

VYKONÁVACIE NARIADENIE KOMISIE (EÚ) č. 520/2012

z 19. júna 2012

o vykonávaní farmakovigilančných činností stanovených v nariadení Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 z 31. marca 2004, ktorým sa stanovujú postupy Spoločenstva pri povoľovaní liekov na humánne použitie a na veterinárne použitie a pri vykonávaní dozoru nad týmito liekmi a ktorým sa zriaďuje Európska agentúra pre lieky ⁽¹⁾, a najmä na jeho článok 87a,

so zreteľom na smernicu Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánných liekoch ⁽²⁾, a najmä na jej článok 108,

keďže:

(1) Nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 1235/2010 z 15. decembra 2010, ktorým sa mení a dopĺňa, pokiaľ ide o dohľad nad liekmi na humánne použitie, nariadenie (ES) č. 726/2004, ktorým sa stanovujú postupy Spoločenstva pri povoľovaní liekov na humánne použitie a na veterinárne použitie a pri vykonávaní dozoru nad týmito liekmi a ktorým sa zriaďuje Európska agentúra pre lieky, a nariadenie (ES) č. 1394/2007 o liekoch na inovatívnu liečbu ⁽³⁾, sa posilnilo a zracionalizovalo monitorovanie bezpečnosti liekov, ktoré boli umiestené na trh v Únii. Podobné ustanovenia sa do smernice 2001/83/ES zaviedli smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2010/84/EÚ z 15. decembra 2010, ktorou sa, pokiaľ ide o dohľad nad liekmi, mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánných liekoch ⁽⁴⁾.

(2) Farmakovigilančné činnosti sa týkajú spravovania liekov na humánne použitie v súvislosti s bezpečnosťou počas ich celého životného cyklu.

(3) Nariadením (EÚ) č. 1235/2010 a smernicou 2010/84/EÚ sa zaviedol koncept hlavného súboru systému dohľadu nad liekmi (hlavný súbor systému farmakovigilancie). Aby hlavný súbor systému farmakovigilancie presne zohľadňoval systém farmakovigilancie používaný drži-

teľom povolenia na uvedenie na trh, mal by obsahovať kľúčové informácie a dokumenty zahŕňajúce všetky aspekty farmakovigilančných činností vrátane informácií o úlohách, ktoré boli zadané tretím stranám. Mal by prispieť k vhodnému plánovaniu a vykonávaniu auditov zo strany držiteľa povolenia na uvedenie na trh a k dohľadu nad farmakovigilančnými činnosťami zo strany kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu. Zároveň by to malo príslušným vnútroštátnym orgánom umožniť overenie súladu, pokiaľ ide o všetky aspekty systému.

(4) Informácie obsiahnuté v hlavnom súbore systému farmakovigilancie by sa mali spravovať takým spôsobom, aby boli zohľadnené akékoľvek vykonané zmeny a aby boli ľahko prístupné a dostupné pre príslušné vnútroštátne orgány na účely inšpekcií.

(5) Systémy kvality by mali tvoriť integrálnu súčasť systému farmakovigilancie. Minimálnymi požiadavkami systému kvality na výkon farmakovigilančných činností by sa malo zabezpečiť, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a Európska agentúra pre lieky (ďalej len „agentúra“) vytvorili primeraný a účinný systém kvality, ktorým sa zabezpečí účinné monitorovanie súladu a primeraná a riadna dokumentácia všetkých prijatých opatrení. Malo by sa nimi tiež zabezpečiť, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra mali k dispozícii dostatočný počet kompetentných zamestnancov s príslušnou kvalifikáciou a odbornou prípravou.

(6) Dodržiavaním dobre vymedzeného systému kvality by sa malo zabezpečiť vykonávanie všetkých činností farmakovigilancie takým spôsobom, aby sa nimi dosiahli želané výsledky alebo ciele kvality na realizáciu úloh v oblasti farmakovigilancie.

(7) Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra by mali ako súčasť svojho systému kvality zriadiť kontaktné miesta na umožnenie interakcie medzi príslušnými vnútroštátnymi orgánmi, agentúrou, Komisiou, držiteľmi povolenia na uvedenie na trh a osobami podávajúcimi informácie o rizikách spojených s liekmi, ako je uvedené v článku 101 ods. 1 druhom pododseku smernice 2001/83/ES.

(8) Ak držiteľia povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra používajú ukazovatele výkonu na monitorovanie dobrého vykonávania farmakovigilančných činností, uvedené ukazovatele by mali byť zdokumentované.

⁽¹⁾ Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1.

⁽²⁾ Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽³⁾ Ú. v. EÚ L 348, 31.12.2010, s. 1.

⁽⁴⁾ Ú. v. EÚ L 348, 31.12.2010, s. 74.

