

KOMISJONI RAKENDUSMÄÄRUS (EL) nr 520/2012,**19. juuni 2012,****Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruses (EÜ) nr 726/2004 ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2001/83/EÜ sätestatud ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemise kohta****(EMPs kohaldatav tekst)**

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrust (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet, ⁽¹⁾ eriti selle artiklit 87a,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta, ⁽²⁾ eriti selle artiklit 108,

ning arvestades järgmist:

(1) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 15. detsembri 2010. aasta määrusega (EL) nr 1235/2010 (millega muudetakse inimtervishoius kasutatavate ravimite ohutuse järelevalve osas määrust (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet, ning määrust (EÜ) nr 1394/2007 uude ravimite kohta) ⁽³⁾ muudeti selgemaks ja mõistlikumaks Euroopa Liidus turule viidud ravimite ohutuse jälgimine. Euroopa Parlamendi ja nõukogu 15. detsembri 2010. aasta direktiiviga 2010/84/EL, millega muudetakse ravimiohutuse järelevalve osas direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavate ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta ⁽⁴⁾ lisati samalaadsed sätted direktiivi 2001/83/EÜ.

(2) Ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingud hõlmavad inimtervishoius kasutatavate ravimite kogu elutsükli haldamist ohutuse osas.

(3) Määrusega (EL) nr 1235/2010 ja direktiiviga 2010/84/EL võeti kasutusele ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku mõiste. Selleks et täpselt kajastada müügiloa hoidja kasutatavat ravimiohutuse süsteemi, peab ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimik sisaldama põhi-

teavet ja dokumente ravimiohutuse järelevalve toimingute kõigi aspektide kohta, sh teavet lepingulise allhanke korras täidetavate ülesannete kohta. Seda peab saama kasutada juhul, kui müügiloa hoidja kavandab ja viib läbi auditeid ning kui ravimiohutuse järelevalve eest vastutav pädev isik teostab ravimiohutuse järelevalve toimingute kontrolli. Samal ajal peab see andma riiklikele pädevatele asutustele võimaluse kontrollida süsteemi kõigi aspektide nõuetele vastavust.

(4) Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimikut tuleb pidada nii, et see kajastab kõiki tehtud muudatusi ning tagab kontrolli eesmärgil lihtsa juurdepääsu ja kättesaadavuse riiklikele pädevatele asutustele.

(5) Kvaliteedisüsteemid peaksid moodustama ravimiohutuse järelevalvesüsteemi lahutamatu osa. Ravimiohutuse järelevalve toimingute kvaliteedisüsteemi miinimumnõuetega tuleks tagada, et müügiloa hoidjad, riiklikud pädevad asutused ja Euroopa Ravimiamet (edaspidi „ravimiamet“) kehtestavad piisava ja tõhusa kvaliteedisüsteemi, mis võimaldab nõuetele vastavust tõhusalt kontrollida ja kõiki võetud meetmeid täpselt ja korrektselt dokumenteerida. Lisaks sellele tuleks kvaliteedisüsteemide abil tagada, et müügiloa hoidjate, riiklike pädevate asutuste ja ravimiameti kasutuses on piisav arv pädevaid ja asjakohaselt koolitatud töötajaid.

(6) Asjakohaselt määratletud kvaliteedisüsteemi järgimine peaks tagama, et kõik ravimiohutuse järelevalve toimingud tehakse viisil, mis tõenäoliselt viib soovitud tulemuste või kvaliteedieesmärkide saavutamiseni ravimiohutuse järelevalve ülesannete täitmisel.

(7) Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet peaksid osana oma kvaliteedisüsteemist looma kontaktpunktid, et lihtsustada suhtlust riiklike pädevate asutuste, ravimiameti, komisjoni, müügiloa hoidjate ja ravimitega seotud ohtudest teatavate isikute vahel, nagu on osutatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 101 lõike 1 teises lõigus.

(8) Kui müügiloa hoidjad, riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet kasutavad järelevalve toimingute tulemuslikkuse jälgimiseks indikaatoreid, tuleks need näitajad dokumenteerida.

⁽¹⁾ ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.

⁽²⁾ EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

⁽³⁾ ELT L 348, 31.12.2010, lk 1.

⁽⁴⁾ ELT L 348, 31.12.2010, lk 74.

- (9) Ravimiohutuse järelevalve toimingud tuginevad üha enam suurte andmebaaside, nt andmebaasi Eudravigilance korrapärasele jälgimisele. Kuigi andmebaas Eudravigilance on eeldatavasti ravimiohutuse järelevalve alase teabe põhiallikas, tuleks arvesse võtta ka muudest allikatest pärit ravimiohutuse järelevalvega seotud teavet.
- (10) Müügiloa hoidjad, riiklikud pädevad asutused ja ravimi-amet peaksid pidevalt jälgima andmebaasi Eudravigilance sisalduvaid andmeid, et otsustada, kas on tekkinud uusi riske või on riskid muutunud, ning kas need ohud mõjutavad ravimi riski-kasu suhet. Nad peaksid vastavalt vajadusele valideerima ja kinnitama ohusignaale, tuginedes üksikjuhtude teatistele, aktiivse järelevalve süsteemide või uuringute koondandmetele, erialakirjandusele ja muudele allikatele. Seepärast on vaja kehtestada ohusignaali tuvastamist käsitlevad ühised nõuded, selgitada vastavalt müügiloa hoidjate, riiklike pädevate asutuste ja ravimiameti ülesandeid järelevalves, täpsustada ohusignaali valideerimine ja kinnitamine ning kindlaks määrata ohusignaali haldamise protsess.
- (11) Üldjuhul peaks ohusignaali tuvastamise puhul järgima tunnustatud meetodikat. Meetodika võib sõltuvalt käsitletava ravimi tüübist olla siiski erinev.
- (12) Rahvusvahelisel kokkulepitud terminoloogia, vormingu ja standardite kasutamine peaks lihtsustama ravimiohutuse järelevalve toiminguteks kasutatavate süsteemide koostoimimist ja vältima sama teabe kodeerimise dubleerimist. Lisaks peaks see hõlbustama pädevate asutuste rahvusvahelist teabevahetust.
- (13) Võimalikest kõrvaltoimetest teatamise lihtsustamiseks peaksid müügiloa hoidjad ja liikmesriigid neist teatama üksnes andmebaasi Eudravigilance. Andmebaas Eudravigilance tuleks sisse seada sellisel, et see võimaldaks viivitamata edastada müügiloa hoidjatelt võimalike kõrvaltoimete kohta saadud teated liikmesriikidele, kelle territooriumil kõrvaltoime ilmnes. Seepärast on vaja kehtestada ühine elektroonilise teate vorm, mida müügiloa hoidjad ja liikmesriigid kasutavad arvatavat kõrvaltoimet käsitleva teatise edastamiseks andmebaasi Eudravigilance.
- (14) Perioodilised ohutusaruanded on oluline vahend jälgimaks ravimi ohutusprofiili arengut pärast ravimi liidu turule viimist, siia kuulub ka riski-kasu suhte integreeritud (taas-)hindamine. Selleks et lihtsustada aruannete töötlemist ja hindamist, tuleks kehtestada ühised vormi- ja sisunõuded.
- (15) Kõigi uute müügiloataotluste puhul on nõutav riskijuhtimiskava. Kava sisaldab müügiloa hoidja kasutatava riskijuhtimissüsteemi üksikasjalikku kirjeldust. Selleks et lihtsustada riskijuhtimiskavade koostamist ning nende hindamist pädevate asutuste poolt, tuleks kehtestada ühised vormi- ja sisunõuded.
- (16) Kui pädevatel asutustel on ravimi ohutuse osas kahtlusi, peaks neil olema võimalik kohustada müügiloa hoidjat tegema müügiloa saamise järgseid ohutusuuringu. Müügiloa hoidja peaks enne nende uuringute algust esitama uuringuplaani. Lisaks sellele peaks müügiloa hoidja uuringute asjakohases etapis esitama uuringu kokkuvõtte ja lõpparuande. On asjakohane ette näha, et uuringuplaani, kokkuvõtte ja lõpparuande puhul järgitaks ühist vormi, et ravimiohutuse riskihindamise komiteel või pädevatel asutustel – kui uuringuid tehakse ainult ühes liikmesriigis, mis on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 22a kohaselt uuringute tegemist nõudnud – oleks lihtsam neid uuringuid heaks kiita ja kontrollida.
- (17) Käesolevat määrust tuleks kohaldada, ilma et see piiraks Euroopa Parlamendi ja nõukogu 24. oktoobri 1995. aasta direktiivi 95/46/EÜ (üksikisikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ja selliste andmete vaba liikumise kohta) ⁽¹⁾ ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu 18. detsembri 2000. aasta määruse (EÜ) nr 45/2001 (üksikisikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ühenduse institutsioonides ja asutustes ning selliste andmete vaba liikumise kohta) ⁽²⁾ kohaldamist. Kõigi ravimiohutuse järelevalve toimingute puhul on täielikult ja tõhusalt tagatud põhiõigus isikuandmete kaitsele. Rahva tervise kaitsmise eesmärk teenib olulist avalikku huvi ning seetõttu võib isikuandmete töötlemine olla õigustatud, kui tuvastatavaid isikuandmeid töödeldakse üksnes vajaduse korral ja asjaosalised hindavad seda vajadust ravimiohutuse järelevalve protsessi igas etapis. Riiklikud pädevad asutused ja müügiloa hoidjad võivad vajaduse korral asendada tuvastatavad isikuandmed pseudonüümidega.
- (18) Käesolevas määruses sätestatud meetmed on kooskõlas inimeste vabaduse kasutatavate ravimite alalise komitee arvamusega,

⁽¹⁾ EÜT L 281, 23.11.1995, lk 31.

⁽²⁾ EÜT L 8, 12.1.2001, lk 1.

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

I PEATÜKK

Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimik

Artikkel 1

Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku struktuur

1. Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimikus sisalduv teave on täpne ja vastab kehtivale ravimiohutuse järelevalve süsteemile.

