32012R0520

20.6.2012. SLUŽBENI LIST EUROPSKE UNIJE L 159/5

PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) br. 520/2012

od 19. lipnja 2012.

o provedbi farmakovigilancijskih aktivnosti predviđenih Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća i Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove ([1]), a posebno njezin članak 87.a,

uzimajući u obzir Direktivu 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ([2]), a posebno njezin članak 108.,

budući da:

(1) Uredba (EU) br. 1235/2010 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2010. o izmjeni, u pogledu farmakovigilancije lijekova za humanu primjenu, Uredbe (EZ) br. 726/2004 o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za humanu i veterinarsku primjenu i o osnivanju Europske agencije za lijekove, i Uredbe (EZ) br. 1394/2007 o lijekovima za naprednu terapiju ([3]) ojačala je i racionalizirala praćenje sigurnosti lijekova stavljenih u promet u Uniji. Slične odredbe uvedene su Direktivom 2010/84/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2010. o izmjeni, u pogledu farmakovigilancije, Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ([4]) u Direktivu 2001/83/EZ.

(2) Farmakovigilancijske aktivnosti obuhvaćaju cjeloživotno upravljanje lijekovima za humanu primjenu s obzirom na sigurnost.

(3) Uredbom (EU) br. 1235/2010 i Direktivom 2010/84/EU uveden je koncept glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava. S ciljem preciznog održavanja farmakovigilancijskog sustava koji koristi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava treba sadržavati ključne informacije i dokumente koji obuhvaćaju sve aspekte farmakovigilancijskih aktivnosti, uključujući informacije o zadaćama dodijeljenim podugovarateljima. Treba doprinijeti odgovarajućem planiranju i revizijama koje provodi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet te nadzoru nad farmakovigilancijskim aktivnostima koje provodi kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju. Istodobno treba omogućiti državnim nadležnim tijelima provjeru sukladnosti vezano uz sve aspekte sustava.

(4) Informacije sadržane u glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava treba održavati kako bi odrazile sve učinjene izmjene i osigurale laku dostupnost i raspoloživost državnim nadležnim tijelima u svrhu inspekcijskih pregleda.

(5) Sustavi kvalitete trebaju činiti sastavni dio farmakovigilancijskog sustava. Minimalni zahtjevi sustava kvalitete u pogledu provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti trebaju osigurati nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, državnim nadležnim tijelima i Europskoj agenciji za lijekove (dalje u tekstu „Agencija”) uspostavu primjerenog i učinkovitog sustava kvalitete, koji pruža učinkovito praćenje sukladnosti te točnu i primjerenu dokumentaciju o svim poduzetim mjerama. Trebaju također osigurati da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, državna nadležna tijela i Agencija imaju na raspolaganju dovoljno stručno, primjereno kvalificirano i osposobljeno osoblje.

(6) Pridržavanje dobro definiranog sustava kvalitete treba osigurati da se sve farmakovigilancijske aktivnosti provode na način tako da se postignu željeni rezultati ili ciljevi kvalitete s ciljem ispunjenja farmakovigilancijskih zadataka.

(7) Kao dio njihovog sustava kvalitete, državna nadležna tijela i Agencija trebaju uspostaviti kontaktne točke kako bi olakšali interakciju između državnih nadležnih tijela, Agencije, Komisije, nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i osoba koje izvješćuju o informacijama o riziku lijekova, kako je navedeno u drugom podstavku članka 101. stavka 1. Direktive 2001/83/EZ.

(8) Ako nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, državna nadležna tijela i Agencija koriste pokazatelje uspješnosti za praćenje dobre provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti, ovi se pokazatelji trebaju dokumentirati.

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

(9) Farmakovigilancijske aktivnosti sve se više oslanjaju na periodičko praćenje velikih baza podataka, poput Eudravigilance baze podataka. Budući da se očekuje da Eudravigilance baza podataka bude glavni izvor informacija o farmakovigilanciji, treba također voditi računa o informacijama o farmakovigilanciji koje dolaze iz drugih izvora.

(10) Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, državna nadležna tijela i Agencija trebaju stalno pratiti podatke u Eudravigilance bazi podataka radi utvrđivanja postojanja novih rizika ili promjene rizika i utjecaja tih rizika na odnos rizika i koristi lijeka. Trebaju potvrditi i odobriti signale, prema potrebi, na temelju ispitivanja sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju, prikupljenih podataka iz aktivnih sustava nadzora ili studija, informacija iz literature ili drugih izvora podataka. Nužno je stoga utvrditi zajedničke zahtjeve za otkrivanje signala, razjasniti odgovarajuće uloge praćenja nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, državnih nadležnih tijela i Agencije, razjasniti načine potvrđivanja i odobravanja signala prema potrebi i utvrđivanja postupka upravljanja signalima.

(11) Otkrivanje signala u pravilu treba slijediti priznatu metodologiju. Međutim, metodologija se može razlikovati ovisno o vrsti lijeka koji se namjerava obuhvatiti.

(12) Primjena međunarodno usuglašene terminologije, oblika i normi trebala bi olakšati interoperabilnost sustava koji se koriste prilikom provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti čime se izbjegava udvostručavanje aktivnosti kodiranja vezano uz istu informaciju. Također treba omogućiti lakšu razmjenu informacija između regulatornih tijela na međunarodnoj razini.

(13) S ciljem pojednostavljenja izvješćivanja o sumnjama na nuspojave, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice trebaju prijaviti te nuspojave samo u Eudravigilance bazi podataka. Eudravigilance baza podataka treba biti opremljena tako da odmah proslijedi izvješća o sumnjama na nuspojave zaprimljena od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet državama članicama na čijem je državnom području nuspojava nastala. Nužno je stoga utvrditi zajednički elektronički oblik putem kojeg nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i države članice šalju izvješća o sumnjama na nuspojave u Eudravigilance bazu podataka.

(14) Periodička ažurirana izvješća o neškodljivosti važan su instrument praćenja razvoja sigurnosnog profila lijeka nakon njegovog stavljanja u promet u Uniji, uključujući integriranu (ponovnu) ocjenu odnosa rizika i koristi. S ciljem olakšavanja njihove obrade i ocjenjivanja, treba utvrditi zahtjeve u pogledu zajedničkog oblika i sadržaja.

(15) Planovi upravljanja rizicima zahtijevaju se za sve nove zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sadržavaju detaljan opis sustava upravljanja rizicima koji koristi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. S ciljem olakšavanja izrade planova upravljanja rizicima i njihove ocjene koju provode nadležna tijela, treba utvrditi zahtjeve u pogledu zajedničkog oblika i sadržaja.

(16) Ako nadležna tijela dvoje oko sigurnosti lijeka, trebaju moći nametnuti nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezu provedbe studija o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba dostaviti nacrt protokola prije provedbe tih studija. Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba dostaviti, u odgovarajućoj fazi, sažetak studije i završno izvješće o studiji. Primjereno je osigurati da protokol, sažetak i završno izvješće o studiji slijede zajednički oblik kako bi Odbor za procjenu rizika farmakovigilancije ili nadležna tijela u slučaju studija koje će se provoditi u samo jednoj državi članici koja studiju zahtijeva u skladu s člankom 22.a Direktive 2001/83/EZ, mogli lakše odobriti i nadzirati te studije.

(17) Ova se Uredba primjenjuje ne dovodeći u pitanje Direktivu 95/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 24. listopada 1995. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka [1] i Uredbu (EZ) br. 45/2001 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2000. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka u ustanovama i tijelima Zajednice i o slobodnom kretanju takvih podataka [2]. Temeljno pravo na zaštitu osobnih podataka treba biti u potpunosti i djelotvorno zajamčeno u svim farmakovigilancijskim aktivnostima. Svrha očuvanja javnog zdravlja čini značajno zanimanje javnosti te shodno tome, obrada osobnih podataka treba biti opravdana ako se prepoznatljivi osobni podaci obrađuju samo prema potrebi i samo ako uključene strane procijene takvu nužnost u svakoj fazi farmakovigilancijskog postupka. Državna nadležna tijela i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu prema potrebi primijeniti pseudonomizaciju, zamjenjujući time prepoznatljive osobne podatke pseudonimima.

(18) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za primjenu kod ljudi,

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

DONIJELA JE OVU UREDBU:

POGLAVLJE I.

Glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava

Članak 1.

Struktura glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava

1. Informacije u glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava su točne i odražavaju farmakovigilancijski sustav na snazi.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može, prema potrebi, koristiti zasebne farmakovigilancijske sustave za različite kategorije lijekova. Svaki takav sustav opisuje se u zasebnoj glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava.

Svi lijekovi za koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dobio odobrenje za stavljanje lijeka u promet u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Uredbom (EZ) br. 726/2004 obuhvaćeni su glavnom dokumentacijom farmakovigilancijskog sustava.

Članak 2.