- (9) Význam periodického monitorovania rozsiahlych databáz, ako je napr. databáza Eudravigilance, pri vykonávaní farmakovigilančných činností rastie. Hoci sa predpokladá použitie databázy Eudravigilance ako významného zdroja informácií v oblasti farmakovigilancie, mali by sa zohľadniť aj informácie v oblasti farmakovigilancie pochádzajúce z iných zdrojov.
- (10) Držiteľia povolenia na uvádzanie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra by mali priebežne monitorovať údaje v databáze Eudravigilance s cieľom určiť, či existujú nové riziká alebo či sa riziká zmenili, a či uvedené riziká majú dosah na vyváženosť rizík a prínosov lieku. Mali by podľa potreby validovať a potvrdzovať signály na základe preskúmania bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch, súhrnných údajov z aktívnych systémov dohľadu alebo štúdií, informácií z literatúry alebo iných zdrojov údajov. Preto je potrebné vytvoriť spoločné požiadavky na zisťovanie signálov, objasniť príslušné úlohy monitorovania, ktoré majú držiteľia povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra, podľa potreby objasniť, ako sa validujú a potvrdzujú signály, a špecifikovať proces spravovania signálov.
- (11) Vo všeobecnosti by sa zisťovanie signálov malo uskutočňovať na základe uznanej metodiky. Metodika sa však môže meniť v závislosti od typu lieku, na ktorý sa má vzťahovať.
- (12) Používanie medzinárodne dohodnutej terminológie, formátu a noriem by malo uľahčiť interoperabilitu systémov používaných na vykonávanie farmakovigilančných činností a predchádza sa ním aj duplikácii kódovania rovnakej informácie. Malo by tiež umožniť jednoduchšiu výmenu informácií medzi regulačnými orgánmi na medzinárodnej úrovni.
- (13) S cieľom zjednodušiť oznamovanie podozrivých nežiaducich účinkov by mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh a členské štáty podávať správy o uvedených účinkoch iba do databázy Eudravigilance. Databáza Eudravigilance by mala umožňovať okamžité postupovanie správ o podozreniach na nežiaduce účinky prijatých od držiteľov povolenia na uvedenie na trh členským štátom, na ktorých území sa účinky vyskytli. Preto je potrebné vytvoriť spoločný elektronický formát, ktorý by držiteľom povolenia na uvedenie na trh a členským štátom umožňoval zasielanie údajov o podozrení na nežiaduce účinky do databázy Eudravigilance.
- (14) Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti sú dôležitým nástrojom monitorovania vývoja bezpečnostného profilu lieku po jeho uvedení na trh Únie vrátane integrovaného (pre-)hodnotenia vyváženosti rizík a prínosov.
- S cieľom uľahčiť ich spracovanie a hodnotenie by sa mali stanoviť spoločné požiadavky, pokiaľ ide o formát a obsah.
- (15) Plány riadenia rizík sa vyžadujú v prípade všetkých nových žiadostí o povolenie na uvedenie na trh. Obsahujú podrobný opis systému riadenia rizík, ktorý používajú držiteľia povolenia na uvedenie na trh. S cieľom uľahčiť prípravu plánov riadenia rizík a ich hodnotenie príslušnými orgánmi by sa mali stanoviť spoločné požiadavky, pokiaľ ide o formát a obsah.
- (16) Ak príslušné orgány majú pochybnosti v súvislosti s bezpečnosťou lieku, mali by byť schopné uložiť držiteľom povolenia na uvedenie na trh povinnosť, aby vykonali štúdie o bezpečnosti po vydaní povolenia. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal pred vykonaním daných štúdií predložiť návrh protokolu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal okrem toho vo vhodnej fáze predložiť abstrakt štúdie a záverečnú správu štúdie. Je vhodné zabezpečiť spoločný formát protokolu, abstraktu a záverečnej správy štúdie s cieľom uľahčiť výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) alebo príslušným orgánom schválenie štúdií a dohľad nad nimi v prípade štúdií, ktoré sa majú uskutočniť iba v jednom členskom štáte, ktoré štúdiu vyžadujú podľa článku 22a smernice 2001/83/ES.
- (17) Toto nariadenie by sa malo uplatňovať bez toho, aby bola dotknutá smernica Európskeho parlamentu a Rady 95/46/ES z 24. októbra 1995 o ochrane fyzických osôb pri spracovaní osobných údajov a voľnom pohybe týchto údajov⁽¹⁾, a bez toho, aby bolo dotknuté nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 45/2001 z 18. decembra 2000 o ochrane jednotlivcov so zreteľom na spracovanie osobných údajov inštitúciami a orgánmi Spoločenstva a o voľnom pohybe takýchto údajov⁽²⁾. Pri všetkých farmakovigilančných činnostiach by sa malo plne a účinne zaručiť základné právo na ochranu osobných údajov. Účel zabezpečenia verejného zdravia predstavuje dôležitý verejný záujem, a preto by pri spracovaní identifikovateľných osobných údajov malo byť spracovanie osobných údajov odôvodnené len v prípade potreby a iba vtedy, ak zúčastnené strany posúdia, že je to nevyhnutné v každej fáze farmakovigilančného procesu. Príslušné vnútroštátne orgány a držiteľia povolenia na uvedenie na trh môžu podľa potreby použiť pseudonymy a nahradiť nimi identifikovateľné osobné údaje.
- (18) Opatrenia stanovené v tomto nariadení sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre humánne lieky,

(1) Ú. v. ES L 281, 23.11.1995, s. 31.

(2) Ú. v. ES L 8, 12.1.2001, s. 1.

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

KAPITOLA I

Hlavný súbor systému farmakovigilancie

Článok 1

Štruktúra hlavného súboru systému farmakovigilancie

1. Informácie v hlavnom súbore systému farmakovigilancie by mali byť presné a zohľadňovať zavedený farmakovigilančný systém.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže podľa potreby použiť osobitné farmakovigilančné systémy pre rôzne kategórie liekov. Každý takýto systém musí byť opísaný v osobitnom hlavnom súbore systému farmakovigilancie.

Všetky lieky, v prípade ktorých držiteľ povolenia na uvedenie na trh získal povolenie na uvedenie na trh v súlade so smernicou 2001/83/ES alebo s nariadením (ES) č. 726/2004, budú zahrnuté v hlavnom súbore systému farmakovigilancie.

Článok 2

Obsah hlavného súboru systému farmakovigilancie

Hlavný súbor systému farmakovigilancie obsahuje prinajmenšom všetky tieto údaje:

1. Informácie týkajúce sa kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu:

- opis povinností preukazujúcich, že kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilanciu má dostatočnú právomoc nad systémom farmakovigilancie s cieľom podporovať, udržiavať a zlepšovať súlad s farmakovigilančnými úlohami a zodpovednosťami;
- stručný životopis kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu vrátane dôkazu o registrácii v databáze Eudravigilance;
- kontaktné údaje kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu;
- údaje o náhradných opatreniach uplatňovaných v prípade neprítomnosti kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu;
- povinnosti kontaktnej osoby pre záležitosti farmakovigilancie, ak bola takáto osoba vymenovaná na vnútroštátnej úrovni v súlade s článkom 104 ods. 4 smernice 2001/83/ES vrátane kontaktných údajov.

2. Opis organizačnej štruktúry držiteľa povolenia na uvedenie na trh vrátane zoznamu miesta (miest), kde sa vykonávajú tieto farmakovigilančné činnosti: zhromažďovanie bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch, hodnotenie, bezpečne zapisovanie prípadov do databázy, prípravu perio-

dicky aktualizovaných správ o bezpečnosti, zisťovanie a analýzu signálov, riadenie plánu riadenia rizík, riadenie štúdií pred vydaním a po vydaní povolenia a riadenie bezpečnostných zmien, pokiaľ ide o podmienky povolenia na uvedenie na trh.

3. Opis lokalizácie, funkčnosti a prevádzkovej zodpovednosti za počítačové systémy a databázy používané na prijímanie, usporadúvanie, zaznamenávanie a oznamovanie informácií o bezpečnosti a posudzovanie ich vhodnosti na daný účel.

4. Opis zaobchádzania s údajmi a ich zaznamenávania a procesu používaného v prípade každej z týchto farmakovigilančných činností:

a) priebežné monitorovanie vyváženosti rizík a prínosov lieku(-ov), výsledok uvedeného monitorovania a rozhodovací postup na prijímanie vhodných opatrení;

b) fungovanie systému(-ov) riadenia rizík a monitorovania výsledku opatrení na minimalizáciu rizika;

c) zhromažďovanie, hodnotenie a podávanie bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch;

d) príprava a zasielanie periodicke aktualizovaných správ o bezpečnosti;

e) postupy na oznamovanie pochybností zdravotníckym pracovníkom a všeobecnej verejnosti, pokiaľ ide o bezpečnosť a zmeny súvisiace s bezpečnosťou, týkajúce sa súhrnu vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov.