2. Müügiloa hoidja võib vajaduse korral ravimite eri kategooriate puhul kasutada ravimiohutuse järelevalve eri süsteeme. Iga sellist süsteemi kirjeldatakse eraldiseisvas ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimikus.

Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimik hõlmab kõiki ravimeid, mille jaoks müügiloa hoidja on saanud müügiloa vastavalt direktiivile 2001/83/EÜ või määrusele (EÜ) nr 726/2004.

Artikkel 2

Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku sisu

Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimik sisaldab vähemalt kõiki järgmisi elemente.

1) Järgmine teave ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku kohta:

- a) vastutusala kirjeldus, millest ilmneb, et ravimiohutuse järelevalve eest vastutaval pädeval isikul on piisavad volitused, et ravimiohutuse järelevalve süsteemi edendada ja hallata ning parandada selle kooskõla ravimiohutuse järelevalve ülesannete ja vastutusosalaga;
- b) ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku *curriculum vitae* kokkuvõte, sh tõend andmebaasis Eudra-vigilance registreerimise kohta;
- c) ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku kontaktandmed;
- d) üksikasjad asenduskorralduste kohta, mida kohaldatakse ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku eemalviibimise korral;
- e) ravimiohutuse järelevalve küsimustega tegeleva kontaktisiku ülesanded (k.a tema kontaktandmed), kui selline isik on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 104 lõike 4 kohaselt riiklikul tasandil ametisse nimetatud.

2) Müügiloa hoidja organisatsioonilise struktuuri kirjeldus, sh loetelu kohtadest, kus järgmiseid ravimiohutuse järelevalvega seotud toiminguid tehakse: üksikjuhtude teatiste kogumine, hindamine, juhtude sisestamine ohutust käsitlevasse andmebaasi, perioodiliste ohutusaruannete koostamine, ohusignaali

lide tuvastamine ja analüüs, riskijuhtimise kava haldamine, müügiloa saamise eelsete ja järgsete uuringute haldamine ning müügiloa tingimustesse tehtavate ohutusega seotud muudatuste haldamine.

3) Ohutusteabe vastuvõtmiseks, koostamiseks, salvestamiseks ja avaldamiseks kasutatavate IT-süsteemide ja andmebaaside asukohta ja funktsiooni ning nendega seotud tegevuspädevuse kirjeldus; hinnang nende otstarbele vastavuse kohta.

4) Kirjeldus andmete käitlemise ja salvestamise ning järgmiste ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingutega seotud iga protsessi kohta:

- a) ravimi(te) riski-kasu vahelise suhte pidev jälgimine, selle jälgimise tulemused ja otsuste tegemine asjakohaste meetmete võtmise kohta;
- b) riskijuhtimissüsteemi(de) ja riskivähendamismeetmete tulemuste jälgimise toimimine;

c) üksikjuhtude teatiste kogumine, hindamine ja avaldamine;

d) perioodiliste ohutusaruannete koostamine ja esitamine;

e) ohutusküsimustest ning ravimi omaduste kokkuvõttesse ja ravimi infolehele tehtavatest ohutusega seotud muudatustest tervishoiutöötajatele ja üldsusele teatamise kord.

5) Ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingute kvaliteedisüsteemi kirjeldus, sh kõik järgmised elemendid:

a) artiklis 10 osutatud inimressursside haldamise kirjeldus, mis hõlmab järgmisi elemente: ravimiohutuse järelevalve toiminguteks ettenähtud organisatsioonilise struktuuri kirjeldus, sh viide töötajate pädevust tõendavate dokumentide asukohale; koolituspõhimõtete lühikokkuvõte, sh teave kvalifikatsiooni tõendavate dokumentide asukohta kohta; juhised kriitiliste protsesside kohta;

b) artiklis 12 osutatud dokumendihaldussüsteemi kirjeldus, sh ravimiohutuse järelevalves kasutatavate dokumentide asukoht;

c) järelevalvesüsteemi kirjeldus, millega jälgitakse ravimiohutuse järelevalve süsteemi toimivust ja artikli 11 nõuete täitmist.

6) Vajaduse korral nende toimingute ja/või teenuste kirjeldus, mille puhul müügiloa hoidja on kasutanud lepingulist allhanget vastavalt artikli 6 lõikele 1.

*Artikkel 3***Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku lisa sisu**

Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimikul on lisa, mis sisaldab järgmisi dokumente:

- 1) ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimikuga hõlmatud ravimite loetelu, sh ravimi nimetus ja toimeaine(te) rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN), ning liikmesriikidest, kus müügiluba kehtib;
- 2) kirjalikud eeskirjad ja menetlused, mida tuleb artikli 11 lõike 1 nõuete täitmiseks järgida;
- 3) artikli 6 lõikes 2 osutatud lepinguliste allhangete loetelu;
- 4) nende ülesannete loetelu, mille ravimiohutuse järelevalve eest vastutav pädev isik on edasi delegeerinud;
- 5) kõigi kavandatud ja lõpetatud auditite loetelu;
- 6) vajaduse korral artiklis 9 nimetatud tulemusnäitajate loetelu;
- 7) vajaduse korral teiste sama müügiloa hoidja hallatavate ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikute loetelu;
- 8) logiraamat, mis sisaldab artikli 5 lõikes 4 osutatud teavet.

*Artikkel 4***Haldamine**

1. Müügiloa hoidja vastutab ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku ajakohasuse eest ja vajaduse korral uuendab seda, et võtta arvesse saadud kogemust, tehnika ja teaduse arengut ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määrusesse (EÜ) nr 726/2004 tehtud muudatusi.
2. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku ja selle lisa versioone tuleb kontrollida ning neile tuleb märkida kuupäev, millal müügiloa hoidja neid viimati ajakohastas.
3. Kõik ravimiohutuse järelevalve korra hälbed, nende mõju ja haldamine tuleb ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikus kuni nende lahendamiseni dokumenteerida.
4. Ilma et see piiraks komisjoni 24. novembri 2008. aasta määruses (EÜ) nr 1234/2008 (mis käsitleb inimtervishoiu ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist)⁽¹⁾ sätestatud nõuete kohaldamist, teavitab müügiloa hoidja ravimiametit viivitamata ravimiohutuse

järelevalvesüsteemi peatoimiku asukohta mis tahes muudatustest või ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku kontaktandmete või nime muutusest. Ravimiamet ajakohastab vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 24 lõikes 1 osutatud andmebaasi Eudravigilance ja vajaduse korral määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 26 lõikes 1 osutatud Euroopa ravimite veebiportaali.

*Artikkel 5***Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimikus sisalduvate dokumentide vorm**

1. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku dokumendid on täielikud ja loetavad. Vajaduse korral võib teabe esitada tabeli või vookeemina. Kõik dokumendid indekseeritakse ja arhiveeritakse, et tagada nende kerge ja kiire leidmine kogu säilitamisaja jooksul.
2. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku andmed ja dokumendid võib esitada moodulitena vastavalt ravimiohutuse järelevalve heade tavade juhendis üksikasjalikult selgitatud süsteemile.
3. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut võib säilitada elektroonilises vormis, kui sellise säilitusviisiga tagatakse andmete loetavus aja jooksul ning auditite ja inspeksioonide jaoks on kättesaadav kergesti käsitletav väljatrükk.
4. Müügiloa hoidja märgib artikli 3 lõikes 8 osutatud logiraamatusse kõik viimase viie aasta jooksul tehtud ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku sisu muudatused, v.a artikli 2 lõike 1 punktides b–e ja artiklis 3 osutatud teave. Müügiloa hoidja märgib logiraamatusse kuupäeva, muudatuse eest vastutava isiku ja vajaduse korral muudatuse põhjuse.

*Artikkel 6***Lepingulised allhanked**

1. Müügiloa hoidja võib teatavad ravimiohutuse järelevalvesüsteemi toimingud delegeerida lepinguliste allhangete korras kolmandatele isikutele. Sellest hoolimata kannab ta täisvastutust ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku täielikkuse ja täpsuse eest.
2. Müügiloa hoidja koostab enda ja kolmandate isikute vaheliste selliste olemasolevate lepinguliste allhangete loetelu, millele on osutatud lõikes 1, ja märgib asjaomase(d) toote(d) ja territooriumi(d).

*Artikkel 7***Ravimiohutuse järelevalve süsteemi peatoimiku kättesaadavus ja asukoht**

1. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimik asub Euroopa Liidu territooriumil kohas, kus müügiloa hoidja peamisi ravimiohutuse järelevalve toiminguid teeb või Euroopa

⁽¹⁾ ELT L 334, 24.11.2008, lk 7.

Liidu territooriumil kohas, kus tegutseb ravimiohutuse järelevalve eest vastutav pädev isik.

2. Müügiloa hoidja tagab, et ravimiohutuse järelevalve eest vastutaval pädeval isikul on alaline juurdepääs ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikule.

3. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimik on inspeksiooni eesmärgil pidevalt ja viivitamata kättesaadav kohas, kus teda hoitakse.

Kui ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut hoitakse artikli 5 lõike 3 kohaselt elektroonilises vormis, on käesoleva artikli kohaldamisel piisav, kui elektroonilises vormis salvestatud andmed on koheselt kättesaadavad kohas, kus ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikut hoitakse.

4. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 23 lõike 4 kohaldamisel võib riiklik pädev asutus oma nõudmises piirduda ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku teatavate osade või moodulitega ning müügiloa hoidja kannab ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku koopia esitamise seotud kulud.

5. Riiklik pädev asutus ja ravimiamet võivad müügiloa hoidjalt korrapäraste ajavahemike järel nõuda artikli 3 lõikes 8 osutatud päeviku koopia esitamist.

II PEATÜKK

Ravimiohutuse järelevalve toimingute kvaliteedisüsteemi miinimumnõuded

1. jagu

Üldsätted

Artikkel 8

Kvaliteedisüsteem

1. Müügiloa hoidjad, riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet loovad kvaliteedisüsteemi, mis on ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemiseks piisav ja tõhus, ning kasutavad seda.