Sadržaj glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava

Glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava sadrži najmanje sve sljedeće elemente:

1. sljedeće informacije koje se odnose na kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju:

   (a) opis odgovornosti koji pokazuje da kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju ima dovoljno ovlasti nad farmakovigilancijskim sustavom s ciljem promicanja, održavanja i poboljšanja usklađenosti sa zadacima i odgovornostima u pogledu farmakovigilancije;

   (b) sažetak životopisa kvalificirane osobe odgovorne za farmakovigilanciju, uključujući dokaz o registraciji u Eudravigilance bazu podataka;

   (c) kontakt podatke kvalificirane osobe odgovorne za farmakovigilanciju;

   (d) detalje o rezervnom postupku koji se primjenjuje u slučaju odsutnosti kvalificirane osobe odgovorne za farmakovigilanciju;

   (e) odgovornosti kontakt osobe za pitanja farmakovigilancije kada je takva osoba imenovana na nacionalnoj razini u skladu s člankom 104. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ, uključujući kontakt detalje;

2. opis organizacijske strukture nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući popis lokacije(-a) gdje se provode sljedeće farmakovigilancijske aktivnosti: prikupljanje sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju, ocjenjivanje, unos slučaja u bazu sigurnosnih podataka, izrada periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti, otkrivanje i analiza signala, upravljanje planom upravljanja rizicima, upravljanje studijom prije i nakon izdavanja odobrenja, te upravljanje promjenama o sigurnosti uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

3. opis lokacije, funkcionalnosti i operativne odgovornosti računalnih sustava i baza podataka za primanje, sakupljanje, bilježenje i izvješćivanje o informacijama o sigurnosti i procjena njihove prikladnosti namjene;

4. opis postupanja s podacima i njihovo bilježenje i postupka koji se koristi za svaku od sljedećih farmakovigilancijskih aktivnosti:

   (a) kontinuirano praćenje odnosa rizika i koristi lijeka(-ova), rezultat toga praćenja i postupak donošenja odluka radi poduzimanja odgovarajućih mjera;

   (b) rad sustava (jednog ili više njih) upravljanja rizicima i praćenja ishoda mjera za smanjivanje rizika;

   (c) prikupljanje, procjena i izvješćivanje o sigurnosnim izvješćima o pojedinačnom slučaju;

   (d) sastavljanje i podnošenje periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti;

   (e) postupci priopćavanja sigurnosnih pitanja i promjene u pogledu sigurnosti sažetka karakteristika proizvoda i uputa o lijeku zdravstvenim stručnjacima i općoj javnosti;

5. opis sustava kvalitete za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti, uključujući sve sljedeće elemente:

   (a) opis upravljanja ljudskim resursima iz članka 10. koji sadrži sljedeće elemente: opis organizacijske strukture za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti upućivanjem na lokaciju evidencije o kvalifikacijama osoblja; sažet opis koncepta izobrazbe, uključujući upućivanje na lokaciju evidencije o izobrazbi; upute o kritičnim postupcima;

   (b) opis sustava upravljanja zapisima iz članka 12., uključujući lokaciju dokumenata koji se koriste za farmakovigilancijske aktivnosti;

   (c) opis sustava praćenja provedbe farmakovigilancijskog sustava i usklađenost s člankom 11.;

6. prema potrebi, opis aktivnosti i/ili usluga koje je podugovorio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s člankom 6. stavkom 1.

Članak 3.

Sadržaj Priloga glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava

Glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava sadrži Prilog sa sljedećim dokumentima:

1. popis lijekova obuhvaćenih glavnom dokumentacijom farmakovigilancijskog sustava, uključujući naziv lijeka, međunarodno nezaštićeno ime (INN) djelatne(-ih) tvari i državu(-e) članicu(-e) gdje je odobrenje važeće;

2. popis pisanih politika i postupaka u svrhu pridržavanja članka 11. stavka 1.;

3. popis podugovaratelja iz članka 6. stavka 2.;

4. popis zadataka koje je dodijelila kvalificirana osoba zadužena za farmakovigilanciju;

5. popis svih planiranih i dovršenih revizija;

6. prema potrebi, popis pokazatelja uspješnosti navedenih u članku 9.;

7. prema potrebi, popis ostale glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava istog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

8. očevidnik s informacijama iz članka 5. stavka 4.

Članak 4.

Održavanje

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ažurira glavnu dokumentaciju farmakovigilancijskog sustava i revidira je, prema potrebi, kako bi se uzelo u obzir stečeno iskustvo, tehnički i znanstveni napredak te izmjene Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004.

2. Glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava i njezin Prilog podložni su kontroli verzije uz navođenje datuma zadnjeg ažuriranja koje je proveo nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

3. Sva odstupanja od farmakovigilancijskih postupaka, njihov utjecaj i njihovo upravljanje dokumentiraju se u glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava do rješenja.

4. Ne dovodeći u pitanje zahtjeve navedene u Uredbi Komisije (EZ) br. 1234/2008 od 24. studenoga 2008. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda [1], nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet odmah obavješćuje Agenciju o svakoj promjeni lokacije glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava ili promjenama u pogledu kontakt detalja i imena kvalificirane osobe odgovorne za farmakovigilanciju. Agencija ažurira Eudravigilance bazu podataka iz članka 24. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i sukladno tome, prema potrebi, europske internetske portale o lijekovima iz članka 26. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Članak 5.

Oblik dokumenata sadržanih u glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava

1. Dokumenti glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava potpuni su i čitljivi. Prema potrebi, mogu se dobiti informacije u obliku grafikona ili dijagrama tijeka. Svi dokumenti su indeksirani i arhivirani kako bi se osiguralo njihovo točno i spremno pretraživanje tijekom razdoblja čuvanja evidencije.

2. Pojedinosti i dokumenti glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava mogu se prezentirati u modulima u skladu sa sustavom detaljno prikazanim u smjernicama o dobrim farmakovigilancijskim praksama.

3. Glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava može se pohraniti u elektroničkom obliku pod uvjetom da medij za pohranjivanje ostane čitljiv tijekom vremena i da se za potrebe revizija i inspekcijskih pregleda može dobiti jasan otisnuti primjerak.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet bilježi u očevidnik iz točke 8. članka 3. svaku izmjenu sadržaja glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava učinjenu unutar posljednjih pet godina, uz izuzetak informacija iz točke 1.(b) do (e) članka 2. i iz članka 3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet navodi u očevidniku datum, osobu odgovoru za izmjenu i, prema potrebi, razlog izmjene.

Članak 6.

Podugovaranje

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet može podugovoriti određene aktivnosti farmakovigilancijskog sustava trećim stranama. Unatoč tome, zadržava punu odgovornost za cjelovitost i točnost glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet sastavlja popis svojih postojećih podugovaratelja između sebe i trećih strana iz stavka 1., navodeći dotični(-e) proizvod(-e) i područje(-a).

Članak 7.

Raspoloživost i lokacija glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava

1. Glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava nalazi se bilo na lokaciji Unije gdje se provode glavne farmakovigilancijske aktivnosti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka

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

u promet ili na lokaciji Unije gdje posluje kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava kvalificiranoj osobi za farmakovigilanciju stalan pristup glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava.

3. Glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava trajno je i odmah raspoloživa za inspekcijski pregled na lokaciji gdje se čuva.

Ako se glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava čuva u elektroničkom obliku u skladu s člankom 5. stavkom 3., dovoljno je za potrebe ovog članka da su podaci pohranjeni u elektroničkom obliku izravno raspoloživi na lokaciji gdje se čuva glavna dokumentacija farmakovigilancijskog sustava.

4. Za potrebe članka 23. stavka 4. Direktive 2001/83/EZ, državno nadležno tijelo može ograničiti svoj zahtjev na određene dijelove ili module glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava, a nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet snosi troškove dostave primjerka glavne dokumentacije farmakovigilancijskog sustava.

5. Državno nadležno tijelo i Agencija mogu zatražiti od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da redovito dostavlja primjerak očevidnika iz točke 8. članka 3.

POGLAVLJE II.

Minimalni zahtjevi sustava kvalitete za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti

Odjeljak 1.

Opće odredbe

Članak 8.

Sustav kvalitete

1. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nacionalna nadležna tijela i Agencija uspostavljaju i primjenjuju sustav kvalitete koji je primjeren i učinkovit za provedbu njihovih farmakovigilancijskih aktivnosti.

2. Sustav kvalitete obuhvaća organizacijsku strukturu, odgovornosti, procedure, postupke i resurse, primjereno upravljanje resursima, upravljanje sukladnosti i upravljanje evidencijom.

3. Sustav kvalitete temelji se na svim sljedećim aktivnostima:

(a) planiranje kvalitete: uspostava struktura i planiranje integriranih i dosljednih postupaka;

(b) pridržavanje kvalitete: provedba zadataka i odgovornosti u skladu sa zahtjevima kvalitete;

(c) kontrola i osiguranje kvalitete: praćenje i procjena učinkovitosti uspostave struktura i postupaka te učinkovitosti provedbe postupaka;

(d) poboljšanja kvalitete: ispravak i poboljšanje struktura i postupaka prema potrebi.