5. Opis systému kvality na vykonávanie farmakovigilančných činností vrátane týchto údajov:

a) opis riadenia ľudských zdrojov podľa článku 10 s obsahom týchto údajov: opis organizačnej schémy na vykonávanie farmakovigilančných činností s odkazom na lokalizáciu záznamov o kvalifikácii zamestnancov; zhrňujúci opis konceptu odbornej prípravy vrátane odkazu na lokalizáciu súborov týkajúcich sa odbornej prípravy; pokyny týkajúce sa hlavných procesov;

b) opis systému riadenia záznamov uvedeného v článku 12 vrátane lokalizácie dokumentov používaných na farmakovigilančné činnosti;

c) opis systému na monitorovanie fungovania systému farmakovigilancie a na súlad s článkom 11.

6. Prípadne opis činností a/alebo služieb, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh zadal tretím stranám v súlade s článkom 6 ods. 1.

Článok 3

Obsah prílohy hlavného súboru systému farmakovigilancie

Súčasťou hlavného súboru systému farmakovigilancie je príloha s obsahom týchto dokumentov:

1. zoznam liekov, na ktoré sa vzťahuje hlavný súbor systému farmakovigilancie vrátane názvu lieku, medzinárodného nechráneného názvu (INN – international non-proprietary name) účinnej(-ých) látky(-ok) a členského(-ých) štátu(-ov), v ktorých je povolenie platné;
2. zoznam stratégií a postupov na účely súladu s článkom 11 ods. 1 písomnej podobe;
3. zoznam zmlúv uzavretých s tretími stranami uvedený v článku 6 ods. 2;
4. zoznam úloh, ktoré delegovala kvalifikovaná osoba pre farmakovigilanciu;
5. zoznam všetkých plánovaných a ukončených auditov;
6. prípadne zoznam ukazovateľov výkonnosti uvedených v článku 9;
7. prípadne zoznam ďalších hlavných súborov systému farmakovigilancie toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh;
8. denník (logbook) s obsahom informácií podľa článku 5 ods. 4.

Článok 4

Údržba

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude zabezpečovať, aby bol hlavný súbor systému farmakovigilancie aktualizovaný, a v prípade potreby ho bude revidovať s cieľom zohľadniť získané skúsenosti, technický a vedecký pokrok a zmeny a doplnenia smernice 2001/83/ES a nariadenia (ES) č. 726/2004.
2. Bude zabezpečené, aby pri hlavnom súbore systému farmakovigilancie a jeho prílohe boli sledované verzie, a bude v nich uvedený dátum, kedy ho držiteľ povolenia na uvedenie na trh naposledy aktualizoval.
3. Všetky odchýlky od farmakovigilančných postupov, ich dosah a ich riadenie sa dokumentujú v hlavnom súbore systému farmakovigilancie až do ich vyriešenia.
4. Bez toho, aby boli dotknuté požiadavky stanovené v nariadení Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008 o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh⁽¹⁾, držiteľ povolenia na uvedenie na trh oznámi agentúre bezodkladne každú zmenu

lokalizácie hlavného súboru systému farmakovigilancie alebo zmeny kontaktných údajov a mena kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu. Agentúra príslušným spôsobom aktualizuje databázu Eudravigilance uvedenú v článku 24 ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004, a v prípade potreby európsky internetový portál pre lieky uvedený v článku 26 ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Článok 5

Forma dokumentov obsiahnutých v hlavnom súbore systému farmakovigilancie

1. Dokumenty hlavného súboru systému farmakovigilancie sú úplné a čitateľné. Ak je to vhodné, informácie sa môžu poskytnúť v podobe tabuliek a schém. Všetky dokumenty sú označené a archivované, aby ich bolo možné presne a jednoducho vyhľadať počas celého obdobia uchovávaní.
2. Údaje a dokumenty v hlavnom súbore systému farmakovigilancie sa môžu predstaviť v moduloch v súlade so systémom podrobne opísaným v pokynoch na dobré farmakologické postupy.
3. Hlavný súbor systému farmakovigilancie sa môže uchovávať v elektronickej podobe za predpokladu, že médiá používané na uchovávanie ostávajú aj po čase čitateľné a na audity a inšpekcie sa môže sprístupniť tlačaná kópia s jasnou štruktúrou.
4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v denníku uvedenom v článku 3 bode 8 zaznamená každú zmenu obsahu hlavného súboru systému farmakovigilancie uskutočnenú počas posledných piatich rokov s výnimkou informácií uvedených v článku 2 bode 1 písm. b) až e) a v článku 3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v denníku uvedie dátum, osobu zodpovednú za zmenu a prípadne dôvod danej zmeny.

Článok 6

Uzavretie zmlúv s tretími stranami

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh môže vykonávanie určitých činností systému farmakovigilancie zadať tretím stranám. Ponechá si však plnú zodpovednosť za úplnosť a presnosť hlavného súboru systému farmakovigilancie.
2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zostaví zoznam jeho existujúcich zmlúv, ktoré uzavrel s tretími stranami podľa odseku 1, pričom špecifikuje príslušný(-é) liek(-y) a územie(-ia).

Článok 7

Dostupnosť a lokalizácia hlavného súboru systému farmakovigilancie

1. Hlavný súbor systému farmakovigilancie sa nachádza buď v mieste v Únii, kde sa vykonávajú hlavné činnosti držiteľa

⁽¹⁾ Ú. v. EÚ L 334, 24.11.2008, s. 7.

povolenia na uvedenie na trh, alebo v mieste v Únii, kde pôsobí kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilanciu.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilanciu mala stály prístup k hlavnému súboru systému farmakovigilancie.

3. Hlavný súbor systému farmakovigilancie je neustále a bezodkladne k dispozícii na inšpekciu v mieste, kde je uchovávaný.

Ak je hlavný súbor systému farmakovigilancie uchovávaný v elektronickej forme v súlade s článkom 5 ods. 3, na účely tohto článku postačuje, aby údaje uchovávané v elektronickej forme boli priamo k dispozícii na mieste, kde je uchovávaný hlavný súbor systému farmakovigilancie.

4. Na účely článku 23 ods. 4 smernice 2001/83/ES môže príslušný vnútroštátny subjekt obmedziť svoju žiadosť na špecifické časti alebo moduly hlavného súboru systému farmakovigilancie a držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude niesť náklady za predloženie kópie hlavného súboru systému farmakovigilancie.

5. Príslušný vnútroštátny orgán a agentúra môžu požiadať držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby v pravidelných intervaloch predkladal kópiu denníka uvedeného v článku 3 bode 8.