2. Kvaliteedisüsteem hõlmab organisatsiooni struktuuri, vastutusalasid, menetlusi, protsesse ja ressursse, asjakohast ressursside haldamist, eeskirjadest kinnipidamise jälgimist ja dokumendihaldust.

3. Kvaliteedisüsteem põhineb kõikidel järgmistel tegevustel:

- a) kvaliteedi planeerimine: struktuuri kehtestamine ning integreeritud ja sidusprotsesside kavandamine;
- b) kvaliteedinõuete järgimine: ülesannete ja kohustuste täitmine kooskõlas kvaliteedinõuetega;
- c) kvaliteedikontroll ja kvaliteedi tagamine: struktuuri ja protsesside mõju ning protsesside toimimise tulemuslikkuse jälgimine ja hindamine;

d) kvaliteedi parendamine: struktuuri ja protsesside korrigeerimine ja parandamine vastavalt vajadusele.

4. Kõik kvaliteedisüsteemi elemendid, nõuded ja sätted tuleb süstemaatiliselt ja korralikult dokumenteerida kirjalike juhiste ja tööjuhenditega, näiteks kvaliteediplaanide, kvaliteedijuhiste ja kvaliteediandmestikena.

5. Kõik isikud, kes osalevad riiklike pädevate asutuste ja ravimiameti poolt ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemiseks kehtestatud kvaliteedisüsteemi menetlustes ja protsessides, vastutavad nende kvaliteedisüsteemide ladusa toimimise eest ning tagavad süsteemse lähenemisviisi kohaldamise kvaliteediküsimuste ning kvaliteedisüsteemi rakendamise ja haldamise suhtes.

Artikkel 9

Indikaatorid

1. Müügiloa hoidja, riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet võivad kasutada indikaatoreid, et pidevalt jälgida ravimiohutuse järelevalve toimingute tulemuslikkust.

2. Ravimiamet võib indikaatorite loetelu avaldada ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel.

2. jagu

Müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalve toimingute kvaliteedisüsteemi miinimumnõuded

Artikkel 10

Inimressursside haldamine

1. Müügiloa hoidjal on ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemiseks piisav arv pädevaid ning nõuetekohaselt kvalifitseeritud ja koolitatud töötajaid.

Esimese lõigu kohaldamisel tagab müügiloa hoidja, et ravimiohutuse järelevalve eest vastutaval pädeval töötajal on piisavad teoreetilised ja praktilised teadmised ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemiseks. Kui pädeval isikul puudub Euroopa Parlamendi ja nõukogu 7. septembri 2005. aasta direktiivi 2005/36/EÜ (kutsekvalifikatsioonide tunnustamise kohta) ⁽¹⁾ artikli 24 kohane üldarsti kvalifikatsioon, tagab müügiloa hoidja, et ravimiohutuse järelevalve eest vastutavat pädevat isikut abistab arstiharidusega isik. Selline abi dokumenteeritakse nõuetekohaselt.

2. Juhtivtöötajate ja järelevalvepersonali, sealhulgas ravimiohutuse järelevalve eest vastutava pädeva isiku kohustused määratakse kindlaks ametijuhendites. Nende alluvussuhted nähakse ette organisatsiooni struktuuris. Müügiloa hoidja tagab, et

⁽¹⁾ ELT L 255, 30.9.2005, lk 22.

ravimiohutuse järelevalve eest vastutaval pädeval töötajal on piisavad volitused, et mõjutada müügiloa hoidja kvaliteedisüsteemi ja ravimiohutuse järelevalve toimingute tulemuslikkust.

3. Kõik ravimiohutuse järelevalve toimingutes osalevad töötajad saavad oma ülesannetele ja vastutusale vastavat põhi- ja täienduskoolitust. Müügiloa hoidja säilitab töötajate pädevuse dokumenteerimise, säilitamise ja arendamise eesmärgil koolituskavasid ja -andmeid ning tagab neile juurdepääsu auditeerimise ja kontrolli jaoks.

4. Müügiloa hoidja koostab asjakohased menetlusjuhised kiireloomulistes olukordades tegutsemiseks, k.a juhised tegevuste jätkuvuse tagamiseks.

Artikkel 11

Nõuetele vastavuse tagamine

1. Kehtestatakse eraldi kvaliteedisüsteemi juhendid ja protsessid selleks, et tagada järgmine:

- a) müügiloa hoidja jälgib pidevalt ravimiohutuse andmeid, hindab ohtude vähendamise ja ennetamise võimalusi ning võtab asjakohaseid meetmeid;
- b) müügiloa hoidja annab teadusliku hinnangu kogu ravimitega seotud ohte käsitlevale teabele, nagu on osutatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 101 lõike 1 teises lõigus;
- c) tõsiseid ja mittetõsiseid kõrvaltoimeid käsitlevate täpsete ja kontrollitavate andmete esitamine andmebaasi Eudravigilance direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 lõike 3 esimeses ja teises lõigus ettenähtud vastavate tähtaegade jooksul;
- d) ravimitega seotud ohte käsitleva teabe kvaliteet, terviklikkus ja täielikkus, sh menetlused dubleerimise vältimiseks ja ohusignaali valideerimiseks kooskõlas artikli 21 lõikega 2;
- e) müügiloa hoidja tõhus teabevahetus riiklike pädevate asutuste ja ravimiametiga, sh teabe vahetamine uute või muutunud ohtude, ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimiku, riskijuhtimissüsteemide, riskivähendusmeetmete, perioodiliste ohutusaruannete, korrigeerivate ja ennetavate tegevuste ning müügiloa saamise järgsete uuringute kohta;
- f) müügiloa hoidja ajakohastab ravimiinfot vastavalt uuematele teadusandmetele, kasutades sealhulgas Euroopa ravimite veebiportaali kaudu avalikustatud hinnanguid ja soovitusi; sellega seoses jälgib müügiloa hoidja pidevalt Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud teavet;

g) müügiloa hoidja edastab olulise ohutuslase teabe tervishoiutöötajatele ja patsientidele.

2. Kui müügiloa hoidja on teatavate ravimiohutuse järelevalve toimingutega seotud ülesannete kohta sõlminud allhankelepingud, vastutab ta selle eest, et nende ülesannete puhul kohaldataks tõhusat kvaliteedisüsteemi.

Artikkel 12

Dokumendihaldus ja andmete säilitamine

1. Müügiloa hoidjad salvestavad kogu ravimiohutuse järelevalvega seotud teabe ja tagavad, et seda käsitletakse ja säilitatakse viisil, mis võimaldab nende andmete täpset aruandlust, tõlgendamist ja kontrollimist.

Müügiloa hoidjad võtavad kasutusele dokumendihaldussüsteemi, mis hõlmab kõiki ravimiohutuse järelevalve toimingutes kasutatavaid dokumente ning mis tagab nende dokumentide leitavuse ning ohutusprobleemide uurimiseks võetud meetmete, sh uuringute kuupäevade ja otsustamisprotsessi jälgitavuse.

Müügiloa hoidjad võtavad kasutusele mehhanismid, mis teevad võimalikuks kõrvaltoime teatiste jälgitavuse ja järelmeetmete võtmise.

2. Müügiloa hoidjad hoolitsevad selle eest, et artiklis 2 osutatud andmeid säilitatakse vähemalt viis aastat pärast seda, kui müügiloa hoidja on ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikus kirjeldatud süsteemi toimimise ametlikult lõpetanud.

Kõikide müügiloaga ravimitega seotud ravimiohutuse järelevalve andmeid ja dokumente säilitatakse ravimi müügiloa kehtivusaja lõpuni ja vähemalt kümme aastat pärast müügiloa kehtivusaja lõppu. Dokumente säilitatakse siiski kauem, kui see on liidu või riiklike õigusaktide kohaselt nõutav.

Artikkel 13

Auditeerimine

1. Korrapärase ajavahemike järel tehakse kvaliteedisüsteemide riskipõhiseid auditeid, et tagada kvaliteedisüsteemi vastavus artiklites 8, 10, 11 ja 12 sätestatud kvaliteedisüsteemi nõuetele, ja kontrollida selle tõhusust. Kõnealuseid auditeid teevad isikud, kellel puudub igasugune otsene seos auditeeritava küsimuste või protsessidega või vastutus nende eest.

2. Vajaduse korral võetakse korrigeerivaid meetmeid, sh tehakse puuduste osas järelauditeid. Kõikide auditite ja järelaudite tulemuste kohta koostatakse aruanne. Auditiaruanne saadetakse auditeeritud küsimuste eest vastutavatele juhtkonna liikmetele. Auditite ja järelaudite kuupäevad ja tulemused dokumenteeritakse kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 104 lõike 2 teise lõiguga.

3. jagu

Riiklike pädevate asutuste ja ravimiameti ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingute kvaliteedisüsteemi miinimumnõuded*Artikkel 14***Inimressursside haldamine**

1. Riiklikel pädevatel asutustel ja ravimiametil on ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemiseks piisav arv pädevaid ning nõuetekohaselt kvalifitseeritud ja koolitatud töötajaid.

Organisatsiooni struktuur ning ülesannete ja vastutuse jaotus on selge ja vajalikul määral ligipääsetav. Luuakse kontaktpunktid.

2. Kõik ravimiohutuse järelevalve toimingutes osalevad töötajad saavad põhi- ja täienduskoolitust. Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet säilitavad töötajate pädevuse dokumenteerimise, säilitamise ja arendamise eesmärgil koolituskavasid ja -andmeid ning tagavad neile juurdepääsu auditeerimise eesmärgil.

3. Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet koostavad oma töötajate jaoks asjakohased menetlusjuhised kiireloomulistes olukordades tegutsemiseks, k.a juhised talitluspädevuse tagamiseks.

