: populacija, zajeta v študiji, opredeljena s številom oseb, krajem, časovnim obdobjem in merili izbora, vključno z utemeljitvijo za morebitna merila vključitve in izključitve. Če se vzorec odvzame iz izvorne populacije, se opišejo izvorna populacija in metode vzorčenja. Kadar je študija zasnovana kot sistematični pregled ali metaanaliza, se pojasnijo merila za izbor in izbiro študij;

   (c) spremenljivke;

(d) viri podatkov: strategije in viri podatkov za določanje izpostavljenosti, rezultatov in vseh drugih spremenljivk, pomembnih za cilje študije. Kadar se za študijo uporablja obstoječi vir podatkov, kot so elektronske kartoteke, se poroča o vseh informacijah o veljavnosti evidentiranja in šifriranja podatkov. V primeru sistematičnega pregleda ali metaanalize raziskovalci opišejo iskalno strategijo in proces ter vse metode za potrditev podatkov;

(e) velikost študije: vsaka predvidena velikost študije, natančnost, pomembna za študijske ocene, in vsi izračuni velikosti študije za zaznavanje vnaprej opredeljenega tveganja z vnaprej opredeljeno močjo razlage;

(f) upravljanje s podatki;

(g) analiza podatkov;

(h) nadzor kakovosti;

(i) omejitve raziskovalnih metod.

10. Varovanje sodelujočih oseb: zagotavljanje skladnosti z nacionalnimi zahtevami in zahtevami Unije po zagotavljanju dobrega počutja in pravic udeležencev v neintervencijskih študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

11. Upravljanje neželenih dogodkov/učinkov in drugih medicinsko pomembnih dogodkov ter poročanje o njih med opravljanjem študije.

12. Načrti za razširjanje in sporočanje rezultatov študije.

13. Reference.

2. *Oblika izvlečka končnega poročila o študiji*

1. Naslov s podnaslovi, vključno z datumom izvlečka ter imenom glavnega avtorja in organizacije, ki ji pripada

2. Ključne besede (največ pet ključnih besed, ki označujejo glavne značilnosti študije)

3. Utemeljitev in ozadje

4. Vprašanje in cilji raziskave

5. Zasnova študije

6. Študijsko okolje

7. Sodelujoči in velikost študije, vključno s sodelujočimi, ki so odstopili

8. Spremenljivke in viri podatkov

9. Rezultati

10. Razprava (vključno z oceno učinka rezultatov študije o razmerju med tveganjem in koristjo zdravila, kadar je potrebna)

11. Imetnik dovoljenja za promet

12. Imena glavnih preiskovalcev in organizacije, ki jim pripadajo

3. *Oblika končnega poročila o študiji*

1. Naslov: naslov, ki vključuje splošni termin za oznako zasnove študije; podnaslovi z datumom končnega poročila in imenom glavnega avtorja in organizacije, ki ji pripada.

2. Izvleček: samostojni povzetek iz poglavja 2 te priloge.

3. Imetnik dovoljenja za promet: ime in naslov imetnika dovoljenja za promet.

4. Preiskovalci: imena, nazivi, diplome, naslovi in organizacije glavnega preiskovalca in vseh sopreiskovalcev ter seznam vseh sodelujočih primarnih ustanov in drugih pomembnih krajev opravljanja študij.

5. Ključne točke: datumi za naslednje ključne točke:

(a) začetek zbiranja podatkov (načrtovani in dejanski datumi);

(b) konec zbiranja podatkov (načrtovani in dejanski datumi);

(c) poročila o napredku študije;

(d) vmesna poročila o rezultatih študije, če je potrebno;

(e) končno poročilo o rezultatih študije (načrtovani in dejanski datumi);

(f) vse druge pomembne ključne točke, ki se nanašajo na študijo, vključno z datumom registracije študije v elektronskem registru študij.

6. Utemeljitev in ozadje: opis varnostnih vprašanj, zaradi katerih se je študija začela, ter kritični pregled pomembnih objavljenih in neobjavljenih podatkov, s katerimi se ocenjujejo povezane informacije, ter vrzeli v znanju, ki naj bi jih študija zapolnila.

7. Vprašanje in cilji raziskave.

8. Spremembe in posodobitve protokola: seznam vseh pomembnih sprememb in posodobitev prvotnega protokola študije po začetku zbiranja podatkov, vključno z utemeljitvijo vsake spremembe ali posodobitve.