KAPITOLA II

Minimálne požiadavky týkajúce sa systémov kvality na vykonávanie činností farmakovigilancie

Oddiel 1

Všeobecné ustanovenia

Článok 8

Systém kvality

1. Držitelia povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra musia zaviesť a používať systém kvality, ktorý je primeraný a účinný na vykonávanie ich farmakovigilančných činností.

2. Do systému kvality patrí organizačná štruktúra, povinnosti, postupy, procesy a zdroje, primerané riadenie zdrojov, riadenie súladu a riadenie záznamov.

3. Základom systému kvality sú všetky tieto činnosti:

- a) plánovanie kvality: vytváranie štruktúr a plánovanie integrovaných a konzistentných procesov;
- b) dodržiavanie kvality: vykonávanie úloh a povinností v súlade s požiadavkami kvality;
- c) kontrola kvality a zabezpečenie kvality: monitorovanie a hodnotenie toho, ako účinne sa vytvorili štruktúry a procesy a ako účinne sa procesy vykonávajú;

d) zlepšenia kvality: podľa potreby opravovanie a vylepšovanie štruktúr a procesov.

4. Všetky prvky, požiadavky a ustanovenia prijaté pre systém kvality sú systematicky a správne zdokumentované vo forme spísaných zásad a postupov, ako sú plány kvality, manuály kvality a záznamy o kvalite.

5. Všetky osoby zapojené do postupov a procesov systémov kvality, ktoré vytvorili príslušné vnútroštátne orgány a agentúra na vykonávanie farmakovigilančných činností, sú zodpovedné za dobré fungovanie uvedených systémov kvality a zabezpečujú systematický prístup ku kvalite a k vykonávaniu a údržbe systému kvality.

Článok 9

Ukazovatele výkonu

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra môžu používať ukazovatele výkonu na priebežné monitorovanie dobrého vykonávania farmakovigilančných činností.

2. Agentúra môže uverejniť zoznam ukazovateľov výkonu na základe odporúčania výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík.

Oddiel 2

Minimálne požiadavky týkajúce sa systémov kvality na vykonávanie farmakovigilančných činností držiteľmi povolenia na uvedenie na trh

Článok 10

Riadenie ľudských zdrojov

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude mať na vykonávanie farmakovigilančných činností k dispozícii dostatočný počet kompetentného personálu s príslušnou kvalifikáciou a odbornou prípravou.

Na účely prvého pododseku držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilanciu získala adekvátne teoretické a praktické znalosti na vykonávanie farmakovigilančných činností. Ak kvalifikovaná osoba neukončila základnú lekársku odbornú prípravu v súlade s článkom 24 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2005/36/ES zo 7. septembra 2005 o uznávaní odborných kvalifikácií⁽¹⁾, držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby kvalifikovanej osobe zodpovednej za farmakovigilanciu asistovala osoba so zdravotníckym vzdelaním. Toto asistovanie bude riadne zdokumentované.

2. Povinnosti riadiacich a kontrolných zamestnancov vrátane kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu sú vymedzené v pracovných náplniach. Ich vzájomné pracovné vzťahy sú vymedzené v organizačnej schéme. Držiteľ

⁽¹⁾ Ú. v. EÚ L 255, 30.9.2005, s. 22.

povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilanciu mala dostatočnú právomoc ovplyvniť vykonávanie systému kvality a farmakovigilančné činnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

3. Všetok personál zapojený do vykonávania farmakovigilančných činností absolvuje počiatočnú a priebežnú odbornú prípravu podľa svojej funkcie a zodpovedností. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uchováva plány odbornej prípravy a záznamy na dokumentáciu, údržbu a rozvoj kompetencií personálu a sprístupňuje ich na účely auditu a inšpekcie.

4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne príslušné pokyny o postupoch používaných v núdzových prípadoch vrátane prevádzkovej kontinuity.

Článok 11

Riadenie súladu

1. Sú zavedené špecifické postupy a procesy systému kvality s cieľom zabezpečiť:

- a) priebežné monitorovanie farmakovigilančných údajov, zváženie možností minimalizácie rizika a prevencie a prijatie vhodných opatrení zo strany držiteľa povolenia na uvedenie na trh;
- b) aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil vedecké vyhodnotenie všetkých informácií o rizikách liekov podľa druhého pododseku článku 101 ods. 1 smernice 2001/83/ES;
- c) zasielanie presných a overiteľných údajov o závažných a nezávažných nežiaducich účinkoch do databázy Eudravigilance v časových lehotách stanovených v prvom a druhom pododseku (v tomto poradí) článku 107 ods. 3 smernice 2001/83/ES;
- d) kvalitu, celistvosť a úplnosť informácií predložených v súvislosti s rizikami spojenými s liekmi vrátane postupov na zabránenie zdvojeniu zasielaných informácií a postupov na validáciu signálov v súlade s článkom 21 ods. 2;
- e) účinnú komunikáciu držiteľa povolenia na uvedenie na trh s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi a agentúrou vrátane komunikácie o nových rizikách alebo zmenených rizikách, hlavnom súbore systému farmakovigilancie, systémoch riadenia rizík, opatreniach na minimalizáciu rizika, periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti, nápravných a preventívnych opatreniach a štúdiách po udelení povolenia na uvedenie na trh;
- f) aktualizáciu informácií v súvislosti s liekom zo strany držiteľa povolenia na uvedenie na trh, a to v súlade s aktuálnymi vedeckými znalosťami, vrátane hodnotení a odporúčaní zverejnených prostredníctvom európskeho internetového portálu pre lieky, pričom držiteľ povolenia na uvedenie na trh priebežne monitoruje informácie uverejňované na európskom internetovom portáli pre lieky;

g) aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytoval zdravotníckym pracovníkom a pacientom zodpovedajúcim spôsobom relevantné informácie v súvislosti s bezpečnosťou.

2. Ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh zadal určité farmakovigilančné úlohy tretím stranám, má naďalej zodpovednosť za zabezpečenie uplatňovania účinného systému kvality v súvislosti s danými úlohami.

Článok 12

Riadenie záznamov a uchovávanie údajov

1. Držitelia povolenia na uvedenie na trh zaznamenávajú všetky farmakovigilančné informácie a zabezpečujú, že sa zaznamenávajú, spracúvajú a uchovávajú takým spôsobom, aby bolo možné presné podávanie, vykladanie a overovanie daných informácií.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh zavedú systém riadenia záznamov v prípade všetkých dokumentov používaných na farmakovigilančné činnosti, čím sa zabezpečuje možnosť vyhľadávania uvedených dokumentov, ako aj výsledovateľnosť opatrení prijatých na preskúmanie pochybností v súvislosti s bezpečnosťou, časových harmonogramov daných preskúmaní a rozhodnutí týkajúcich pochybností v súvislosti s bezpečnosťou vrátane ich dátumu a procesu rozhodovania.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh zavedú mechanizmy umožňujúce výsledovateľnosť správ o nežiaducich účinkoch a nadväzovanie na ne.