4. Svi elementi, zahtjevi i odredbe doneseni radi sustava kvalitete sustavno se i uredno dokumentiraju u obliku pisanih politika i postupaka, poput planova kvalitete, priručnika o kvaliteti i evidencije o kvaliteti.

5. Sve osobe uključene u procedure i postupke sustava kvalitete koje uspostavljaju državna nadležna tijela i Agencija za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti, odgovorne su za dobro funkcioniranje tih sustava kvalitete i osiguravaju sustavan pristup kvaliteti te provedbi i održavanju sustava kvalitete.

Članak 9.

Pokazatelji uspješnosti

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nacionalna nadležna tijela i Agencija mogu koristiti pokazatelje uspješnosti radi stalnog praćenja dobre provedbe farmakovigilancijskih aktivnosti.

2. Agencija može objaviti popis pokazatelja uspješnosti na temelju preporuke Odbora za procjenu rizika farmakovigilancije.

Odjeljak 2.

Minimalni zahtjevi za sustave kvalitete za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Članak 10.

Upravljanje ljudskim resursima

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ima na raspolaganju dovoljno stručno osoblje odgovarajućih kvalifikacija i izobrazbe za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti.

Za potrebe prvog podstavka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju dobije odgovarajuće teoretsko i praktično znanje za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti. Ako kvalificirana osoba nije završila osnovnu medicinsku izobrazbu u skladu s člankom 24. Direktive 2005/36/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 7. rujna 2005. o priznavanju stručnih kvalifikacija ([1]), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da kvalificiranoj osobi odgovornoj za farmakovigilanciju pomaže osoba s osnovnim liječničkim obrazovanjem. Ova se pomoć uredno dokumentira.

2. Dužnosti upravljačkog i nadzornog osoblja, uključujući kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju utvrđuju se u opisima poslova. Njihovi hijerarhijski odnosi određuju se u organizacijskoj shemi. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u

([1]) SL L 255, 30.9.2005., str. 22.

promet osigurava da kvalificirana osoba odgovorna za farmakovigilanciju ima dovoljno ovlasti da utječe na provedbu sustava kvalitete i farmakovigilancijskih aktivnosti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

3. Svo osoblje uključeno u provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti prolazi početno i stalno osposobljavanje s obzirom na svoju ulogu i odgovornosti. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet izrađuje planove i vodi evidenciju o osposobljavanju radi dokumentiranja, održavanja i razvijanja sposobnosti osoblja te ih stavlja na raspolaganje za potrebe revizije ili inspekcijskog pregleda.

4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet daje odgovarajuće upute o postupcima koji se koriste u hitnim slučajevima, uključujući trajnost poslovanja.

Članak 11.

Upravljanje sukladnosti

1. Posebne procedure i postupci sustava kvalitete provode se kako bi se osiguralo sljedeće:

(a) stalno praćenje farmakovigilancijskih podataka, ispitivanje opcija smanjivanja i sprečavanja rizika te poduzimanje odgovarajućih mjera nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;

(b) znanstvena ocjena nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet svih informacija o riziku lijekova, kako je navedeno u drugom podstavku članka 101. stavka 1. Direktive 2001/83/EZ;

(c) dostava točnih i provjerljivih podataka o ozbiljnim i neozbiljnim nuspojavama u Eudravigilance bazu podataka unutar vremenskog roka predviđenog u prvom, odnosno drugom podstavku članka 107. stavka 3. Direktive 2001/83/EZ;

(d) kvaliteta, integritet i cjelovitost dostavljenih informacija o rizicima lijekova, uključujući postupke s ciljem izbjegavanja dvostrukih podnošenja i potvrđivanja signala u skladu s člankom 21. stavkom 2.;

(e) učinkovita komunikacija između nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te nacionalnih nadležnih tijela i Agencije, uključujući komunikaciju o novim rizicima ili promjenama rizika, glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava, sustavima upravljanja rizicima, mjerama za smanjivanje rizika, periodičkim ažuriranim izvješćima o neškodljivosti, korektivnim i preventivnim radnjama te studijama nakon izdavanja odobrenja;

(f) ažuriranje informacija o proizvodu koje provodi nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u svjetlu znanstvenih saznanja, uključujući procjene i preporuke dostupne javnosti putem europskih internetskih portala o lijekovima, te na temelju stalnog praćenja nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet informacija objavljenih na europskim internetskim portalima o lijekovima;

(g) odgovarajuće priopćavanje nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet bitnih informacija o sigurnosti zdravstvenim stručnjacima i pacijentima.

2. Ako je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet podugovorio neke od svojih farmakovigilancijskih aktivnosti, zadržava odgovornost osiguravanja primjene učinkovitog sustava kvalitete s obzirom na te zadatke.

Članak 12.

Upravljanje evidencijom i čuvanje podataka

1. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet vode evidenciju o svim informacijama vezanim uz farmakovigilanciju i osiguravaju da se s njima postupa i da ih se pohranjuje na način koji omogućava točno izvješćivanje, tumačenje i provjeru tih informacija.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet primjenjuju sustav upravljanja evidencijom za sve dokumente koji se koriste za farmakovigilancijske aktivnosti čime se osigurava pretraživanje tih dokumenata kao i sljedivost mjera poduzetih radi ispitivanja sigurnosnih pitanja, pravovremenosti tih ispitivanja i odluka o sigurnosnim pitanjima, uključujući njihov datum i postupak donošenja odluka.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet uspostavljaju mehanizme koji omogućavaju sljedivost i praćenje izvješća o nuspojavama.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet osiguravaju da se elementi iz članka 2. čuvaju najmanje pet godina nakon što nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet formalno prekine sustav kako je opisano u glavnoj dokumentaciji farmakovigilancijskog sustava.

Podaci i dokumenti o farmakovigilanciji vezani za pojedinačne odobrene lijekove čuvaju se sve dok je lijek odobren te najmanje 10 godina nakon prestanka odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Međutim dokumenti se čuvaju kroz dulje razdoblje ako tako zahtijeva zakonodavstvo Unije ili nacionalno zakonodavstvo.

Članak 13.

Revizija

1. Revizije na temelju rizika sustava kvalitete redovito se provode kako bi se osiguralo da sustav kvalitete udovoljava zahtjevima sustava kvalitete navedenima u člancima 8., 10., 11. i 12. i kako bi se utvrdila njegova učinkovitost. Ove revizije provode pojedinci koji nisu izravno uključeni u ili odgovorni za pitanja i postupke koji su predmet revizije.

2. Korektivna(-e) radnja(-e), uključujući daljnju reviziju nedostataka, poduzimaju se prema potrebi. Izvješće o rezultatima revizije sastavlja se za svaku reviziju i daljnju reviziju. Revizijsko izvješće dostavlja se upravljačkom tijelu odgovornom za pitanja koja su predmet revizije. Datumi i rezultati revizija i daljnjih revizija dokumentiraju se u skladu s drugim podstavkom članka 104. stavka 2. Direktive 2001/83/EZ.

Odjeljak 3.

Minimalni zahtjevi sustava kvalitete za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti nacionalnih nadležnih tijela i Agencije

Članak 14.

Upravljanje ljudskim resursima

1. Nacionalna nadležna tijela i Agencija imaju na raspolaganju dovoljno stručno osoblje odgovarajućih kvalifikacija i izobrazbe za provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti.

Organizacijske strukture i podjela zadataka i odgovornosti su jasne i, u mjeri u kojoj je to nužno, dostupne. Uspostavljaju se kontaktne točke.

2. Svo osoblje uključeno u provedbu farmakovigilancijskih aktivnosti prolazi početno i stalno osposobljavanje. Nacionalna nadležna tijela i Agencija izrađuju planove i vode evidenciju o osposobljavanju radi dokumentiranja, održavanja i razvijanja sposobnosti osoblja te ih stavljaju na raspolaganje za potrebe revizije.

3. Nacionalna nadležna tijela i Agencija daju svojem osoblju odgovarajuće upute o postupcima koji se koriste u hitnim slučajevima, uključujući trajnost poslovanja.

Članak 15.

Upravljanje sukladnosti

1. Nacionalna nadležna tijela i Agencija utvrđuju posebne procedure i postupke radi postizanja svih sljedećih ciljeva:

(a) osiguranje ocjene kvalitete, uključujući cjelovitost, dostavljenih podataka o farmakovigilanciji;

(b) osiguranje procjene podataka o farmakovigilanciji i njihove obrade unutar vremenskih rokova predviđenih Direktivom 2001/83/EZ i Uredbom (EZ) br. 726/2004;

(c) osiguranje neovisnosti u provedbi farmakovigilancijskih aktivnosti;

(d) osiguranje učinkovite komunikacije između nacionanih nadležnih tijela i Agencije, kao i pacijenata, zdravstvenih stručnjaka, nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i opće javnosti;

(e) jamčenje međusobne obaviještenosti nacionalnih nadležnih tijela i Agencije te njihovo obavješćivanje Komisije o njihovoj namjeri objavljivanja obavijesti u vezi sigurnosti lijeka odobrenog u nekoliko država članica ili djelatne tvari sadržane u takvom lijeku u skladu s člankom 106.a Direktive 2001/83/EZ;

(f) provedba inspekcijskih pregleda, uključujući inspekcijske preglede prije dobivanja odobrenja.