*Artikkel 15***Nõuetele vastavuse tagamine**

1. Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet võtavad kasutusele menetlused ja protsessid, et saavutada kõik järgmised eesmärgid:

- a) tagada esitatud ravimiohutuse järelevalve andmete kvaliteedi, k.a täielikkuse hindamine;
- b) tagada ravimiohutuse järelevalve andmete hindamine ja nende töötlemine vastavalt direktiivis 2001/83/EÜ ja määruses (EÜ) nr 726/2004 esitatud ajakavale;
- c) tagada sõltumatus ravimiohutuse järelevalve toimingute tegemisel;
- d) tagada riiklike pädevate asutuste vaheline tõhus teabevahetus ning teabevahetus riiklike pädevate asutuste ja ravimiameti vahel ning ka teabe edastamine patsientidele, tervishoiutöötajatele, müügiloa hoidjatele ja avalikkusele;
- e) tagada, et riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet teavitavad üksteist ja komisjoni oma kavatsusest teha avaldusi mitmes liikmesriigis lubatud ravimi või sellises ravimis sisalduva toimeaine ohutuse kohta kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 106a;
- f) läbi viia inspeksiioone, sh enne müügiloa väljastamist;

2. Lisaks lõikes 1 nimetatud menetlustele kehtestavad riiklikud pädevad asutused menetlused nende territooriumil ilmnevate kõigi võimalike kõrvaltoimete kogumiseks ja registreerimiseks.

3. Ravimiamet kehtestab menetlused meditsiinikirjanduse jälgimiseks kooskõlas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikliga 27.

*Artikkel 16***Dokumendihaldus ja andmete säilitamine**

1. Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet salvestavad kogu ravimiohutuse järelevalvega seotud teabe ja tagavad, et seda käsitatakse ja säilitatakse viisil, mis võimaldab nende andmete täpset aruandlust, tõlgendamist ja kontrollimist.

Nad võtavad kasutusele dokumendihaldussüsteemi, mis hõlmab kõiki ravimiohutuse järelevalve toimingutes kasutatavaid dokumente ning mis tagab nende dokumentide leitavuse ning ohutusprobleemide uurimiseks võetud meetmete, sh uuringute kuupäevade ja otsustamisprotsessi jälgitavuse.

2. Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet hoolitsevad selle eest, et ravimiohutuse järelevalve süsteemi kirjeldavaid olulisi dokumente säilitatakse vähemalt viis aastat pärast seda, kui müügiloa hoidja on ravimiohutuse järelevalvesüsteemi peatoimikus kirjeldatud süsteemi toimimise ametlikult lõpetanud.

Kõikide müügiloaga ravimitega seotud ravimiohutuse järelevalve andmeid ja dokumente säilitatakse ravimi müügiloa kehtivusaja lõpuni ja vähemalt kümme aastat pärast müügiloa kehtivusaja lõppu. Dokumente säilitatakse siiski kauem, kui see on liidu või riiklike õigusaktide kohaselt nõutav.

*Artikkel 17***Auditeerimine**

1. Korrapärase ajavahemike järel tehakse ühise metoodika alusel kvaliteedisüsteemi riskipõhiseid auditeid, et tagada kvaliteedisüsteemi vastavus artiklites 8, 14, 15 ja 16 sätestatud nõuetele, ning kontrollida selle tõhusust.

2. Vajaduse korral võetakse korrigeerivaid meetmeid, sh tehakse puuduste osas järelauditeid. Audituaruanne saadetakse auditeeritud küsimuste eest vastutavatele juhtkonna liikmetele. Auditite ja järelaudite kuupäevad ja tulemused dokumenteeritakse.

*III PEATÜKK***Andmebaasi Eudravigilance andmete seire miinimumnõuded***Artikkel 18***Üldsätted**

1. Ravimiamet ja riiklikud pädevad asutused teevad koostööd andmebaasis Eudravigilance olevate andmete seire alal.

2. Müügiloa hoidjad jälgivad andmebaasis Eudravigilance olevaid andmeid mahus, millele neil on andmebaasis juurdepääs.

3. Müügiloa hoidjad, riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet tagavad andmebaasi Eudravigilance pideva seire sagedusega, mis on proportsionaalne tuvastatud ohu, võimalike ohtude ja vajadusega täiendava teabe järele.

4. Iga liikmesriigi pädevad asutused vastutavad oma riigi territooriumilt pärit andmete seire eest.

Artikkel 19

Muutunud ohtude ja uute ohtude kindlaksmääramine

1. Uute või muutunud ohtude kindlaksmääramine põhineb ravimit või toimeainet käsitlevate ohusignaalide tuvastamisel ja analüüsil.

Käesoleva peatüki kohaldamisel tähendab ohusignaal ühest või mitmest allikast pärit teavet, sh vaatlusi ja katseid, mis osutavad uuele võimalikule põhjuslikule seosele või sekkumise ja sündmuse või omavahel seotud sündmuste kogumi vahelise teadaoleva seose uuele aspektile (kas negatiivsele või kasulikule), mille tõenäosust hinnatakse piisavaks, et seda kontrollida.

Andmebaasi Eudravigilance andmete järelevalvel võetakse arvesse ainult kõrvaltoimetega seotud ohusignaale.

2. Ohusignaali tuvastamiseks kasutatakse multidistsiplinaarset lähenemisviisi. Andmebaasi Eudravigilance sisest ohusignaali tuvastamist täiendab vajaduse korral statistiline analüüs. Pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteega konsulteerimist võib ravimiamet avaldada nende kliiniliste kõrvalekallete loetelu, mida tuleb ohusignaali tuvastamisel arvesse võtta.

Artikkel 20

Ohusignaali tõendava väärtuse kindlaksmääramise meetodika

1. Riiklikud pädevad asutused, müügiloa hoidjad ja ravimiamet kasutavad ohusignaali tugevuse kindlaksmääramiseks tunnustatud meetodikat, milles võetakse arvesse kliinilist olulisust, seose kvantitatiivset tugevust, andmete sidusust, ekspositsiooni-vastuse suhet, bioloogilist võimalikkust, katsete tulemusi, võimalikke analoogiaid ning andmete olemust ja kvaliteeti.

2. Ohusignaalide prioriseerimisel võetakse arvesse eri tüüpi faktoreid, eelkõige seda, kas tegemist on uue seose või ravimiga, samuti faktoreid, mis on seotud seose tugevuse, kõnealuse reaktsiooni tõsiduse ning andmebaasi Eudravigilance esitatud aruannete dokumenteerimisega.

3. Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatab kasutatava(d) meetodika(d) korrapäraselt läbi ja avaldab vajaduse korral soovitusel.

Artikkel 21

Ohusignaalide haldamine

1. Ohusignaali haldamise protsess koosneb järgmisest: ohusignaali tuvastamine, ohusignaali valideerimine, ohusignaali kinnitamine, ohusignaali analüüs ja prioriseerimine, ohusignaali hindamine ja soovitusel meetmete kohta.

Käesoleva artikli kohaldamisel tähendab ohusignaali valideerimine protsessi, mille käigus hinnatakse tuvastatud ohusignaali toetavaid andmeid, et kontrollida, kas kättesaadav teave sisaldab piisavalt tõendeid võimaliku uue põhjusliku seose või teadaoleva seose uue aspekti kohta, ning kas tuvastatud ohusignaali täiendav hindamine on seega põhjendatud.

2. Kui müügiloa hoidja tuvastab andmebaasi Eudravigilance järelevalve tulemusena uue ohusignaali, valideerib ta selle ja teatab sellest viivitamata ravimiametile ja riiklikele pädevatele asutustele.

3. Kui peetakse vajalikuks valideeritud ohusignaali täiendavalt analüüsida, kinnitatakse ohusignaal niipea kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 30 päeva jooksul selle saamisest järgmiselt:

- kui ohusignaal on esitatud ravimi kohta, millele on antud müügiluba kooskõlas direktiiviga 2001/83/EÜ, kinnitab ohusignaali selle liikmesriigi pädev asutus, kus ravimit turustatakse või artikli 22 lõike 1 kohaselt määratud juhtliikmesriigi või seda liikmesriiki abistava liikmesriigi pädev asutus;
- kui ohusignaal on esitatud määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt müügiloa saanud ravimi kohta, kinnitab ohusignaali ravimiamet koostöös liikmesriikidega.

Valideeritud ohusignaali analüüsimisel võivad riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet arvesse võtta ka muud kättesaadavat teavet ravimi kohta.

Kui ohusignaali valiidsust ei kinnitata, tuleb ravimit käsitlevatele kinnitamata ohusignaalidele siiski pöörata erilist tähelepanu juhul, kui neile järgnevad sama ravimit käsitlevad uued ohusignaalid.

4. Ilma et see piiraks lõigete 2 ja 3 kohaldamist, valideerivad ja kinnitavad riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet iga ohusignaali, mille nad on tuvastanud andmebaasi Eudravigilance pideva järelevalve käigus.

5. Kõik kinnitatud ohusignaalid sisestatakse ravimiameti hallatavasse seiresüsteemi ja edastatakse ravimiohutuse riskihindamise komiteele, kes teeb direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107h lõike 2 ja määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 28a lõike 2 kohaselt ohusignaalide algse analüüsi ja määrab kindlaks prioriteedid.

6. Ravimiamet teavitab asjaomaseid müügiloa hoidjaid viivitamata mis tahes kinnitatud ohusignaali hindamist käsitlevatest ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldustest.

Artikkel 22

Tööjaotus ohusignaali haldamisel

1. Ravimite puhul, millele on antud direktiivi 2001/83/EÜ kohane müügiluba rohkem kui ühes liikmesriigis ja selliste mitmete ravimite koostises olevate toimeainete puhul, millele on antud vähemalt üks direktiivi 2001/83/EÜ kohane müügiluba, võivad liikmesriigid direktiivi 2001/83/EÜ artikli 27 kohases koordineerimisrühmas kokku leppida, et nad nimetavad juhtliikmesriigi ja vajaduse korral juhtliikmesriiki abistava liikmesriigi. Kõik sellised nimetamised vaadatakse üle vähemalt iga nelja aasta järel.