2. Držitelia povolenia na uvedenie na trh zabezpečia, aby zložky uvedené v článku 2 boli uchovávané prinajmenšom päť rokov po tom, ako držiteľ povolenia na uvedenie na trh oficiálne ukončí systém opísaný v hlavnom súbore systému farmakovigilancie.

Farmakovigilančné údaje a dokumenty súvisiace s jednotlivými povolenými liekmi sa budú uchovávať počas doby povolenia lieku a prinajmenšom 10 rokov po tom, ako povolenie na uvedenie na trh prestane existovať. Dokumenty sa však uchovávajú počas dlhšieho obdobia, ak sa to vyžaduje na základe právnych predpisov Únie alebo vnútroštátnych právnych predpisov.

Článok 13

Audit

1. Audity systému kvality založené na analýze rizík sa vykonávajú v pravidelných intervaloch na zabezpečenie, aby bol systém kvality v súlade so stanovenými požiadavkami systému kvality uvedenými v článku 8, 10, 11 a 12, a na stanovenie jeho účinnosti. Uvedené audity budú vykonávať osoby, ktoré nie sú priamo zapojené do záležitostí alebo postupov, ktoré sú predmetom auditu, ani za ne nenesú zodpovednosť.

2. V prípade potreby sa prijme(-ú) nápravné opatrenie(-a) vrátane následného auditu v súvislosti s nedostatkami. O výsledkoch každého auditu a každom vykonanom následnom audite sa vypracuje správa. Správa z auditu sa zašle manažmentu zodpovednému za záležitosti, ktoré sú predmetom auditu. Dátumy a výsledky auditov a následných auditov sa zdokumentujú v súlade s článkom 104 ods. 2 druhým pododsekom smernice 2001/83/ES.

Oddiel 3

Minimálne požiadavky týkajúce sa systémov kvality na vykonávanie farmakologických činností príslušnými vnútroštátnymi orgánmi a agentúrou

Článok 14

Riadenie ľudských zdrojov

1. Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra budú mať na vykonávanie farmakovigilančných činností k dispozícii dostatočný počet kompetentného personálu s príslušnou kvalifikáciou a odbornou prípravou.

Organizačné štruktúry a rozdelenie úloh a povinností je jasné a v potrebnej miere k dispozícii. Zriadia sa kontaktné miesta.

2. Všetok personál zapojený do vykonávania farmakovigilančných činností absolvuje počiatočnú a priebežnú odbornú prípravu. Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra uchovávajú plány odbornej prípravy a záznamy na dokumentáciu, údržbu a rozvoj kompetencií personálu a sprístupňujú ich na účely auditu.

3. Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra svojmu personálu poskytnú príslušné pokyny týkajúce sa postupov na použitie v núdzových prípadoch vrátane prevádzkovej kontinuity.

Článok 15

Riadenie súladu

1. Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra stanovujú špecifické postupy a procesy s cieľom dosiahnuť tieto ciele:

- zabezpečiť hodnotenie kvality vrátane úplnosti predložených farmakovigilančných údajov;
- zabezpečiť hodnotenie farmakovigilančných údajov a ich spracovania v rámci lehôt stanovených smernicou 2001/83/ES a nariadením (ES) č. 726/2004;
- zabezpečiť nezávislosť vykonávania farmakovigilančných činností;
- zabezpečiť účinnú komunikáciu medzi príslušnými vnútroštátnymi orgánmi a medzi príslušnými vnútroštátnymi orgánmi a agentúrou, ako aj medzi pacientmi, zdravotnými pracovníkmi, držiteľmi povolenia na uvedenie na trh a všeobecnou verejnosťou;
- zabezpečiť, aby sa príslušné vnútroštátne orgány a agentúra navzájom informovali a aby informovali Komisiu o svojom zámere vydať oznámenia súvisiace s bezpečnosťou lieku povoleného v niekoľkých členských štátoch alebo účinnej látky obsiahnutej v takomto lieku v súlade s článkom 106a smernice 2001/83/ES;
- vykonávanie inšpekcií vrátane inšpekcií pred povolením.

2. Príslušné vnútroštátne orgány okrem postupov uvedených v odseku 1 stanovujú postupy na zhromažďovanie a zaznamenávanie všetkých podozrení na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytnú na ich území.

3. Agentúra má zavedené postupy na monitorovanie lekárskej literatúry v súlade s článkom 27 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Článok 16

Riadenie záznamov a uchovávanie údajov

1. Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra zaznamenávajú všetky farmakovigilančné informácie a zabezpečujú, že sa zaznamenávajú, spracúvajú a uchovávajú takým spôsobom, aby bolo možné presné podávanie, vykladanie a overovanie daných informácií.

Zavedú systém riadenia záznamov v prípade všetkých dokumentov používaných na farmakovigilančné činnosti, čím sa zabezpečuje možnosť vyhľadávania uvedených dokumentov, ako aj výsledovateľnosť opatrení prijatých na preskúmanie pochybností v súvislosti s bezpečnosťou, lehôt daných preskúmaní a rozhodnutí týkajúcich pochybností v súvislosti s bezpečnosťou vrátane ich dátumu a procesu rozhodovania.

2. Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra zabezpečia, aby základné dokumenty, v ktorých je opísaný systém farmakovigilancie, boli uchovávané prinajmenšom päť rokov po tom, ako sa systém oficiálne ukončil.

Farmakovigilančné údaje a dokumenty súvisiace s jednotlivými povolenými liekmi sa uchovávajú počas doby povolenia lieku a prinajmenšom 10 rokov po tom, ako uplynie platnosť povolenia na uvedenie na trh. Dokumenty sa však uchovávajú počas dlhšieho obdobia, ak sa to vyžaduje na základe právnych predpisov Únie alebo vnútroštátnych právnych predpisov.

Článok 17

Audit

1. Audity systému kvality založené na analýze rizík sa vykonávajú v pravidelných intervaloch podľa spoločnej metodiky s cieľom zabezpečiť, aby bol systém kvality v súlade s požiadavkami stanovenými v článkoch 8, 14, 15 a 16, a na zabezpečenie jeho účinnosti.

2. V prípade potreby sa prijme nápravné opatrenie vrátane následného auditu v súvislosti s nedostatkami. Správa z auditu sa zašle manažmentu zodpovednému za záležitosti, ktoré sú predmetom auditu. Dátumy a výsledky auditov a následných auditov sa dokumentujú.

KAPITOLA III

Minimálne požiadavky na monitorovanie údajov v databáze Eudravigilance

Článok 18

Všeobecné požiadavky

1. Agentúra a príslušné vnútroštátne orgány spolupracujú pri monitorovaní údajov, ktoré sú k dispozícii v databáze Eudravigilance.