2. Pored postupaka iz stavka 1., nacionalna nadležna tijela utvrđuju postupke prikupljanja i bilježenja svih sumnji na nuspojave koje nastaju na njihovom državnom području.

3. Agencija utvrđuje postupke za praćenje medicinske literature u skladu s člankom 27. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Članak 16.

Upravljanje evidencijom i čuvanje podataka

1. Nacionalna nadležna tijela i Agencija vode evidenciju o svim informacijama vezanim uz farmakovigilanciju i osiguravaju da se s njima postupa i da ih se pohranjuje na način koji omogućava točno izvješćivanje, tumačenje i provjeru tih informacija.

Primjenjuju sustav upravljanja evidencijom za sve dokumente koji se koriste za farmakovigilancijske aktivnosti čime se osigurava pretraživanje tih dokumenata kao i sljedivost mjera poduzetih radi ispitivanja sigurnosnih pitanja, pravovremenosti tih ispitivanja i odluka o sigurnosnim pitanjima, uključujući njihov datum i postupak donošenja odluka.

2. Nacionalna nadležna tijela i Agencija osiguravaju da se bitni dokumenti s opisom njihovog farmakovigilancijskog sustava čuvaju najmanje pet godina nakon formalnog prekida sustava.

Podaci i dokumenti o farmakovigilanciji vezani uz pojedinačne odobrene lijekove čuvaju se sve dok je lijek odobren te najmanje 10 godina nakon prestanka odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Međutim dokumenti se čuvaju kroz dulje razdoblje ako tako zahtijeva zakonodavstvo Unije ili nacionalno zakonodavstvo.

Članak 17.

Revizija

1. Revizije na temelju rizika sustava kvalitete redovito se provode u skladu sa zajedničkom metodologijom kako bi se osiguralo da sustav kvalitete udovoljava zahtjevima sustava kvalitete navedenima u člancima 8., 14., 15. i 16. i kako bi se osigurala njegova učinkovitost.

2. Korektivna radnja, uključujući naknadnu reviziju nedostataka, poduzima se prema potrebi. Revizijsko izvješće dostavlja se upravljačkom tijelu odgovornom za pitanja koja su predmet revizije. Datumi i rezultati revizija i naknadnih revizija se dokumentiraju.

POGLAVLJE III.

Minimalni zahtjevi za praćenje podataka u Eudravigilance bazi podataka

Članak 18.

Opći zahtjevi

1. Agencija i nacionalna nadležna tijela surađuju na praćenju podataka raspoloživih u Eudravigilance bazi podataka.

2. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prate podatke raspoložive u Eudravigilance bazi podataka u mjeri u kojoj imaju pristup toj bazi podataka.

3. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nacionalna nadležna tijela i Agencija osiguravaju stalno praćenje Eudravigilance baze podataka uz učestalost razmjernoj utvrđenom riziku, potencijalnim rizicima i potrebi za dodatnim informacijama.

4. Nadležno tijelo svake države članice odgovorno je za praćenje podataka koji izvorno potječu s državnog područja te države članice.

Članak 19.

Utvrđivanje promjene rizika i novih rizika

1. Utvrđivanje novih rizika ili promjene rizika temelji se na otkrivanju i analizi signala vezanih uz lijek ili djelatnu tvar.

Za potrebe ovog poglavlja, „signal" znači informacija dobivena iz jednog ili više izvora, uključujući zapažanja i pokuse, što upućuje na novi potencijalno uzročni odnos ili novi aspekt poznatog odnosa između intervencije i događaja ili skupine povezanih događaja, bilo štetnih ili korisnih, što se procjenjuje kao dovoljna vjerojatnost za opravdanje provjerljive radnje.

U svrhu praćenja podataka u Eudravigilance bazi podataka, u obzir se uzimaju samo signali koji se odnose na nuspojavu.

2. Otkrivanje signala temelji se na multidisciplinarnom pristupu. Otkrivanje signala u okviru Eudravigilance baze podataka dopunjuje se prema potrebi statističkom analizom. Nakon savjetovanja s Odborom za procjenu rizika farmakovigilancije, Agencija može objaviti popis medicinskih slučajeva o kojima treba voditi računa radi otkrivanja signala.

Članak 20.

Metodologija utvrđivanja dokazne vrijednosti signala

1. Nacionalna nadležna tijela, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija utvrđuju dokaznu vrijednost signala primjenom priznate metodologije uzimajući u obzir kliničku važnost, kvantitativnu snagu odnosa, dosljednost podataka, odnos izloženosti i odgovora, biološku vjerodostojnost, rezultate eksperimentalnog istraživanja, moguće analogije te prirodu i kvalitetu podataka.

2. Različite vrste čimbenika mogu se uzeti u obzir prilikom davanja prednosti signalima, posebno o tome je li odnos ili lijek nov, čimbenici vezani za jačinu odnosa, čimbenici vezani za ozbiljnost uključene nuspojave te čimbenici vezani za dokumentaciju o izvješćima u Eudravigilance bazu podataka.

3. Odbor za procjenu rizika farmakovigilancije redovito preispituje metodologiju(-e) koja(-e) se koristi(-e) i, prema potrebi, objavljuje preporuke.

Članak 21.

Postupak upravljanja signalima

1. Postupak upravljanja signalima obuhvaća sljedeće aktivnosti: otkrivanje signala, potvrđivanje signala, odobrenje signala, analizu signala i davanje prednosti, procjenu signala te preporuku za djelovanje.

Za potrebe ovog članka, „potvrđivanje signala" znači postupak ocjenjivanja podataka uz otkriveni signal kako bi se provjerilo da raspoloživa dokumentacija sadrži dovoljno dokaza koji ukazuju na prisutnost novog potencijalno uzročnog odnosa, ili novog aspekta poznatog odnosa i time opravdava daljnju analizu signala.

2. Ako nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet otkrije novi signal prilikom praćenja Eudravigilance baze podataka, potvrđuje ga i odmah obavješćuje Agenciju i nacionalna nadležna tijela.

3. Ako se smatra da potvrđeni signal zahtijeva daljnju analizu, odobrava se što je prije moguće, a najkasnije 30 dana od njegovog primitka kako slijedi:

(a) ako se signal odnosi na lijek odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ, potvrđuje ga nadležno tijelo države članice u kojoj je lijek stavljen u promet ili neka država članica voditeljica ili suvoditeljica imenovana u skladu s člankom 22. stavkom 1.;

(b) ako se signal odnosi na lijek odobren u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, potvrđuje ga Agencija u suradnji s državama članicama.

Prilikom analize potvrđenog signala, nacionalna nadležna tijela i Agencija mogu uzeti u obzir druge raspoložive informacije o lijeku.

Ako valjanost signala nije potvrđena, posebna se pažnja pridaje nepotvrđenim signalima koji se odnose na lijek ako nakon tih signala uzastopno uslijede novi signali koji se odnose na isti lijek.

4. Ne dovodeći u pitanje stavke 2. i 3., nacionalna nadležna tijela i Agencija potvrđuju i odobravaju svaki signal koji su otkrili tijekom njihovog stalnog praćenja Eudravigilance baze podataka.

5. Svaki potvrđeni signal unosi se u sustav praćenja kojim upravlja Agencija i prosljeđuje Odboru za procjenu rizika farmakovigilancije radi početne analize i davanja prednosti signalima u skladu s člankom 107.h stavkom 2. Direktive 2001/83/EZ i člankom 28.a stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

6. Agencija odmah obavješćuje dotičnog(-e) nositelja(-e) odobrenja za stavljanje lijeka u promet o zaključcima Odbora za procjenu rizika farmakovigilancije o procjeni svakog potvrđenog signala.

Članak 22.

Podjela posla prilikom upravljanja signalima

1. Za lijekove odobrene u skladu s Direktivom 2001/83/EZ u više od jedne države članice i za djelatne tvari sadržane u nekoliko lijekova kada je dodijeljeno barem jednom odobrenje za stavljanje lijeka u promet u skladu s Direktivom 2001/83/EZ, države članice mogu dogovorom u okviru koordinacijske skupine predviđene člankom 27. Direktive 2001/83/EZ imenovati državu članicu voditeljicu i, prema potrebi, suvoditeljicu. Svako takvo imenovanje preispituje se barem svake četiri godine.

Država članica voditeljica prati Eudravigilance bazu podataka i potvrđuje i odobrava signale u skladu s člankom 21. stavcima 3. i 4. u ime drugih država članica. Država članica imenovana kao suvoditeljica pomaže državi članici voditeljici u izvršavanju njezinih zadataka.

2. Prilikom imenovanja države članice voditeljice i prema potrebi suvoditeljice, koordinacijska skupina može voditi računa o tome djeluje li neka država članica kao referentna država članica u skladu s člankom 28. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ ili kao izvjestiteljica za procjenu periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti u skladu s člankom 107.e te Direktive.