Juhtliikmesriik jälgib teiste liikmesriikide nimel andmebaasi Eudravigilance ning valideerib ja kinnitab ohusignaali kooskõlas artikli 21 lõigetega 3 ja 4. Kaasjuhiks määratud liikmesriik abistab juhtliikmesriiki nende ülesannete täitmisel.

2. Juhtliikmesriigi ja vajaduse korral juhtliikmesriiki abistava liikmesriigi nimetamisel võib koordineerimisrühm võtta arvesse seda, kas mõni liikmesriik toimib referentliikmesriigina kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 28 lõikega 1 või perioodilise ohutusaruande hindamisaruande ettekandjana kooskõlas sama direktiivi artikliga 107e.

3. Ravimiamet avaldab Euroopa ravimite veebiportaalis nende toimeainete loetelu, mille puhul kohaldatakse selle artikli kohast tööjaotust ning juhtliikmesriigi ja teda abistava liikmesriigi nimed, kes vastutavad nende toimeainete järelevalve eest andmebaasis Eudravigilance.

4. Ilma et see piiraks lõike 1 kohaldamist, vastutavad kõik liikmesriigid direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107h lõike 1 punkti c ja artikli 107h lõike 3 kohaselt andmete järelevalve eest andmebaasis Eudravigilance.

5. Ravimite puhul, millele on antud müügiluba määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt, abistab ravimiametit andmebaasi Euravigilance andmete järelevalves ettekandja, kelle ravimiohutuse riskihindamise komitee määrab kooskõlas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 62 lõikega 1.

Artikkel 23

Ohusignaali haldamise toetamine

Ravimiamet toetab andmebaasi Euravigilance seiret, andes riiklikele pädevatele asutustele juurdepääsu järgmisele teabele:

- a) andmeväljundid ja statistilised aruanded, mis võimaldavad läbi vaadata kõiki teatava toimeaine või ravimiga seotud kõrvaltoimeid, millest on andmebaasi Eudravigilance teatatud;
- b) üksikjuhtude teatiste ja juhtude seeriade hindamist hõlbustavad kohandatud otsinguvõimalused;

c) andmete kohandatud rühmitamine ja stratifitseerimine, mis võimaldab tuvastada patsiendirühmad, kellele on suurem kõrvaltoimete esinemise risk või kelle puhul on tõenäolised tõsisemad kõrvaltoimed;

d) ohusignaali tuvastamise statistilised meetodid.

Lisaks sellele tagab ravimiamet müügiloa hoidjatele asjakohase toetuse andmebaasi Eudravigilance järelevalveks.

Artikkel 24

Ohusignaali tuvastamise kontrolljälg

1. Riiklikud pädevad asutused ja ravimiamet säilitavad kontrolljälje andmebaasis Eudravigilance ohusignaali tuvastamiseks tehtud toimingutest, asjaomastest päringutest ja nende tulemustest.

2. Kontrolljälje abil saab jälgida, kuidas ohusignaale on tuvastatud ning kuidas valideeritud ja kinnitatud ohusignaale on hinnatud.

IV PEATÜKK

Terminoloogia, vormingute ja standardite kasutamine

Artikkel 25

Rahvusvaheliselt kokkulepitud terminite kasutamine

1. Liikmesriigid, müügiloa hoidjad ja ravimiamet kasutavad ravimiohutuse ja ravimialase teabe liigitamise, otsingute, esitamise, riski-kasu suhte hindamise, elektroonilise edastamise ja avalikustamise korral järgmist terminoloogiat:

- a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), mille on välja töötanud inimravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvaheline ühtlustamiskonverents (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), multidistsiplinaarne teema M1;
- b) Euroopa farmakopöa komisjoni avaldatud standardterminite loetelu;
- c) standardis EN ISO 11615:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information” (ISO/FDIS 11615:2012) sätestatud terminid;
- d) standardis EN ISO 11616:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information” (ISO/FDIS 11616:2012) sätestatud terminid;

- e) standardis EN ISO 11238:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on substances” (ISO/FDIS 11238:2012) sätestatud terminid;
- f) standardis EN ISO 11239:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation and routes of administration” (ISO/FDIS 11239:2012) sätestatud terminid;
- g) standardis EN ISO 11240:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), „Data elements and structures for unique identification and exchange of units of measurement” (ISO/FDIS 11240:2012) sätestatud terminid.

2. Liikmesriigid, riiklikud pädevad asutused või müügiloa hoidjad esitavad inimravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelisele ühtlustamiskonverentsile, Euroopa farmakopöa komisjonile, Euroopa Standardikomiteele või Rahvusvahelise Standardiorganisatsioonile vajaduse korral taotluse lisada uus termin lõikes 1 osutatud terminoloogiale. Sellisel juhul teavitavad nad sellest ravimiametit.

3. Liikmesriigid, riiklikud pädevad asutused või müügiloa hoidjad jälgivad lõikes 1 osutatud terminoloogia kasutamist kas süstemaatiliselt või korrapärase pistelise kontrolli abil.

Artikkel 26

Rahvusvaheliselt kokkulepitud vormingute ja standardite kasutamine

1. Riiklikud pädevad asutused, müügiloa hoidjad ja ravimiamet kasutavad ravimiohutuse ja ravimialase teabe kirjeldamise, otsingute, esitamise, riski-kasu suhte hindamise, elektroonilise edastamise ja avalikustamise korral järgmisi vorminguid ja standardeid:

- a) XEVPRM – Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message (andmebaasi Eudravigilance ravimit käsitlev laiendatud teatesõnum) – ravimiameti avaldatud vorming, mida kasutatakse kõiki liidus lubatud inimintervishoius kasutatavaid ravimeid käsitleva teabe elektrooniliseks edastamiseks kooskõlas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 57 lõike 2 teise lõiguga;

- b) ICH E2B(R2) „Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports”;
- c) ICH M2 standard „Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification”.

2. Lõike 1 kohaldamisel võivad riiklikud pädevad asutused, müügiloa hoidjad ja ravimiamet kasutada ka järgmisi vorminguid ja standardeid:

- a) EN ISO 27953-2:2011 Health Informatics, Individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance - Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR (ISO 27953-2:2011);
- b) EN ISO 11615:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information” (ISO/FDIS 11615:2012);
- c) EN ISO 11616:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information” (ISO/FDIS 11616:2012);
- d) EN ISO 11238:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on substances” (ISO/FDIS 11238:2012);
- e) EN ISO 11239:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, „Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation and routes of administration” (ISO/FDIS 11239:2012);
- f) EN ISO 11240:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, „Data elements and structures for unique identification and exchange of units of measurement” (ISO/FDIS 11240:2012).

V PEATÜKK

Võimalikke kõrvaltoimeid käsitlevate teatiste esitamine

Artikkel 27

Üksikjuhu teatis

Üksikjuhu teatist kasutatakse juhul, kui andmebaasi Eudravigilance teatatakse arvatavatest ravimi kõrvaltoimetest ühel patsiendil konkreetsel ajahetkel.

Artikkel 28

Üksikjuhu teatise sisu

1. Liikmesriigid ja müügiloa hoidjad tagavad, et kõik üksikjuhu aruanded on võimalikult täielikud ja edastavad nende aruannete ajakohastused andmebaasi Eudravigilance täpselt ja usaldusväärselt.

Kirreavitamise korral on üksikjuhu teatise märgitud vähemalt tuvastatav teataja, tuvastatav patsient, üks võimalik kõrvaltoime ja asjaomane ravim (asjaomased ravimid).

2. Liikmesriigid ja müügiloa hoidjad märgivad üles üksikasjalikud andmed, mis on vajalikud üksikjuhu teatisega seotud täiendava teabe saamiseks. Teatiste täiendavad andmed dokumenteeritakse kohasel moel.

3. Võimalikest kõrvaltoimetest teatamise korral esitavad liikmesriigid ja müügiloa hoidjad iga üksikjuhu kohta kogu kättesaadava teabe, sh järgmise teabe:

- a) haldusteave: aruande tüüp, kuupäev, juhtumi ülemaailmne unikaalne identifitseerimisnumber, saatja unikaalne identifitseerimistunnus ja saatja tüüp; kuupäev, millal teade allikalt esimest korda saadi ning kõige hilisema teabe saamise kuupäev (märkida täpne kuupäev); juhtumi muud identifitseerimistunnused ja nende allikad, viited üksikjuhu teatise saatja valduses olevatele muudele kättesaadavatele dokumentidele (nende olemasolu korral);
- b) meditsiiniajakirjade toimetajate rahvusvahelise komitee väljatöötatud nn Vancouveri süsteemi ⁽¹⁾ kohased viited maailma erialakirjanduses avaldatud kõrvaltoimete kirjeldustele, k.a artiklite ingliskeelsed ülevaatlilikud kokkuvõtted;
- c) uuringu tüüp, uuringu nimi, sponsori uuringunumber ja uuringu registreerimisnumber aruannete puhul, mis käsitlevad uuringuid, mis ei kuulu Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis

käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes) ⁽²⁾ kohaldamisalasse;