2. Držitelia povolenia na uvedenie na trh monitorujú údaje, ktoré sú k dispozícii v databáze Eudravigilance v miere, v akej majú do uvedenej databázy prístup.

3. Držitelia povolenia na uvedenie na trh, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra zabezpečia priebežné monitorovanie databázy Eudravigilance s frekvenciou zodpovedajúcou zistenému riziku, potenciálnym rizikám a potrebe dodatočných informácií.

4. Príslušný orgán v každom členskom štáte je zodpovedný za monitorovanie údajov pochádzajúcich z územia daného členského štátu.

Článok 19

Identifikácia zmenených rizík a nových rizík

1. Identifikácia nových rizík alebo zmenených rizík je založená na detekcii a analýze signálov v súvislosti s liekom alebo účinnou látkou.

Na účely tejto kapitoly sa „signálom“ rozumie informácia pochádzajúca z jedného alebo viacerých zdrojov vrátane pozorovaní a experimentov, z ktorej vyplýva nová potenciálna príčinná súvislosť alebo nový aspekt známej súvislosti medzi intervenciou a udalosťou alebo sériou súvisiacich udalostí, buď nežiaducich alebo prospešných, ktorá sa považuje ako dostatočne pravdepodobná na odôvodnenie overovacej činnosti.

Na účely monitorovania údajov v databáze Eudravigilance sa zohľadnia iba signály súvisiace s nežiaducimi účinkami.

2. Zisťovanie signálu sa zakladá na multidisciplinárnom prístupe. Zisťovanie signálu v rámci databázy Eudravigilance prípadne dopĺňa štatistická analýza. Po konzultácii s výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík môže agentúra uverejniť zoznam zdravotných udalostí, ktoré sa pri zisťovaní signálu zohľadnili.

Článok 20

Metodika na stanovenie dôkaznej hodnoty signálu

1. Príslušné vnútroštátne orgány, držitelia povolenia na uvedenie na trh a agentúra určia dôkaznú hodnotu signálu prostredníctvom použitia uznanej metodiky, pričom zohľadnia klinickú relevantnosť, kvantitatívnu silu súvislosti, konzistentnosť údajov, vzťah expozícia-odozva, biologickú hodnovernosť, experimentálne zistenia, možné analógie a povahu a kvalitu údajov.

2. Na prioritizáciu signálov sa môžu zohľadniť rôzne typy faktorov, predovšetkým, či ide o novú súvislosť alebo nový liek, faktory spojené so silou súvislosti, faktory súvisiace so závažnosťou danej reakcie a faktory súvisiace s dokumentáciou správ zasielaných do databázy Eudravigilance.

3. Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík vykonáva pravidelnú revíziu používanej(-ých) metodiky(-ík), a podľa potreby uverejňuje odporúčania.

Článok 21

Proces riadenia signálov

1. Proces riadenia signálov zahŕňa tieto činnosti: zisťovanie signálu, validáciu signálu, potvrdenie signálu, analýzu signálu a prioritizáciu, posúdenie signálu a odporúčanie príslušných opatrení.

Na účely tohto článku sa „validáciou signálu“ rozumie proces hodnotenia údajov, o ktoré sa zistený signál opiera, s cieľom overiť, či dostupná dokumentácia obsahuje dostatočné údaje preukazujúce existenciu novej potenciálnej príčinnej súvislosti alebo nového aspektu známej súvislosti, a tým odôvodňuje ďalšie hodnotenie signálu.

2. Ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh zistí pri monitorovaní databázy Eudravigilance nový signál, validuje ho a bezodkladne informuje agentúru a príslušné vnútroštátne orgány.

3. Ak sa považuje za potrebnú ďalšia analýza validovaného signálu, potvrdí sa čo najskôr a najneskôr 30 dní od jeho prijatia:

- a) ak sa signál týka lieku povoleného v súlade so smernicou 2001/83/ES, potvrdí ho orgán členského štátu, v ktorom sa liek uvádza na trh, alebo príslušný orgán vedúceho členského štátu alebo spoluzodpovedného členského štátu vymenovaného v súlade článkom 22 ods. 1;
- b) ak sa signál týka lieku povoleného v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, potvrdí ho agentúra v spolupráci s členskými štátmi.

Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra môžu pri analýze validovaného signálu zohľadniť ostatné informácie, ktoré sú pri lieku k dispozícii.

Ak validita signálu nie je potvrdená, osobitná pozornosť sa venuje nepotvrdeným signálom, pokiaľ ide o liek, v prípade ktorého na uvedenie signály následne nadväzujú nové signály týkajúce sa toho istého lieku.

4. Bez toho, aby boli dotknuté odseky 2 a 3, príslušné vnútroštátne orgány a agentúra zvalidujú a potvrdia akýkoľvek signál, ktorý zistili počas priebežného monitorovania databázy Eudravigilance.

5. Každý potvrdený signál sa zapíše do systému, ktorý spravuje agentúra a postúpi sa výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík na počítačnú analýzu a prioritizáciu signálov v súlade s článkom 107 h ods. 2 smernice 2001/83/ES a článkom 28a ods. 2 nariadenia (ES) č. 726/2004.

6. Agentúra o záveroch výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík v súvislosti s hodnotením každého potvrdeného signálu bezodkladne informuje príslušného(-ých) držiteľa(-ov) povolenia na uvedenie na trh.

Článok 22

Rozdelenie úloh pri riadení signálov

1. Pokiaľ ide o lieky povolené v súlade so smernicou 2001/83/ES vo viac ako jednom členskom štáte a pokiaľ ide o účinné látky obsiahnuté vo viacerých liekoch, v prípade ktorých sa udelilo aspoň jedno povolenie na uvedenie na trh v súlade so smernicou 2001/83/ES, členské štáty môžu v rámci koordinačnej skupiny stanovenej v článku 27 smernice 2001/83/ES rozhodnúť o vymenovaní vedúceho členského štátu a v prípade potreby aj spoluzodpovedného členského štátu. Každé takéto vymenovanie sa bude prehodnocovať aspoň každé štyri roky.

Vedúci členský štát v mene ostatných členských štátov monitoruje databázu Eudravigilance a validuje a potvrdzuje signály v súlade s článkom 21 ods. 3 a 4. Členský štát vymenovaný za spoluzodpovedný členský štát bude vedúcemu členskému štátu poskytovať pomoc pri plnení jeho úloh.

2. Pri vymenovaní vedúceho členského štátu a vhodného spoluzodpovedného členského štátu môže koordinačná skupina zohľadniť, či niektorý členský štát vystupuje v úlohe referenčného členského štátu v súlade s článkom 28 ods. 1 smernice 2001/83/ES alebo spravodajcu na hodnotenie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti v súlade s článkom 107e uvedenej smernice.