3. Agencija objavljuje na europskom internetskom portalu o lijekovima popis djelatnih tvari koje podliježu podjeli posla u skladu s ovim člankom te državu članicu voditeljicu i suvoditeljicu imenovane za praćenje tih tvari u Eudravigilance bazi podataka.

4. Ne dovodeći u pitanje stavak 1., sve države članice ostaju odgovorne za praćenje podataka u Eudravigilance bazi podataka u skladu s člankom 107.h stavkom 1. točkom (c) i člankom 107.h stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ.

5. Za lijekove odobrene u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004, Agenciji u praćenju podataka u Eudravigilance bazi podataka pomaže izvjestitelj kojeg imenuje Odbor za procjenu rizika farmakovigilancije u skladu s člankom 62. stavkom 1. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Članak 23.

Potpora otkrivanju signala

Agencija pruža potporu praćenju Eudravigilance baze podataka tako da nacionalnim nadležnim tijelima osigurava pristup sljedećim informacijama:

(a) izlaznim podacima i statističkim izvješćima omogućavajući preispitivanje svih nuspojava o kojima je izvješće dostavljeno u Eudravigilance bazu podataka u vezi s djelatnom tvari ili lijekom;

(b) prilagođenim upitima uz ocjenu sigurnosnih izvješća o pojedinačnom slučaju i serije slučaja;

(c) prilagođenom grupiranju i stratifikaciji podataka koji omogućuju utvrđivanje skupina pacijenata većeg rizika za pojavu nuspojava ili rizika za ozbiljniju nuspojavu;

(d) statističkim metodama otkrivanja signala.

Agencija također osigurava odgovarajuću potporu praćenju Eudravigilance baze podataka nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Članak 24.

Tijek revizije otkrivanja signala

1. Nacionalna nadležna tijela i Agencija vode tijek revizije svojih aktivnosti otkrivanja signala provedenih u Eudravigilance bazi podataka i o odgovarajućim upitima i njihovim rezultatima.

2. Tijek revizije omogućava sljedivost načina otkrivanja signala te načina procjene potvrđenih i odobrenih signala.

POGLAVLJE IV.

Primjena terminologije, oblika i normi

Članak 25.

Primjena međunarodno usuglašene terminologije

1. Za klasifikaciju, pretraživanje, prikaz, ocjenu rizika i koristi i procjenu, elektroničku razmjenu i priopćavanje informacija o farmakovigilanciji i lijekovima, države članice, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija primjenjuju sljedeću terminologiju:

(a) Medicinski rječnik za regulatorne poslove (MedDRA) koji je izradila Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu uporabu (ICH), multidisciplinarna tema M1;

(b) popise standardnih pojmova koje je objavila Komisija za Europsku farmakopeju;

(c) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11615:2012 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o medicinskim proizvodima” (ISO/FDIS 11615:2012);

(d) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11616:2012 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskim proizvodima” (ISO/FDIS 11616:2012);

(e) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11238:2012 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o sastojcima” (ISO/FDIS 11238:2012);

(f) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11239:2012 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskome obliku lijeka, oblicima pakiranja i načinu primjene” (ISO/FDIS 11239:2012);

(g) terminologiju navedenu u normi EN ISO 11240:2012 Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu mjernih jedinica” (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Države članice, nacionalna nadležna tijela ili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet traže od Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu uporabu, Komisije za Europsku farmakopeju, Europskog odbora za normizaciju ili Međunarodne organizacije za normizaciju dodavanje, prema potrebi, novog pojma terminologiji iz stavka 1. U tom slučaju, sukladno tome obavješćuju Agenciju.

3. Države članice, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija prate primjenu terminologije iz stavka 1. sustavno ili redovitom nasumičnom procjenom.

Članak 26.

Primjena međunarodno usuglašenih oblika i normi

1. Za opis, pretraživanje, prikaz, ocjenu rizika i koristi i procjenu, elektroničku razmjenu i priopćavanje informacija o farmakovigilanciji i lijekovima, nacionalna nadležna tijela, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija primjenjuju sljedeće oblike i norme:

(a) Poruka o proširenom izvješću o lijeku u Eudravigilance (XEVPRM), što je oblik za elektroničku prijavu informacija o svim lijekovima za humanu primjenu odobrenih u Uniji u skladu s drugim podstavkom članka 57. stavka 2. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koju objavljuje Agencija;

(b) ICH E2B(R2) „Održavanje ICH smjernica o upravljanju podacima o kliničkoj neškodljivosti: elementi podataka za slanje sigurnosnih izvješća o pojedinačnom slučaju”;

(c) norma ICH M2 „Elektroničko slanje specifikacije poruke o sigurnosnim izvješćima o pojedinačnom slučaju”.

2. Za potrebe stavka 1. nacionalna nadležna tijela, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Agencija mogu također primjenjivati sljedeće oblike i norme:

(a) EN ISO 27953-2:2011 Medicinska informatika, Sigurnosno izvješće o pojedinačnome slučaju (ICSR-i) u farmakovigilanciji — 2. dio: Zahtjevi za prijavljivanje sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju (ICSR) pri uporabi humanih lijekova (ISO 27953-2:2011);

(b) norma EN ISO 11615:2012, Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o medicinskim proizvodima” (ISO/FDIS 11615:2012);

(c) norma EN ISO 11616:2012, Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskim proizvodima” (ISO/FDIS 11616:2012);

(d) norma EN ISO 11238:2012, Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o sastojcima” (ISO/FDIS 11238:2012);

(e) norma EN ISO 11239:2012, Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu propisanih informacija o farmaceutskome obliku lijeka, oblicima pakiranja i načinu primjene” (ISO/FDIS 11239:2012);

(f) norma EN ISO 11240:2012, Medicinska informatika, Identifikacija medicinskih proizvoda (IDMP), „Elementi i strukture podataka za jedinstvenu identifikaciju i razmjenu mjernih jedinica” (ISO/FDIS 11240:2012).

POGLAVLJE V.

Slanje izvješća o sumnjama na nuspojave

Članak 27.

Sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju

Sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju koriste se za izvješćivanje u Eudravigilance bazu podataka o sumnjama na nuspojave lijeka koje se javljaju kod jednog pacijenta u određenom trenutku.

Članak 28.

Sadržaj sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju

1. Države članice i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet osiguravaju što potpunija sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju i priopćavaju ažuriranja tih izvješća u Eudravigilance bazu podataka na točan i pouzdan način.

U slučaju žurnog izvješćivanja, sigurnosno izvješće o pojedinačnom slučaju obuhvaća najmanje prijavitelja kojeg je moguće identificirati, pacijenta kojeg je moguće identificirati, sumnju na nuspojavu i dotičan(-ne) lijek(ove).

2. Države članice i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet bilježe detalje potrebne za dobivanje daljnjih informacija o sigurnosnim izvješćima o pojedinačnom slučaju. Daljnja izvješća primjereno se dokumentiraju.

3. Prilikom izvješćivanja o sumnjama na nuspojave, države članice i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet daju sve raspoložive informacije o svakom pojedinačnom slučaju, uključujući sljedeće:

(a) administrativne informacije: vrsta izvješća, datum i globalni jedinstveni identifikacijski broj slučaja kao i jedinstveni identifikator pošiljatelja i vrstu pošiljatelja; datum prvog primitka izvješća iz izvora i datum primitka najnovijih informacija, uz navođenje točnog datuma; ostale identifikatore slučaja i njihove izvore, kao i upućivanja na dodatne dokumente koje posjeduje pošiljatelj sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju, prema potrebi;

(b) upućivanja na literaturu u skladu s „Vankuverskim stilom" koji je izradio Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa ([1]) za nuspojave navedene u svjetskoj literaturi, uključujući sveobuhvatan sažetak članka na engleskom;

(c) vrstu studije, naziv studije i broj sponzorove studije ili registracijski broj studije za izvješća iz studija koje nisu obuhvaćene Direktivom 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih uz primjenu dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenima za primjenu kod ljudi ([2]);

(d) informacije o primarnom(-im) izvoru(-ima): informacije o identifikaciji prijavitelja, uključujući državu članicu prebivališta i stručne kvalifikacije;

(e) informacije o identifikaciji pacijenta (i roditelja u slučaju izvješća roditelj-dijete), uključujući dob u trenutku nastanka prve reakcije, dobnu skupinu, razdoblje gestacije ako je reakcija/događaj uočen kod fetusa, težinu, visinu ili spol, datum zadnje menstruacije i/ili razdoblje gestacije u vrijeme izloženosti;

(f) relevantnu povijest bolesti i prateća stanja;