- d) teave esmas(te) allika(te) kohta: teataja identifitseerimisandmed, sh elukohaliikmesriik ja erialane kvalifikatsioon;
- e) patsiendi identifitseerimisandmed (ja vanema andmed vanemat ja last käsitleva aruande puhul), sh vanus esmakordse reaktsiooni tekkimise ajal, vanuserühm, raseduse kestus, kui kõrvaltoime/kõrvalnäht tuvastatakse lootel, kaal, pikkus või sugu, viimase menstruatsiooni kuupäev ja/või raseduse kestus kokkupuute ajal;
- f) asjakohane anamnees ja kaasnevad asjaolud;
- g) kõrvaltoime tekkimises kahtlustatava(te) ravimi(te), sh koostoimet omavate ravimite direktiivi 2001/83/EÜ artikli 1 lõike 20 kohased nimetused, või kui need ei ole teada, toimeaine(d) ja mis tahes muud tunnused, mis võimaldavad ravimi(te) identifitseerimist, sh müügiloa hoidja nimi, müügiloa number, müügiloa väljastanud riik, ravimivorm ja manustamisviis (k.a vanemale), konkreetse juhtumi näidustused, manustatud annus, manustamise algus- ja lõppkuupäev, ravimi(te)ga seoses võetud meetmed, kahtlusaluse ravimi manustamise lõpetamise ja manustamise uuesti alustamise mõju;
- h) bioloogiliste ravimite puhul partiinumber(numbrid);
- i) samaaegselt manustatavad ravimid, mis on tuvastatud kooskõlas punktiga g ja mida ei kahtlustata seotuses kõrvaltoime tekkimisega ja vajaduse korral patsiendile (ja lapsevanemale) varem manustatud ravimid;
- j) teave võimalik(e) kõrvaltoime(te) kohta: võimalik(e) kõrvaltoime(te) algus- ja lõppkuupäev või kestus, tõsidus, võimalik(e) kõrvaltoime(te) tagajärg viimase vaatluse ajal, kahtlusaluse ravimi manustamise ja kõrvaltoime alguse vaheline ajavahemik, sõnad või väljendid, mida esmase teate esitaja kõrvaltoime(te) kirjeldamiseks kasutas ning liikmesriik või kolmas riik, kus võimalik kõrvaltoime esines;
- k) patsiendi uurimise seisukohast oluliste testide ja menetluste tulemused;
- l) patsiendi surma korral surma kuupäev ja teatatud põhjus, k.a lahkamisel kindlakstehtud põhjus;
- m) võimaluse korral juhtumi selgitus, kus esitatakse kogu asjakohane teave üksikjuhtumi kohta, v.a mittetõsised kõrvaltoimed;
- n) üksikjuhu teatise tühistamise või muutmise põhjused.

⁽¹⁾ International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336:309–15.

⁽²⁾ EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.

Punkti b kohaldamisel esitab esimese aruande esitanud müügiloa hoidja ravimiameti nõudmise korral asjaomase artikli koopia (võttes arvesse autoriõigusega seatud piiranguid) ning artikli täieliku ingliskeelse tõlke.

Punkti h kohaldamisel peavad partiinumbri teadaamiseks olema kehtestatud järelemeetmed, kui selline teave ei ole esmaruandest kättesaadav.

Punkti m kohaldamisel esitatakse teave loogilises ajalises järjestuses, võttes arvesse patsiendil tekkinud seisundi kronoloogiat, kliinilist kulgu, ravimeetmeid, tulemust ja hiljem saadud teavet; selgituses esitatakse kokkuvõtlikult ka kõik asjakohased lahkamistulemused ja surmajärgsed leiud.

4. Kui arvatavast kõrvaltoimest teatav selgitus või kirjeldus esitatakse muus ELi ametlikus keeles kui inglise keel, esitab müügiloa hoidja originaaltekstiga koos ingliskeelse kokkuvõtte.

Liikmesriigid võivad juhtumi selgitused esitada oma ametlikus keeles või ametlikes keeltes. Sellisel juhul esitavad nad juhtumi selgituse tõlke, kui ravimiamet või teised liikmesriigid seda võimalike ohusignaali hindamiseks nõuavad.

Väljaspool ELi esinenud võimalikku kõrvaltoimet käsitlev aruanne esitatakse inglise keeles.

Artikkel 29

Võimalikke kõrvaltoimeid käsitleva elektroonilise teate vorm

Liikmesriigid ja müügiloa hoidjad kasutavad arvatavaid kõrvaltoimeid käsitleva elektroonilise teate edastamise korral artiklis 26 sätestatud vormi ja artiklis 25 sätestatud terminoloogiat.

VI PEATÜKK

Riskijuhtimiskavad

Artikkel 30

Riskijuhtimiskava sisu

1. Müügiloa hoidja koostatud riskijuhtimiskava koosneb järgmistest elementidest:

- a) asjaomase ravimi (asjaomaste ravimite) ohutusprofiili kindlaksmääramine ja kirjeldus;
- b) viide sellele, kuidas asjaomase ravimi (asjaomaste ravimite) ohutusprofiili kirjeldada;
- c) ravimitega seotud ohtude ennetamise või minimeerimise meetmete dokumenteerimine, sealhulgas hinnang kõnealuste sekkumiste tõhususe kohta;
- d) nende müügiloa saamise järgsete kohustuste dokumenteerimine, mis on loa saamise tingimuseks.

2. Ravimite suhtes, mis sisaldavad sama toimeainet ja kuuluvad samale müügiloa hoidjale, võidakse kohaldada sama riskijuhtimiskava.

3. Kui riskijuhtimiskavas osutatakse müügiloa saamise järgsetele uuringutele, tuleb märkida, kas müügiloa hoidja on need

uurinud algatanud ning haldab ja rahastab neid vabatahtlikult või riiklike pädevate asutuste, ravimiameti või komisjoni kehtestatud kohustuse alusel. Riskijuhtimiskava kokkuvõttes loetletakse kõik müügiloa saamise järgsed kohustused ning lisatakse nende ajakava.

Artikkel 31

Riskijuhtimiskava kokkuvõte

1. Kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 106 punktiga c ja määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 26 lõike 1 punktiga c avaldatav riskijuhtimiskava kokkuvõte sisaldab riskijuhtimiskava põhipunkte, kus põhitähelepanu on pööratud riskivähendamismeetmetele, ning olulist teavet võimalike ja tuvastatud ohtude kohta asjaomase ravimi ohutuse spetsifikatsioonist lähtudes.

2. Kui riskijuhtimiskavas käsitletakse rohkem kui ühte ravimit, esitatakse iga ravimi kohta eraldi riskijuhtimiskava kokkuvõte.

Artikkel 32

Riskijuhtimiskava ajakohastamine

1. Kui müügiloa hoidja riskijuhtimiskava ajakohastab, esitab ta ajakohastatud riskijuhtimiskava vastavalt riiklikele pädevatele asutustele või ravimiametile. Pärast kokkuleppe saavutamist vastavalt kas riikliku pädeva asutuse või ravimiametiga võib müügiloa hoidja esitada üksnes need moodulid, mida on ajakohastatud. Vajaduse korral esitab müügiloa hoidja pädevale asutusele või ravimiametile riskijuhtimiskava ajakohastatud kokkuvõtte.

2. Riskijuhtimiskava igale esitatud versioonile märgitakse versiooni number ja kuupäev.

Artikkel 33

Riskijuhtimiskava vorm

Riskijuhtimiskava esitatakse I lisas sätestatud vormis.

VII PEATÜKK

Perioodilised ohutusaruanded

Artikkel 34

Perioodiliste ohutusaruannete sisu

1. Perioodiline ohutusaruanne põhineb kõikidel kättesaadavatel andmetel ning selles pööratakse põhitähelepanu uuele teabele, mis on saanud teatavaks pärast ajavahemikku, mida viimane perioodiline ohutusaruanne hõlmas.

2. Perioodilises ohutusaruandes esitatakse täpne hinnang ravimit kasutanud inimeste arvu kohta, sh kõik andmed müüginõu ja retseptide hulga kohta. Ekspositsiooni ulatust käsitlevale hinnangule lisatakse tegeliku kasutuse kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs, milles vajaduse korral näidatakse, kuidas tegelik kasutus ettenähtud kasutusest erineb; analüüsis võetakse arvesse kõiki müügiloa hoidjale kättesaadavaid andmeid, sh vaatlus- ja ravimikasutamisuuringute tulemusi.

3. Perioodiline ohutusaruanne sisaldab nende riskivähendamismeetmete tõhususe hindamise tulemusi, mis on riski-kaasu hindamise seisukohast olulised.

4. Müügiloa hoidjad ei pea perioodilises ohutusaruandes alati kajastama täpseid üksikjuhtude loetelusi ja juhtumikirjeldusi. Juhtumikirjeldused tuleb siiski esitada perioodilise ohutusaruande asjaomases riskihindamist käsitlevas jaos, kui need moodustavad lahutamatu osa nimetatud jaos käsitletava ohusignaali või ohutusprobleemi teaduslikust analüüsist.

5. Kumulatiivsete ohutusandmete ja riski-kaasu analüüsi hindamise põhjal teeb müügiloa hoidja perioodilises ohutusaruandes järeldused selle kohta, kas on vaja teha muudatusi ja/või võtta meetmeid, sh mõju esitatavas perioodilises ohutusaruandes käsitletava ravimi(te) omaduste heakskiidetud kokkuvõttele.

6. Kui direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 107c osutatud liidu kontrollpäevade ja perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sageduse loetelus ei ole teisiti määratletud või vastavalt vajadusele kas riiklike pädevate asutuste või ravimiametiga ei ole teisiti kokku lepitud, koostatakse kõigi sama toimeainet sisaldavate ja samale müügiloa hoidjale antud müügiloaga hõlmatud ravimite kohta üks perioodiline ohutusaruanne. Perioodiline ohutusaruanne hõlmab kõiki näidustusi, manustamisviise, ravimivorme ja manustamisrežiime sõltumata sellest, kas neile on luba antud eri nimede all ja eri menetluste kaudu. Vajaduse korral esitatakse teave teatavate näidustuste, manustamisviiside, ravimivormide ja manustamisrežiimide kohta perioodilises ohutusaruandes eraldi jaos ja mis tahes ohutusküsimustega tegeletakse vastavalt.

7. Kui direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 107c osutatud liidu kontrollpäevade ja perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete esitamise sageduse loetelus ei ole teisiti määratletud, esitab müügiloa hoidja perioodilises ohutusaruandes käsitletava aine puhul, millele on müügiluba antud kombinatsioonravimi koostisosana, kas eraldi perioodilise ohutusaruande toimeainete kombinatsiooni kohta, millele on antud müügiluba samale müügiloa hoidjale, lisades ristviite üht toimeainet käsitlevale perioodilisele ohutusaruandele või esitab andmed kombinatsiooni kohta ühes üht toimeainet käsitlevas perioodilises ohutusaruandes.