9. Raziskovalne metode

9.1 Zasnova študije: ključni elementi zasnove študije in utemeljitev njihove izbire.

9.2 Okolje: študijsko okolje, lokacije in pomembni datumi za študijo, vključno z obdobji izbora, sledenja in zbiranja podatkov. V primeru sistematičnega pregleda ali metaanalize značilnosti študije, ki se uporabljajo kot merila za izbor, z utemeljitvijo.

9.3 Sodelujoči: katera koli izvorna populacija in merila za izbor sodelujočih v študiji. Navedejo se viri in metode za izbor sodelujočih, vključno z metodami za potrditev primera, kadar je ustrezno, ter številom sodelujočih, ki so odstopili, in njihovimi razlogi za odstop.

9.4 Spremenljivke: vsi rezultati, izpostavljenost, napovedovalnimi kazalniki, morebitni moteči dejavniki in dejavniki spreminjanja učinkov, vključno z operativnimi opredelitvami. Če je primerno, se zagotovijo diagnostična merila.

9.5 Viri podatkov in merjenje: viri podatkov in podrobnosti o metodah ocene in merjenja za vsako pregledovano spremenljivko. Kadar se za študijo uporablja obstoječi vir podatkov, kot so elektronske kartoteke, se poroča o vseh informacijah o veljavnosti evidentiranja in šifriranja podatkov. Opis vseh virov informacij, iskalne strategije, metod za izbor študij, metod za ekstrakcijo podatkov in vseh procesov za pridobivanje ali potrjevanje podatkov raziskovalcev v primeru sistematičnega pregleda ali metaanalize.

9.6 Pristranskost

9.7 Velikost študije: velikost študije, utemeljitev za vsak izračun velikosti študije in vsako metodo za doseganje načrtovane velikosti študije.

9.8 Pretvorba podatkov: pretvorbe, izračuni ali operacije s podatki, vključno s tem, kako so bili količinski podatki obravnavani v analizah, katere skupine so bile izbrane in zakaj.

9.9 Statistične metode: opis naslednjih elementov:

(a) glavnih povzetih meril;

(b) vseh statističnih metod, ki se uporabljajo za študijo;

(c) vseh metod, ki se uporabljajo za podskupine in interakcije;

(d) kako se obravnavajo manjkajoči podatki;

(e) vseh analiz občutljivosti;

(f) vseh sprememb načrta analize podatkov, vključenih v protokol študije, z utemeljitvijo spremembe.

9.10 Nadzor kakovosti: mehanizmi za zagotavljanje kakovosti in celovitosti podatkov.

10. Rezultati: obsegajo naslednja podpoglavja:

10.1 Udeleženci: število sodelujočih na vsaki stopnji študije. Število pregledanih študij, katerih primernost je bila ocenjena in ki so bile vključene v pregled z razlogi za izključitev na posameznih stopnjah v primeru sistematičnega pregleda ali metaanalize.

10.2 Opisni podatki: značilnosti sodelujočih v študiji, informacije o izpostavljenosti in morebitnih motečih dejavnikih ter število udeležencev z manjkajočimi podatki. Značilnosti vsake študije, iz katere so bili ekstrahirani podatki v primeru sistematičnega pregleda ali metaanalize.

10.3 Podatki o ugotovitvah: število sodelujočih v študijah po kategorijah glavnih ugotovitev.

10.4 Glavni rezultati: neprilagojene ocene in, če je primerno, ocene, prilagojene z motečimi dejavniki ter njihova točnost. Kadar je ustrezno, se ocene relativnega tveganja za smiselno časovno obdobje pretvorijo v absolutno tveganje.

10.5 Druge analize.

10.6 Neželeni dogodki in neželeni učinki.

11. Razprava

11.1 Glavni rezultati: glavni rezultati s sklicem na cilje študije, predhodne raziskave, ki podpirajo ugotovitve končane študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ali ki so v neskladju z njimi, ter, če je ustrezno, vpliv rezultatov na razmerje med tveganjem in koristjo zdravila.

11.2 Omejitve: omejitve študije z upoštevanjem okoliščin, ki bi lahko vplivale na kakovost ali celovitost podatkov, omejitve pristopa študije in metode, ki se uporabljajo za njihovo obravnavo, viri potencialnih pristranskosti in nenatančnosti ter validacija dogodkov. Obravnavata se smer in jakost morebitnih pristranskosti.

11.3 Razlaga: razlaga rezultatov ob upoštevanju ciljev, omejitev, množice analiz, rezultatov podobnih študij in drugih pomembnih dokazov.

11.4 Možnost posploševanja.

12. Reference.