(g) ime, kako je definirano u članku 1. stavku 20. Direktive 2001/83/EZ, lijeka(ova) za koje se sumnja da su povezani s nastankom nuspojave, uključujući interakciju lijekova ili, ako ime nije poznato, djelatnu(-e) tvar(-i) i sve ostale značajke koje omogućavaju identifikaciju lijeka(-ova), uključujući naziv nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, broj odobrenja za stavljanje u promet, zemlju izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, farmaceutski oblik i način(e) primjene (putem roditelja), terapijsku(-e) indikaciju(-e) primjene, propisanu dozu, datum početka i datum završetka primjene, radnje poduzete u pogledu lijeka(-ova), učinak prestanka uzimanja i ponovnog nastavka uzimanja sumnjivih lijekova;

(h) za biološki(-e) lijek(ove), broj(eve) serije;

(i) popratne lijekove, utvrđene u skladu s točkom (g), za koje se ne sumnja da su povezani s nastankom nuspojave i prijašnje liječenje lijekovima za pacijenta (i za roditelja), prema potrebi;

(j) informacije o sumnjama na nuspojavu(-e): datum početka i datum završetka sumnje na nuspojavu(-e) ili trajanje, ozbiljnost, ishod sumnje na nuspojavu(-e) u trenutku zadnjeg opažanja, vremenski intervali između primjene sumnjivog lijeka i početka nuspojave, izvorne riječi ili kratke rečenice prijavitelja korištene za opis reakcije(-a) i država članica ili treća zemlja pojave sumnje na nuspojavu;

(k) rezultate ispitivanja i postupke vezane uz ispitivanje pacijenta;

(l) datum i prijavljeni uzrok smrti, uključujući uzroke utvrđene obdukcijom, u slučaju smrti pacijenta;

(m) opisni pregled slučaja, prema potrebi, navodeći sve bitne informacije za pojedinačne slučajeve uz izuzetak nuspojava koje nisu ozbiljne;

(n) razloge poništavanja ili izmjena sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju.

([1]) Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa. Jedinstveni zahtjevi za rukopise poslane biomedicinskim časopisima. N Engl J Med 1997; 336:309-15.

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

Za potrebe točke (b), na zahtjev Agencije, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji je poslao inicijalno izvješće dostavlja primjerak odgovarajućeg članka vodeći računa o ograničenjima autorskog prava i prijevod na engleski cijelog navedenog članka.

Za potrebe točke (h), provodi se daljnji postupak za dobivanje broja serije ako on nije naveden u inicijalnom izvješću.

Za potrebe točke (m), informacije se navode logičkim vremenskih slijedom, kronologijom pacijentovog iskustva uključujući klinički tijek, terapijske mjere, ishod i daljnje dobivene informacije; u opisnom prikazu također se daje sažetak svih relevantnih nalaza obdukcije ili nakon smrti.

4. Ako se sumnje na nuspojave prijavljuju opisno i tekstualno na službenom jeziku Unije koji nije engleski, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja izvorni doslovni tekst i njegov sažetak na engleskom.

Države članice mogu dostaviti opisni pregled slučaja na svojem službenom(-im) jeziku(-cima). Za ta se izvješća osiguravaju prijevodi slučaja na zahtjev Agencije ili drugih država članica radi ocjene potencijalnih signala.

Za izvješćivanje o sumnjama na nuspojave koje izvorno nastaju izvan Unije koristi se engleski.

Članak 29.

Oblik elektroničkog slanja sumnji na nuspojave

Države članice i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koriste oblike predviđene člankom 26. i terminologiju predviđenu člankom 25. za elektroničko slanje sumnji na nuspojave.

POGLAVLJE VI.

Planovi upravljanja rizicima

Članak 30.

Sadržaj plana upravljanja rizicima

1. Plan upravljanja rizicima koji uspostavlja nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet sadrži sljedeće elemente:

(a) identifikaciju ili karakterizaciju sigurnosnog profila dotičnog(-ih) lijeka(-ova);

(b) naznaku o načinu daljnje karakterizacije sigurnosnog profila dotičnog(-ih) lijeka(-ova);

(c) dokumentaciju o mjerama sprečavanja ili smanjivanja rizika povezanih s lijekovima, uključujući procjenu učinkovitosti tih intervencija;

(d) dokumentaciju o obvezama nakon izdavanja odobrenja koje su nametnute kao uvjet dobivanja odobrenja za stavljanje u promet.

2. Lijekovi koji sadrže istu djelatnu tvar i pripadaju istom nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet podložni su, prema potrebi, istom planu upravljanja rizicima.

3. Ako se plan upravljanja rizicima odnosi na studije nakon izdavanja odobrenja, navodi se je li te studije nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet započeo, njima upravlja ili financira dobrovoljno ili sukladno obvezama koje mu nameću nacionalna nadležna tijela, Agencija ili Komisija. Sve obveze nakon izdavanja odobrenja navode se u sažetku plana upravljanja rizicima zajedno s vremenskim okvirom.

Članak 31.

Sažetak plana upravljanja rizicima

1. Sažetak plana upravljanja rizicima javno dostupan u skladu s točkom (c) članka 106. Direktive 2001/83/EZ i člankom 26. stavkom 1. točkom (c) Uredbe (EZ) br. 726/2004 obuhvaća ključne elemente plana upravljanja rizicima s posebnim naglaskom na aktivnosti smanjivanja rizika te, s obzirom na sigurnosnu specifikaciju dotičnog lijeka, važne informacije o potencijalnim i utvrđenim rizicima, kao i informacije koje nedostaju.

2. Ako se plan upravljanja rizicima odnosi na više od jednog lijeka, za svaki se lijek dostavlja zasebni sažetak plana upravljanja rizicima.

Članak 32.

Ažuriranja plana upravljanja rizicima

1. Ako nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ažurira plan upravljanja rizicima, dostavlja ažurirani plan upravljanja rizicima nacionalnim nadležnim tijelima ili Agenciji prema potrebi. Nakon dogovora s nacionalnim nadležnim tijelima ili Agencijom prema potrebi, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja samo ažurirane module. Ako je potrebno, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja nadležnim tijelima ili Agenciji ažurirani sažetak plana upravljanja rizicima.

2. Svaki dostavljeni plan upravljanja rizicima ima različiti broj verzije i naveden datum.

Članak 33.

Oblik plana upravljanja rizicima

Oblik plana upravljanja rizicima naveden je u Prilogu I.

POGLAVLJE VII.

Periodička ažurirana izvješća o neškodljivosti

Članak 34.

Sadržaj periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti

1. Periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti temelji se na svim raspoloživim podacima s naglaskom na nove informacije koje su se pojavile nakon zaključavanja podataka iz posljednjeg periodičkog ažuriranog izvješća o neškodljivosti.

2. Periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti daje preciznu ocjenu populacije izložene lijeku, uključujući sve podatke o količini prodaje i količini izdanih recepata. Ova ocjena izloženosti popraćena je kvalitativnom i kvantitativnom analizom stvarne primjene, što ukazuje, prema potrebi, na različitost stvarne primjene od indicirane primjene na temelju svih podataka raspoloživih nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući rezultate opservacijskih studija ili studija o primjeni lijeka.

3. Periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti sadrži rezultate procjene učinkovitosti aktivnosti smanjivanja rizika s obzirom na ocjenu rizika i koristi.

4. Od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne zahtijeva se da u periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti sustavno uvrštavaju detaljne popise pojedinačnih slučajeva, uključujući opisne preglede slučaja. Međutim, opisni pregledi slučaja navode se u odgovarajućem odjeljku o ocjeni rizika periodičkog ažuriranog izvješća o neškodljivosti ako čine sastavni dio znanstvene analize signala ili sigurnosnih pitanja u odgovarajućem odjeljku o ocjeni rizika.

5. Na temelju ocjene zbirnih podataka o sigurnosti i analize rizika i koristi, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet donosi zaključke u periodičkom ažuriranom izvješću o neškodljivosti o nužnosti promjena i/ili radnji, uključujući posljedice za odobreni sažetak o karakteristikama lijeka za lijek(-ove) za koji(-e) se podnosi periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti.

6. Osim ako je drukčije navedeno na popisu referentnih datuma Unije i učestalosti podnošenja iz članka 107.c Direktive 2001/83/EZ ili dogovoreno s nacionalnim nadležnim tijelima ili Agencijom, prema potrebi, jedno periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti izrađuje se za sve lijekove koji sadrže istu djelatnu tvar i odobrene za jednog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti obuhvaća sve indikacije, načine primjene, farmaceutske oblike i režime doziranja, bez obzira na to jesu li lijekovi odobreni pod različitim imenima i zasebnim postupcima. Prema potrebi, podaci u vezi s određenom primjenom, farmaceutskim oblikom, načinom primjene ili režimom doziranja prikazuju se u zasebnom odjeljku periodičkog ažuriranog izvješća o neškodljivosti te se shodno tome navode sva sigurnosna pitanja.

7. Osim ako je drukčije navedeno na popisu referentnih datuma Unije i učestalosti podnošenja iz članka 107.c Direktive 2001/83/EZ, ako je tvar koja je predmet periodičkog ažuriranog izvješća o neškodljivosti, također odobrena kao sastavni dio utvrđene kombinacije lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnosi zasebno periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti za kombinaciju djelatnih tvari odobrenih istom nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uz unakrsna upućivanja na periodičko(-a) ažurirano(-a) izvješće(-a) o neškodljivosti jedne tvari, ili daje kombinirane podatke u okviru jednog od periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti jedne tvari.