Artikkel 35

Perioodiliste ohutusaruannete vorm

1. Perioodiliste ohutusaruannete elektrooniliseks edastamiseks kasutatakse II lisas sätestatud vormi.

2. Ravimiamet võib avaldada II lisas sätestatud moodulite vormingud.

VIII PEATÜKK

Müügiloa saamise järgsed ohutusuuringud

Artikkel 36

Reguleerimisala

1. Käesolevat peatükki kohaldatakse müügiloa saamise järgsete mittesekkuvate ohutusuuringute suhtes, mille müügiloa hoidja on algatanud või mida ta haldab või rahastab kohustuse alusel, mille riiklik pädev asutus, ravimiamet või komisjon on kehtestanud kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 21a ja 22a ja määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklite 10 ja 10a.

2. Müügiloa hoidja esitab kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artiklitega 107n ja 107p esitatud uuringuplaani, lõpparuande kokkuvõtte ja lõpparuande inglise keeles, v.a juhul, kui uuringud tehakse ainult ühes liikmesriigis, mis on nende tegemist nõudnud kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 22a. Viimati nimetatud juhul esitab müügiloa hoidja uuringuplaani pealkirja ja kokkuvõtte ning uuringu lõpparuande kokkuvõtte tõlke inglise keelde.

3. Müügiloa hoidja tagab, et kõiki uuringuandmeid käsitletakse ja säilitatakse viisil, mis võimaldab nende andmete täpset aruandlust, tõlgendamist ja kontrollimist ning et uuringus osalejate andmete konfidentsiaalsus on kaitstud. Müügiloa hoidja tagab, et uuringu lõpparuandes sisalduvate andmete koostamiseks kasutatud analüütilisi andmekogumeid ja statistikaprogramme säilitatakse elektrooniliselt ning need on auditeerimise ja kontrollimise jaoks kättesaadavad.

4. Ravimiamet võib avaldada uuringuplaani, kokkuvõtte ja lõpparuande asjakohased vormingud.

Artikkel 37

Mõisted

Käesolevas peatükis kasutatakse järgmisi mõisteid:

- 1) „andmete kogumise algus” – kuupäev, millal uuringu andmekogumisse salvestatakse esimest korda teave esimese uuringus osaleja kohta või andmete teisesse kasutamise korral kuupäev, millal andmete väljavõtmine algas;
- 2) „andmete kogumise lõpp” – kuupäev, millest alates analüütiline andmekogum on tervikuna kättesaadav.

Artikkel 38

Müügiloa saamise järgsete ohutusuuringute vorm

Müügiloa saamise järgsete mittesekkuvate ohutusuuringute uuringuplaanid, kokkuvõtted ja lõpparuanded esitatakse III lisas sätestatud vormis.

IX PEATÜKK

Lõppsätted

Artikkel 39

Andmekaitse

Käesolev määrus ei piira riiklike pädevate asutuste ja müügiloa hoidjate kohustusi seoses isikuandmete töötlemisega vastavalt direktiivile 95/46/EÜ ega ravimiameti kohustusi seoses isikuandmete töötlemisega vastavalt määrusele (EÜ) nr 45/2001.

Artikkel 40

Üleminekusätted

1. Müügiloa hoidjate, riiklike pädevate asutuste ja ravimiameti kohustust kasutada artikli 25 lõike 1 punktides c–g sätestatud terminoloogiat kohaldatakse alates 1. juulist 2016.

2. Artikli 26 lõiget 2 kohaldatakse alates 1. juulist 2016:

3. Müügiloa hoidja kohustust järgida artiklites 29–38 sätestatud vormi- ja sisunõudeid kohaldatakse alates 10. jaanuarist 2013.

Artikkel 41

Jõustumine ja kohaldamine

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates 10. juulist 2012.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 19. juuni 2012

Komisjoni nimel

president

José Manuel BARROSO

I LISA

Riskijuhtimiskavad*Riskijuhtimiskava vorm*

Riskijuhtimiskava koosneb järgmistest moodulitest:

I osa. Ravimi (ravimite) ülevaade

II osa. Ohutuse spetsifikatsioon

Moodul SI: näidustuste ja sihtpopulatsiooni(de) epidemioloogia

Moodul SII: ohutuse spetsifikatsiooni mittekliiniline osa

Moodul SIII: kokkupuude kliinilise uuringu käigus

Moodul SIV: kliinilistes uuringutes uurimata populatsioon

Moodul SV: müügiloa andmise järgne kogemus

Moodul SVI: ELi lisanõuded ohutuse spetsifikatsioonile

Moodul SVII: tuvastatud ja võimalikud ohud

Moodul SVIII: ohutusküsimuste kokkuvõte

III osa. Ravimiohutuse järelevalve kava (k.a müügiloa saamise järgsed ohutusuuringud)

IV osa. Müügiloa saamise järgsete efektiivsusuuringute kavad

V osa. Riskivähendamismeetmed (k.a riskivähendamismeetmete tõhususe hinnang)

VI osa. Riskijuhtimiskava kokkuvõte

VII osa. Lisad

II LISA

Elektronilisel teel esitatavate perioodiliste ohutusaruannete vorm

Perioodiline ohutusaruanne koosneb järgmistest moodulitest:

I osa. Allkirjastatud tiitelleht

II osa. Kokkuvõte

III osa. Sisukord

1. Sissejuhatus
2. Müügiloo ülemaailmne staatus
3. Aruandeperioodil ohutuse kaalutlustel võetud meetmed
4. Ohutusteabe muudatused
5. Hinnanguline kokkupuude ja kasutusviisid
 - 5.1. Uuringus osalejate kumulatiivne kokkupuude kliinilise uuringu käigus
 - 5.2. Patsiendi kumulatiivne ja aruandeperioodi kokkupuude turustamiskogemuse põhjal
6. Andmed kokkuvõtlike tabelitena
 - 6.1. Ülevaatlik informatsioon
 - 6.2. Kokkuvõtlikud tabelid kumulatiivsete andmetega tõsiste kõrvalnähtude kohta kliinilistes uuringutes
 - 6.3. Turuletulekujärgsetel andmeallikatel põhinevad kokkuvõtlikud tabelid kumulatiivsete ja aruandeperioodi andmete kohta
7. Kokkuvõte kliiniliste katsete olulistest tulemustest aruandeperioodil
 - 7.1. Lõppenud kliinilised uuringud
 - 7.2. Käimasolevad kliinilised uuringud
 - 7.3. Pikaajaline jälgimine
 - 7.4. Ravimi muu terapeutiline kasutus
 - 7.5. Uued ohutusandmed kindlaksmääratud ravikombinatsioonide kohta
8. Mittesekkuvate uuringute tulemused
9. Muudest kliinilistest uuringutest ja allikatest pärinevad andmed
10. Mittekliinilised andmed
11. Kirjandus
12. Muud perioodilised aruanded
13. Vähenenud efektiivsus võrdlusrühmaga kliinilistes uuringutes
14. Viimase hetke andmed

15. Ülevaade ohusignaalidest: uued, käimasolevad ja lõpetatud
 16. Ohusignaalide ja riskide hindamine
 - 16.1. Ohutusküsimuste kokkuvõtted
 - 16.2. Ohusignaalide hindamine
 - 16.3. Riskide ja uue teabe hindamine
 - 16.4. Riskide iseloomustus
 - 16.5. Riskivähendamise tõhusus (vajaduse korral)
 17. Kasu hindamine
 - 17.1. Oluline algteave kasu ja kasulikkuse kohta
 - 17.2. Hiljuti tuvastatud teave kasu ja kasulikkuse kohta
 - 17.3. Kasu iseloomustus
 18. Integreeritud riski-kasu analüüs lubatud näidustuste puhul
 - 18.1. Riski-kasu kontekst – meditsiiniline vajadus ja olulised alternatiivid
 - 18.2. Riski-kasu analüüsi hindamine
 19. Järeldused ja meetmed
 20. Perioodilise ohutusaruande lisad
-

III LISA

Müügiloa saamise järgsete ohutusuringute plaanid, kokkuvõtted ja lõpparuanded

1. Uuringuplaani vorm

1. Pealkiri: informatiivne pealkiri, mis sisaldab uuringu ülesehitusele, asjaomasele ravimile, toimeainele või ravimiklassile osutavaid üldkasutatavaid mõisteid, ning alapealkiri, kus on märgitud versiooni identifikaator ja viimase versiooni kuupäev.
2. Müügiloa hoidja.
3. Vastutavad osapooled, k.a kõigi koostööd tegevate asutuste ja muude asjaomaste uuringukohtade loetelu.
4. Kokkuvõte: uuringuplaani eraldi kokkuvõte, milles on järgmised alajaotused:
 - a) pealkiri ja alapealkirjad, milles on märgitud uuringuplaani versioon ja kuupäev ning põhiautori nimi ja asutus;
 - b) põhjendused ja taust;
 - c) uuritav küsimus ja eesmärgid;
 - d) uuringu ülesehitus;
 - e) uuritavad;
 - f) tulemusnäitajad;
 - g) andmeallikad;
 - h) uuringu maht;
 - i) andmete analüüs;
 - j) etapid.
5. Muudatused ja ajakohastamised: kõik pärast andmete kogumise algust uuringuplaani tehtud olulised muudatused ja ajakohastamised, sh muudatuse või ajakohastamise põhjendus, muutmise kuupäev ja viide uuringuplaani osale, kus muudatus tehti.
6. Etapid: tabel, kuhu on märgitud järgmiste etappide kavandatud kuupäevad:
 - a) andmete kogumise algus;
 - b) andmete kogumise lõpp;
 - c) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107m lõikes 5 osutatud uuringu edenemisaruanne (edenemisaruanne);
 - d) uuringutulemuste vahearuanne, vajaduse korral;
 - e) uuringutulemuste lõpparuanne.
7. Põhjendused ja taust: ohu(ohtude), ohutusprofili või riskijuhtimismeetmete kirjeldus, mille tulemusena kehtestati müügiloaga kaasneva kohustusena uuringu läbiviimine.
8. Uuritav küsimus ja eesmärgid kooskõlas kohustuslikku uuringut nõudnud riikliku pädeva asutuse otsusega.
9. Uurimismeetodid: uurimismeetodite kirjeldus, sh järgmine:
 - a) uuringu ülesehitus;
 - b) uuringu raamistik: uuritava populatsiooni kindlaksmääramine: isikud, koht, ajavahemik ja valikukriteeriumid, k.a mis tahes kaasamis- ja väljajätmiskriteeriumide põhjendused. Kui lähtepopulatsioonist koostatakse valim, esitatakse uuritava populatsiooni kirjeldus ja valimi koostamise meetodi üksikasjad. Kui uuring põhineb süstemaatilisel ülevaatel või metaanalüüsil, selgitatakse uuringu valiku- ja kõlblikuskriteeriume;
 - c) tulemusnäitajad;