3. Agentúra zverejní na európskom internetovom portáli pre lieky zoznam účinných látok, na ktoré sa vzťahuje rozdelenie úloh v súlade s týmto článkom, a vedúci členský štát a spoluzodpovedný členský štát vymenovaný na monitorovanie uvedených látok v databáze Eudravigilance.

4. Bez toho, aby bol dotknutý odsek 1, všetky členské štáty nesú naďalej zodpovednosť za monitorovanie údajov v databáze Eudravigilance v súlade s článkom 107 h ods. 1 písm. c) a článkom 107 h ods. 3 smernice 2001/83/ES.

5. V prípade liekov povolených v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004 agentúre pri monitorovaní údajov v databáze Eudravigilance poskytuje pomoc spravodajca vymenovaný výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík v súlade s článkom 62 ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Článok 23

Pomoc pri získavaní signálov

Agentúra poskytuje príslušným vnútroštátnym orgánom podporu pri monitorovaní databázy Eudravigilance sprístupnením týchto informácií:

- a) výstupných údajov a štatistických správ umožňujúcich revíziu nežiaducich účinkov ohlásených do databázy Eudravigilance v súvislosti s účinnou látkou alebo liekom;
- b) špeciálne upravených otázok podporujúcich hodnotenie bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch a sérií prípadov;

c) špeciálne upravených zoskupení a stratifikácie údajov umožňujúcich identifikáciu skupín pacientov s vyšším rizikom výskytu nežiaducich účinkov alebo s rizikom viacerých vážnych nežiaducich účinkov;

d) štatistických metód zisťovania signálov.

Agentúra tiež zabezpečuje vhodnú podporu pri monitorovaní databázy Eudravigilance zo strany držiteľov povolenia na uvedenie na trh.

Článok 24

Auditný záznam získavania signálov

1. Príslušné vnútroštátne orgány a agentúra vedú auditný záznam o svojich činnostiach získavania signálov v databáze Eudravigilance a relevantných dotazoch a ich výsledkoch.

2. Na základe auditného záznamu je možné vysledovať, ako sa zistili signály a ako sa hodnotili validované a potvrdené signály.

KAPITOLA IV

Používanie terminológie, formátov a noriem

Článok 25

Používanie medzinárodne dohodnutej terminológie

1. Na klasifikáciu, získavanie údajov, prezentáciu, posúdenie vyvážení rizík a prínosov a hodnotenie, elektronickú výmenu a oznamovanie informácií v oblasti farmakovigilancie a informácií o liekoch uplatňujú členské štáty, držiteľia povolenia na uvedenie na trh a agentúra túto terminológiu:

- a) lekársky slovník regulačných činností (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA), ktorý vypracovala Medzinárodná konferencia o harmonizácii technických požiadaviek týkajúcich sa registrácie farmaceutických výrobkov na humánne použitie (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH), multidisciplinárna téma M1;
- b) zoznam štandardných termínov uverejnených Európskou liekopisnou komisiou;
- c) terminológiu stanovenú v norme EN ISO 11615:2012 Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Dátové prvky a štruktúry pre výmenu regulovaných produktových informácií v slovníkoch liečiv“ (ISO/FDIS 11615:2012);
- d) terminológiu stanovenú v norme EN ISO 11616:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Dátové prvky a štruktúry pre identifikátory farmaceutických produktov“ (ISO/FDIS 11616:2012);

- e) terminológiu stanovenú v norme EN ISO 11238:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Dátové prvky a štruktúry pre identifikátory a výmenu regulovaných informácií o látkach“ (ISO/FDIS 11238:2012);
- f) terminológiu stanovenú v norme EN ISO 11239:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Dátové prvky a štruktúry pre farmaceutické dávkovacie formy, jednotky a spôsoby administrácie“ (ISO/FDIS 11239:2012);
- g) terminológiu stanovenú v norme EN ISO 11240:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Dátové prvky a štruktúry pre identifikátory a výmenu meracích jednotiek“ (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Členské štáty, príslušné vnútroštátne orgány alebo držiteľia povolenia na uvedenie na trh v prípade potreby požiadajú Medzinárodnú konferenciu o harmonizácii technických požiadaviek týkajúcich sa registrácie farmaceutických výrobkov na humánne použitie, Európsku liekopisnú komisiu, Európsky výbor pre normalizáciu alebo Medzinárodnú organizáciu pre normalizáciu o pridanie nového termínu k terminológii uvedenej v odseku 1. V takomto prípade príslušným spôsobom informujú agentúru.

3. Členské štáty, držiteľia povolenia na uvedenie na trh a agentúra monitorujú používanie terminológie uvedenej v odseku 1 buď systematicky, alebo náhodným pravidelným hodnotením.

Článok 26

Používanie medzinárodne dohodnutých formátov a noriem

1. Na opis, získavanie údajov, prezentáciu, posúdenie vyváženosti rizík a prínosov a hodnotenie, elektronickú výmenu a oznamovanie informácií v oblasti farmakovigilancie a informácií o liekoch uplatňujú príslušné vnútroštátne orgány, držiteľia povolenia na uvedenie na trh a agentúra tieto formáty a normy:

- a) XEVPRM (Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message), čo je formát pre elektronické zasielanie informácií o všetkých humánných liekoch registrovaných v Únii v súlade s druhým pododsekom článku 57 ods. 2 nariadenia (ES) č. 726/2004, uverejnený agentúrou;
- b) ICH E2B(R2) „Údržba pokynov ICH o riadení bezpečnosti klinických údajov: dátové prvky na postupovanie bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch“;
- c) norma ICH M2 „Elektronické postupovanie bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch“.
2. Na účely odseku 1 môžu príslušné vnútroštátne orgány, držiteľia povolenia na uvedenie na trh a agentúra tiež uplatňovať tieto formáty a normy:
- a) EN ISO 27953-2:2011 Zdravotnícka informatika. Individuálna bezpečnostná správa (ICSRs) vo farmakovigilancii. Časť 2: Požiadavky hlásenia o liekoch (ISO 27953-2:2011);
- b) EN ISO 11615:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Dátové prvky a štruktúry pre výmenu regulovaných produktových informácií v slovníkoch liečiv“ (ISO/FDIS 11615:2012);
- c) EN ISO 11616:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. Štruktúry a riadené slovníky pre identifikátory farmaceutických produktov (PhPIDs) (ISO/FDIS 11616:2012);
- d) EN ISO 11238:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Štruktúry a riadené slovníky pre prímiesi“ (ISO/FDIS 11238:2012);
- e) terminológiu stanovenú v norme EN ISO 11239:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Štruktúry a riadené slovníky pre farmaceutické dávkovacie formy, jednotky a spôsoby administrácie“ (ISO/FDIS 11239:2012);
- f) EN ISO 11240:2012, Zdravotnícka informatika. Identifikácia liečivých produktov. „Štruktúry a riadené slovníky pre meracie jednotky“ (ISO/FDIS 11240:2012).