Članak 35.

Oblik periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti

1. Elektronička periodička ažurirana izvješća o neškodljivosti dostavljaju se u obliku navedenom u Prilogu II.

2. Agencija može objaviti predloške za module navedene u Prilogu II.

POGLAVLJE VIII.

Studije o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja

Članak 36.

Područje primjene

1. Ovo se poglavlje odnosi na neintervencijske studije o sigurnosti nakon izdavanja odobrenja koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet započeo, njima upravlja ili ih financira sukladno obvezama koje mu nameću nacionalna nadležna tijela, Agencija ili Komisija u skladu s člancima 21.a i 22.a Direktive 2001/83/EZ i člancima 10. i 10.a Uredbe (EZ) br. 726/2004.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja protokol studije, sažetak završnog izvješća o studiji i završno izvješće o studiji kako je predviđeno u skladu s člancima 107.n i 107.p Direktive 2001/83/EZ na engleskom osim studija koje se provode u samo jednoj državi članici koja zahtijeva studiju u skladu s člankom 22.a Direktive 2001/83/EZ. Za potonje studije nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavlja engleski prijevod naslova i sažetka protokola studije, kao i engleski prijevod sažetka završnog izvješća o studiji.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da se sa svim informacijama o studiji postupa i da ih se pohranjuje na način koji omogućava točno izvješćivanje, tumačenje i provjeru tih informacija i osigurava da povjerljivost evidencije o predmetima studije ostane zaštićena. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava čuvanje skupa podataka i statističkih programa koji se koriste za generiranje podataka uvrštenih u završno izvješće o studiji u elektroničkom obliku i njihovu raspoloživost za reviziju i inspekcijski pregled.

4. Agencija može objaviti odgovarajuće predloške za protokol, sažetak i završno izvješće o studiji.

Članak 37.

Definicije

Za potrebe ovog poglavlja, primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „početak prikupljanja podataka” znači datum prvog bilježenja informacija u skupu podataka studije o prvom predmetu studije ili, u slučaju sekundarne primjene podataka, datum početka izlučivanja podataka;

2. „završetak prikupljanja podataka” znači datum potpune raspoloživosti analitičkog skupa podataka.

Članak 38.

Oblik studija o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja

Protokoli, sažeci i završna izvješća o studiji za neintervencijske studije o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja dostavljaju se u obliku navedenom u Prilogu III.

POGLAVLJE IX.

Završne odredbe

Članak 39.

Zaštita podataka

Ova se Uredba primjenjuje ne dovodeći u pitanje obveze nacionalnih nadležnih tijela i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u vezi s njihovom obradom osobnih podataka na temelju Direktive 95/46/EZ ili obveze Agencije u vezi njezine obrade osobnih podataka na temelju Uredbe (EZ) br. 45/2001.

Članak 40.

Prijelazne odredbe

1. Obveza nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nacionalnih nadležnih tijela i Agencije o primjeni terminologije predviđene u točkama (c) do (g) članka 25. primjenjuje se od 1. srpnja 2016.

2. Članak 26. stavak 2. primjenjuje se od 1. srpnja 2016.

3. Obveza nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o pridržavanju oblika i sadržaja kako je predviđeno u člancima 29. do 38. primjenjuje se od 10. siječnja 2013.

Članak 41.

Stupanje na snagu i primjena

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 10. srpnja 2012.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 19. lipnja 2012.

Za Komisiju

Predsjednik

José Manuel BARROSO

PRILOG I.

Planovi upravljanja rizicima

Oblik plana upravljanja rizicima

Plan upravljanja rizicima sadrži sljedeće module:

Dio I.: Pregled lijeka(-ova)

Dio II.: Sigurnosna specifikacija

- Modul SI: Epidemiologija indikacije(-a) i ciljane(-ih) populacije(-a)
- Modul SII: Neklinički dio sigurnosne specifikacije
- Modul SIII: Izloženost u kliničkim ispitivanjima
- Modul SIV: Populacije izuzete iz kliničkih ispitivanja
- Modul SV: Iskustva nakon izdavanja odobrenja
- Modul SVI: Dodatni zahtjevi EU-a za sigurnosnu specifikaciju
- Modul SVII: Identificirani i potencijalni rizici
- Modul SVIII: Sažetak sigurnosnih pitanja

Dio III.: Farmakovigilancijski plan (uključujući studije o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja)

Dio IV.: Planovi za studije o učinkovitosti nakon izdavanja odobrenja

Dio V.: Mjere smanjivanja rizika (uključujući ocjenu učinkovitost aktivnosti za smanjivanje rizika)

Dio VI.: Sažetak plana upravljanja rizicima

Dio VII.: Prilozi

PRILOG II.

Oblik elektroničkih periodičkih ažuriranih izvješća o neškodljivosti

Periodičko ažurirano izvješće o neškodljivosti sadrži sljedeće module:

Dio I. Naslovna stranica uključujući potpis

Dio II. Izvršni sažetak

Dio III. Sadržaj

1. Uvod
2. Status odobrenja za stavljanje u promet na tržištima širom svijeta
3. Radnje poduzete u razdoblju izvješćivanja iz sigurnosnih razloga
4. Promjene referentnih informacija o sigurnosti
5. Procijenjena izloženost i obrasci primjene
   - 5.1. Kumulativna izloženost lijeku u kliničkim ispitivanjima
   - 5.2. Kumulativna i intervalna izloženost pacijenta od stavljanja lijeka u promet
6. Podaci u zbirnim tablicama
   - 6.1. Referentne informacije
   - 6.2. Kumulativne zbirne tablice ozbiljnih nuspojava iz kliničkih ispitivanja
   - 6.3. Kumulativne i intervalne zbirne tablice iz izvora podataka nakon izdavanja odobrenja
7. Sažeci značajnih rezultata kliničkih ispitivanja tijekom razdoblja izvješćivanja
   - 7.1. Završena klinička ispitivanja
   - 7.2. Klinička ispitivanja u tijeku
   - 7.3. Dugoročno praćenje
   - 7.4. Druga terapijska primjena lijeka
   - 7.5. Novi podaci o sigurnosti u vezi s utvrđenim kombiniranim terapijama
8. Rezultati neintervencijskih studija
9. Informacije iz ostalih kliničkih ispitivanja i izvora
10. Neklinički podaci
11. Literatura
12. Ostala periodička izvješća
13. Izostanak učinkovitosti u kontroliranim kliničkim ispitivanjima
14. Najnovije informacije

15. Pregled signala: novi, u tijeku ili završeni

16. Ocjena signala i rizika

    16.1. Sažeci sigurnosnih pitanja

    16.2. Ocjena signala

    16.3. Ocjena rizika i nove informacije

    16.4. Karakterizacija rizika

    16.5. Učinkovitost smanjivanja rizika (ako se primjenjuje)

17. Ocjena koristi

    17.1. Važne osnovne informacije o djelotvornosti i učinkovitosti

    17.2. Novoutvrđene informacije o djelotvornosti i učinkovitosti

    17.3. Karakterizacija koristi

18. Cjelovita analiza koristi i rizika za odobrene indikacije

    18.1. Kontekst koristi i rizika — Medicinska potreba i važne alternative

    18.2. Ocjena analize koristi i rizika

19. Zaključci i radnje

20. Dodaci periodičkom ažuriranom izvješću o neškodljivosti

PRILOG III.

Protokoli, sažeci i završna izvješća studije za studije o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja

1. *Oblik protokola studije*

1. Naslov: informativni naslov uključujući zajednički korišten pojam navodeći nacrt studije i lijek, tvar ili razred dotičnog lijeka, te podnaslov s identifikatorom verzije i datumom posljednje verzije.

2. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

3. Odgovorne strane uključujući popis svih institucija s kojima surađuju i drugih relevantnih lokacija studije.

4. Sažetak: samostalni sažetak protokola studije, uključujući sljedeće pododjeljke:

   (a) naslov s podnaslovima uključujući verziju i datum protokola te ime glavnog autora i njegovu organizaciju;

   (b) razlozi i pozadina;

   (c) pitanje i ciljevi istraživanja;

   (d) nacrt studije;

   (e) populacija;

   (f) varijable;

   (g) izvori podataka;

   (h) veličina studije;

   (i) analiza podataka;

   (j) ključne točke.

5. Izmjene i ažuriranja: sve značajne izmjene i ažuriranja protokola studije nakon početka prikupljanja podataka, uključujući opravdanje za izmjenu ili ažuriranje, datum promjene i upućivanje na odjeljak protokola gdje je došlo do promjene.

6. Ključne točke: tablica s planiranim datumima za sljedeće ključne točke:

   (a) početak prikupljanja podataka;

   (b) završetak prikupljanja podataka;

   (c) izvješće(-a) o napretku studije iz članka 107.m stavka 5. Direktive 2001/83/EZ;

   (d) privremeno(-a) izvješće(-a) o rezultatima studije, prema potrebi;

   (e) završno izvješće o rezultatima studije.