- d) andmeallikad: strateegiad ja andmeallikad ekspositsiooni kindlaksmääramiseks, tulemusnäitajad ja kõik muud uuringu eesmärkide seisukohast olulised näitajad. Kui uuringus kasutatakse olemasolevaid andmeallikaid, näiteks elektroonilisi terviseandmeid, esitatakse kogu teave nende andmete salvestamise ja kodeerimise valiiduse kohta. Kui kasutatakse süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi, kirjeldatakse otsingustrateegiat ja -protsesse ning kõiki uurijatelt saadud andmete kinnitamiseks kasutatavaid meetodeid;
 - e) uuringu maht: uuringu kavandatud maht, uuringu hinnangute soovitatav täpsus ja kõik arvutused uuringu minimaalse mahu kohta, mis võimaldab eelnevalt kindlaksmääratud ohu tuvastamist eelnevalt kindlaksmääratud võimsusega;
 - f) andmehaldus;
 - g) andmete analüüs;
 - h) kvaliteedikontroll;
 - i) uurimismeetodite piirangud.
10. Uuringus osalevate isikute kaitse: kaitsemeetmed nende riiklike ja ELi nõuete täitmiseks, mille eesmärk on tagada müügiloo saamisjärgetes mittesekkuvates ohutusuuringutes osalejate heaolu ja õigused.
11. Kõrvalnähtude/kõrvaltoimete ja muude meditsiiniliselt oluliste nähtude haldamine ja aruandlus uuringu ajal.
12. Uuringutulemuste levitamise ja avaldamise kavad.
13. Viited.

2. Uuringu lõpparuande kokkuvõtte vorm

1. Pealkiri ja alapealkirjad, milles on märgitud kokkuvõtte kuupäev ning põhiautori nimi ja asutus.
2. Märksõnad (kõige rohkem viis märksõna, mis iseloomustavad uuringu põhijooni).
3. Põhjendus ja taust.
4. Uuritav küsimus ja eesmärgid.
5. Uuringu ülesehitus.
6. Uuringu raamistik.
7. Uuritavad ja uuringu maht, k.a uuringus osalemise katkestanud isikud.
8. Tulemusnäitajad ja andmeallikad.
9. Tulemused.
10. Arutelu (sh vajaduse korral uuringutulemuste mõju hindamine ravimi riski-kasu suhtele).
11. Müügiloo hoidja.
12. Vastutavate uurijate nimed ja töökohad.

3. Uuringu lõpparuande vorm

1. Pealkiri: pealkiri, mis sisaldab uuringu ülesehitusele osutavaid üldkasutatavaid mõisteid; alapealkirjad, milles on märgitud lõpparuande kuupäev ning põhiautori nimi ja asutus.
2. Kokkuvõte: käesoleva lisa punktis 2 osutatud eraldi kokkuvõte.
3. Müügiloo hoidja: müügiloo hoidja nimi ja aadress.
4. Uurijad: vastutav uurija ja kõigi teiste osalevate uurijate nimed, ametikohad, teaduskraadid, aadressid ja asutused ning kõigi koostööd tegevate esmaste institutsioonide ja muude asjakohaste uuringukohtade loetelu.
5. Etapid: järgmiste etappide kuupäevad:
 - a) andmete kogumise algus (kavandatud ja tegelikud kuupäevad);
 - b) andmete kogumise lõpp (kavandatud ja tegelikud kuupäevad);
 - c) uuringu edenemisarüanded;

- d) uuringutulemuste vahearuanded, vajaduse korral;
 - e) uuringutulemuste lõpparuanne (kavandatud ja tegelik kuupäev);
 - f) mis tahes muud uuringu seisukohast olulised etapid, k.a kuupäev, millal uuring uuringute elektroonilises registris registreeriti.
6. Põhjendused ja taust: nende ohutusküsimuste kirjeldus, mille tõttu uuring algatati ning asjaomaste avaldatud ja avaldamata andmete kriitiline ülevaade, milles hinnatakse asjakohast teavet ja lünki teadmistes, mida uuringuga kavatsetakse täita.
7. Uuritav küsimus ja eesmärgid.
8. Uuringuplaani muudatused ja ajakohastamised: kõik pärast andmete kogumise algust esialgsesse uuringuprotokollilt tehtud olulised muudatused ja ajakohastamised, sh iga muudatuse või ajakohastamise põhjendus.
9. Uurimismeetodid.
- 9.1. Uuringu ülesehitus: uuringu ülesehituse põhielemendid ja nende valimise põhjendus.
- 9.2. Uuringu raamistik: raamistik, uuringu seisukohast olulised kohad ja kuupäevad, sh ajavahemikud personali komplekteerimiseks, järelevalveks ja andmete kogumiseks. Kui kasutatakse süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi, esitatakse uuringute valiku kriteeriumid koos põhjendusega.
- 9.3. Uuritavad: lähtepopulatsioon ja uuritavate valikukriteeriumid. Esitada tuleb osalejate valimiseks kasutatud allikad ja meetodid, vajaduse korral haigusjuhu kinnitamise meetodid, uuringu katkestanud isikute arv ja katkestamise põhjused.
- 9.4. Näitajad: kõik tulemusnäitajad, ravimi kasutamised, ennustavad näitajad, võimalikud segavad asjaolud ja mõju muutvad tegurid, sh kasutatavad mõisted. Vajaduse korral esitatakse diagnostilised kriteeriumid.
- 9.5. Andmeallikad ja mõõtmine: iga huvipakkuva näitaja puhul andmeallikad ning hindamis- ja mõõtmismeetodite üksikasjad. Kui uuringus on kasutatud olemasolevaid andmeallikaid, näiteks elektroonilisi terviseandmeid, esitatakse kogu teave nende andmete salvestamise ja kodeerimise valiidsuse kohta. Kui kasutatakse süsteemset/süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi, kirjeldatakse kõiki andmeallikaid, otsingustrateegiat, uuringute valimise meetodeid, andmete väljavõtmise meetodeid ning kõiki protsesse, mis on seotud uurijatelt andmete saamise ja nende kinnitamisega.
- 9.6. Nihe.
- 9.7. Uuringu maht: uuringu maht, uuringu mahu arvutamise põhjendused ja kõik meetodid kavandatud mahu saavutamiseks.
- 9.8. Andmete teisendamine: andmete teisendamised, arvutused ja töötlemine, sh teave selle kohta, kuidas kvantitatiivseid andmeid on analüüsimisel käsitatud, kuidas andmeid grupeeriti ja miks.
- 9.9. Statistilised meetodid; järgmiste elementide kirjeldus:
- a) peamised kokkuvõtlikud näitajad,
 - b) kõik uuringus kasutatud statistilised meetodid,
 - c) kõik alarühmade ja koostoitmete uurimiseks kasutatud meetodid,
 - d) puudevate andmete küsimuse lahendamine,
 - e) kõik tundlikkuse analüüsid,
 - f) kõik uuringuplaanis sisalduva andmeanalüüsi kava muudatused ja nende muudatuste põhjendused.
- 9.10. Kvaliteedikontroll: andmete kvaliteedi ja terviklikkuse tagamise mehhanismid.
10. Tulemused: järgmiste alajaotustena.
- 10.1. Osalejad: uuringus osalejate arv uuringu igal etapil. Kui kasutatakse süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi, esitatakse nende uuringute arv, mida on kontrollitud, mille kõlblikkust on hinnatud ja mis on ülevaatesse kaasatud, ning väljajätmise põhjused igal etapil.
- 10.2. Kirjeldavad andmed: uuringus osalejate iseloomustus, teave ekspositsiooni ja võimalike segavate asjaolude kohta ning nende osalejate arv, kelle andmed on puudulikud. Kui kasutatakse süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi, esitatakse kõigi uuringute iseloomustus, kust andmeid võeti.

- 10.3. Tulemusandmed: uuringus osalejate arv põhitulemusnäitajate kategooriate kaupa.
 - 10.4. Peamised tulemused: kohandamata hinnangud ja vajaduse korral segavate tegurite alusel kohandatud hinnangud ning nende täpsus. Vajaduse korral teisendatakse suhtelise riski näitajad mõistliku ajavahemiku absoluutseks riskiks.
 - 10.5. Muud analüüsid.
 - 10.6. Kõrvalnähud ja kõrvaltoimed.
 11. Arutelu.
 - 11.1. Peamised tulemused: peamised tulemused võrreldes uuringu eesmärkidega, lõpetatud müügiiloasaamisjärgse ohutus-uuringu järeldusi toetavad ja nendega vastuolus olevad varasemad uuringud ja vajaduse korral uuringutulemuste mõju toote kasu-kahju suhtele.
 - 11.2. Võimalikud puudused: uuringu piirangud, võttes arvesse tingimusi, mis võisid mõjutada andmete kvaliteeti või terviklikkust, uuringus rakendatud lähenemisviisi piiranguid ja meetodeid nende lahendamiseks, võimaliku nihke ja ebatäpsuse allikaid ning juhtude valideerimist. Tähelepanu tuleb pöörata nii võimalike nihete suunale kui ka ulatusele.
 - 11.3. Tõlgendamine: tulemuste tõlgendamine, võttes arvesse eesmärke, piiranguid, analüüside paljusust, sarnaste uuringute tulemusi ja muid asjakohaseid tõendeid.
 - 11.4. Üldistatavus.
 12. Viited.
-