7. Razlozi i pozadina: opis ugrožavanja sigurnosti, sigurnosni profil ili mjere upravljanja rizicima što je dovelo do toga da je studija nametnuta nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao obveza.

8. Pitanje i ciljevi istraživanja u skladu s odlukom državnog nadležnog tijela koje je studiju nametnulo kao obvezu.

9. Metode istraživanja: opis metoda istraživanja, uključujući:

   (a) nacrt studije;

   (b) postavke: populacija obuhvaćena studijom i definirana s obzirom na osobe, mjesto, vremensko razdoblje, kriterije odabira, uključujući razloge za bilo koje kriterije uvrštenja i izuzimanja. Ako se provodi uzorkovanje iz izvorne populacije, dostavlja se opis izvorne populacije i detalji metoda uzorkovanja. Ako je nacrt studije u obliku sustavnog prikaza ili meta analize, obrazlažu se kriteriji odabira i prihvatljivosti studija;

   (c) varijable;

(d) izvori podataka: strategije i izvori podataka za utvrđivanje izloženosti, ishoda i svih drugih varijabli u vezi s ciljevima studije. Ako će se za studiju koristiti postojeći izvor podataka, poput elektroničke zdravstvene evidencije, prijavljuju se sve informacije o valjanosti izvješćivanja i kodiranja podataka. U slučaju sustavnog pregleda ili meta analize, opisuje se strategija i postupci istraživanja, kao i sve metode potvrđivanja podataka od istraživača;

(e) veličina studije: svaka predviđena veličina studije, preciznost koja se zahtijeva za ocjene studije i svaki izračun veličine studije koje mogu najmanje otkriti prethodno utvrđeni rizik s prethodno utvrđenim ovlastima tumačenja;

(f) upravljanje podacima;

(g) analiza podataka;

(h) kontrola kvalitete;

(i) ograničenja metoda istraživanja.

10. Zaštita ispitanika: zaštitne mjere kako bi se udovoljilo nacionalnim i zahtjevima Unije s ciljem osiguranja dobrobiti i prava sudionika u neintervencijskim studijama o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja.

11. Upravljanje i izvješćivanje o štetnim događajima/nuspojavama i drugim medicinski važnim događajima tijekom provedbe studije.

12. Planovi širenja i priopćavanja rezultata studije.

13. Upućivanja.

2. *Oblik sažetka završnog izvješća o studiji*

1. Naslov, s podnaslovima uključujući datum sažetka i ime glavnog autora i njegovu organizaciju.

2. Ključne riječi (najviše pet ključnih riječi s naznakom glavnih karakteristika studije).

3. Razlozi i pozadina.

4. Pitanje i ciljevi istraživanja.

5. Nacrt studije.

6. Postavke.

7. Sudionici i veličina studije, uključujući one koji su odstupili.

8. Varijable i izvori podataka.

9. Rezultati.

10. Rasprava (uključujući, prema potrebi, ocjenu učinka rezultata studije na odnos rizika i koristi lijeka).

11. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

12. Imena glavnih istraživača i njihove organizacije.

3. *Oblik završnog izvješća o studiji*

1. Naslov: naslov uključujući zajednički korišteni pojam s naznakom nacrta studije; podnaslovi s datumom završnog izvješća i imenom glavnog autora i njegove organizacije.

2. Sažetak: samostalni sažetak iz odjeljka 2. ovog Priloga.

3. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

4. Istraživači: imena, stručni nazivi, akademski stupnjevi, adrese i organizacije glavnog istraživača i svih suistraživača, kao i popis svih primarnih institucija s kojima surađuju i drugih relevantnih lokacija studije.

5. Ključne točke: datumi sljedećih ključnih točaka:

(a) početak prikupljanja podataka (planirani i stvarni datumi);

(b) završetak prikupljanja podataka (planirani i stvarni datumi);

(c) izvješća o napretku studije;

(d) privremena izvješća o rezultatima studije, prema potrebi;

(e) završno izvješće o rezultatima studije (planirani i stvari datum);

(f) svaka druga važna ključna točka koja se primjenjuje na studiju, uključujući datum registracije studije u elektroničkom registru studija.

6. Razlozi i pozadina: opis sigurnosnih pitanja koja su dovela do započimanja studije i kritički pregled relevantnih objavljenih i neobjavljenih podataka s ocjenom odnosnih informacija i praznina u znanju koje studija namjerava popuniti.

7. Pitanje i ciljevi istraživanja.

8. Izmjene i ažuriranja protokola: popis svih značajnih izmjena i ažuriranja prvotnog protokola studije nakon početka prikupljanja podataka, uključujući opravdanje za svaku izmjenu ili ažuriranje.

9. Metode istraživanja.

9.1. Nacrt studije: ključni elementi nacrta studije i razlozi ovog izbora.

9.2. Postavke: postavke, lokacije i podaci bitni za studiju, uključujući razdoblja odabira, praćenja i prikupljanja podataka. U slučaju sustavnog pregleda ili meta-analize, karakteristike studije koje se koriste kao kriteriji prihvatljivosti, s razlozima.

9.3. Ispitanici: svaka izvorna populacija i kriteriji prihvatljivosti za ispitanike u studiji. Navode se izvori i metode odabira sudionika, uključujući, prema potrebi, metode potvrđivanja slučaja, kao i broj i razlozi onih koji su odstupili.

9.4. Varijable: svi ishodi, izloženosti, predskazatelji, mogući čimbenici zabune i čimbenici mijenjanja učinka, uključujući definicije operativne provedbe studije. Prema potrebi navode se dijagnostički kriteriji.

9.5. Izvori podataka i mjerenje: za svaku varijablu od interesa, izvori podataka i detalji metoda procjene i mjerenja. Ako je studija koristila postojeći izvor podataka, poput elektroničke zdravstvene evidencije, prijavljuju se sve informacije o valjanosti izvješćivanja i kodiranja podataka. U slučaju sustavnog pregleda ili meta analize, opis svih izvora informacija, strategije pretraživanja, metode odabira studija, metode izlučivanja podataka i svi postupci dobivanja ili potvrđivanja podataka od istraživača.

9.6. Pristranost.

9.7. Veličina studije: veličina studije, razlozi za svaki izračun veličine studije i svaka metoda za postizanje predviđene veličine studije.

9.8. Pretvorba podataka: pretvorbe podataka, izračuni ili operacije s podacima, uključujući načine postupanja s kvantitativnim podacima u analizama te odabire i razloge njihovog grupiranja.

9.9. Statističke metode: opis sljedećih stavki:

(a) sažetak glavnih mjera;

(b) sve statističke metode koje se primjenjuju na studiju;

(c) sve metode koje se koriste za ispitivanje podskupina i interakcija;

(d) načini upućivanja na podatke koji nedostaju;

(e) sve analize osjetljivosti;

(f) svaka izmjena plana analize podataka uvrštenog u protokol studije, s razlozima promjene.

9.10. Kontrola kvalitete: mehanizmi osiguranja kvalitete i cjelovitosti podataka.

10. Rezultati: sa sljedećim pododjeljcima:

10.1. Sudionici: brojevi ispitanika studije u svakoj fazi studije. U slučaju sustavnog prikaza ili meta analize, broj pregledanih studija s ocjenom prihvatljivosti i uvrštenih u pregled s razlozima za isključivanje u svakoj fazi.

10.2. Opisni podaci: karakteristike sudionika studije, informacije o izloženosti i mogući čimbenici zabune te broj sudionika s podacima koji nedostaju. U slučaju sustavnog prikaza ili meta analize, karakteristike svake studije iz koje su podaci izvađeni.

10.3. Dobiveni podaci: brojevi ispitanika studije prema kategorijama glavnih ishoda.

10.4. Glavni rezultati: neprilagođene ocjene i, prema potrebi, ocjene prilagođene čimbenicima zabune i njihova preciznost. Prema potrebi, ocjene relativnog rizika pretvaraju se u apsolutan rizik tijekom određenog vremenskog razdoblja.

10.5. Druge analize.

10.6. Štetni događaji i nuspojave.

11. Rasprava.

11.1. Ključni rezultati: ključni rezultati s upućivanjem na ciljeve studije, prethodno istraživanje koje podupire i koje je u neskladu s nalazima provedene studije o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja i, prema potrebi, učinak rezultata odnosa rizika i koristi lijeka.

11.2. Ograničenja: ograničenja studije uzimajući u obzir okolnosti koje su mogle utjecati na kvalitetu ili cjelovitost podataka, ograničenja pristupa studiji i metoda koje se koriste za njihovo upućivanje, izvori moguće pristranosti i potvrđivanje događaja. Raspravlja se o smjeru i veličini mogućih pristranosti.

11.3. Tumačenje: tumačenje rezultata, uzimajući u obzir ciljeve, ograničenja, udvostručavanje analiza, rezultati sličnih studija i drugi odgovarajući dokazi.

11.4. Sposobnost uopćavanja.

12. Upućivanja.