KAPITOLA V

Postupovanie správ o podozreniach na nežiaduce účinky

Článok 27

Bezpečnostné správy o jednotlivých prípadoch

Bezpečnostné správy o jednotlivých prípadoch sa používajú na podávanie správ do databázy Eudravigilance o nežiaducich účinkoch lieku, ktoré sa vyskytnú pri jednom pacientovi v určitý časový moment.

Článok 28

Obsah bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch

1. Členské štáty a držiteľia povolenia na uvedenie na trh zabezpečia, aby bezpečnostné správy o jednotlivých prípadoch boli podľa možnosti čo najúplnejšie, pričom informácie o aktualizácii uvedených správ zasielajú do databázy Eudravigilance presným a spoľahlivým spôsobom.

V prípade urýchleného podávania správ musí bezpečnostná správa o jednotlivých prípadoch zahŕňať prinajmenšom identifikovateľnú osobu podávajúcu správu, identifikovateľného pacienta, jeden podozrivý nežiaduci účinok a príslušný(-é) liek(-y).

2. Členské štáty a držiteľia povolenia na uvedenie na trh zaznamenávajú údaje potrebné na získanie následných informácií o bezpečnostných správach o jednotlivých prípadoch. Následné správy musia byť primerane zdokumentované.

3. Pokiaľ ide o podávanie správ o podozreniach na negatívne účinky, členské štáty a držiteľia povolenia na uvedenie na trh poskytnú všetky dostupné informácie o každom individuálnom prípade, a to:

- a) informácie administratívneho charakteru: typ správy, dátum a svetové jednotné identifikačné číslo, ako aj jednotnú identifikáciu odosielateľa a typ odosielateľa; dátum, kedy bola správa od zdroja prvý raz doručená a dátum doručenia najnovších informácií s uvedením presného dátumu; identifikačné údaje o ostatných prípadoch a ich zdroje, ako aj odkazy na dodatočne dostupné dokumenty, ktoré má odosielateľ bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch prípadne k dispozícii;
- b) v prípade nežiaducich účinkov uvádzaných v svetovej literatúre odkazy na literatúru v súlade s tzv. štýlom „Vancouver“ (Vancouver style), ktorý vypracoval medzinárodný výbor redaktorov lekárskeho časopisu (International Committee of Medical Journal Editors) ⁽¹⁾, vrátane prehľadného zhrnutia článku v angličtine;
- c) typ štúdie, názov štúdie a sponzorské číslo štúdie alebo registračné číslo štúdie v prípade správ zo štúdií, na ktoré sa nevzťahujú právne predpisy EÚ týkajúce sa klinických skúšok, najmä smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/20/ES zo 4. apríla 2001 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských

⁽¹⁾ Medzinárodný výbor redaktorov lekárskeho časopisu (International Committee of Medical Journal Editors). Jednotné požiadavky týkajúce sa rukopisov zasielaných do biolekárskych časopisov. N Engl J Med 1997; 336:309-15.

štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s liekmi na humánne použitie ⁽²⁾;

- d) informácie o primárnom(-ych) zdroji(-och): Identifikačné údaje o osobe podávajúcej hlásenie vrátane členského štátu pobytu a pracovnej kvalifikácie;
- e) identifikačné údaje o pacientovi (a rodičovi v prípade správy rodič-dieťa) vrátane veku v čase objavenia prvého účinku, vekovej skupiny, gestačného veku, keď sa pri plode spojoroval účinok/udalosť, váhy, výšky alebo pohlavia, posledného menštruačného dátumu a/alebo gestačného veku v čase expozície;
- f) relevantná zdravotná anamnéza a súčasné podmienky;
- g) názov lieku(-ov) podľa článku 1 ods. 20 smernice 2001/83/ES, pri ktorom(-ých) existuje podozrenie na výskyt nežiaducich účinkov vrátane interaktívnych liekov, alebo ak názov nie je známy, účinnú(-é) látku(-y) a akékoľvek ďalšie vlastnosti, ktoré umožňujú identifikáciu lieku(-ov), ako je názov držiteľa povolenia na uvedenie na trh, číslo povolenia na uvedenie na trh, krajina povolenia na uvedenie na trh, lieková forma a spôsob(-y) podávania (zo strany rodiča), indikáciu(-e) použitia v danom prípade, podaná dávka, dátum začatia a ukončenia podávania lieku, opatrenia prijaté v súvislosti s liekom(-mi), účinok vysadenia liekov, pri ktorých existuje podozrenie, a ich opätovného nasadenia;
- h) v prípade biologického(-ých) lieku(-ov) číslo(-a) šarže;
- i) prípadne sprievodné lieky identifikované v súlade s písmenom g), pri ktorých neexistuje podozrenie, že sú spojené s výskytom nežiaducich účinkov, a predchádzajúca farmakologická liečba pacienta (a rodiča);
- j) informácie o podozreniach na nežiaduci(-e) účinok(-ky): dátum začatia a skončenia podozrivého(-ých) negatívneho(-ych) účinku(-ov) alebo trvanie, závažnosť, výsledok podozrivého(-ých) negatívneho(-ych) účinku(-ov) v čase posledného pozorovania, časové intervaly medzi podaním podozrivého lieku a začatím negatívneho účinku, slová alebo krátke vety, ktoré pôvodná osoba podávajúca správu použila na opísanie reakcie(-i) a členský štát alebo tretia krajina výskytu podozrivého negatívneho účinku;
- k) výsledky testov a postupov relevantných v súvislosti so skúmaním pacienta;
- l) v prípade úmrtia pacienta dátum a ohlásená príčina úmrtia vrátane príčin určených na základe pitvy;
- m) ak je to možné, opis prípadu, s poskytnutím všetkých relevantných informácií, pokiaľ ide o individuálne prípady, s výnimkou nezávažných nežiaducich účinkov;
- n) dôvody na zrušenie alebo zmenu a doplnenie bezpečnostných správ o jednotlivých prípadoch.

⁽²⁾ Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

Na účely písmena b) na žiadosť agentúry držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ktorý postúpil počiatočnú správu, poskytne kópiu príslušného článku so zohľadnením obmedzení v súvislosti s autorskými právami a úplný preklad článku do angličtiny.

Na účely písmena h) je zavedený následný postup na získanie čísla šarže, ak nie je uvedené v počiatočnej správe.

Na účely písmena m) sú informácie uvedené v logickej časovej postupnosti, chronologicky podľa skúseností pacienta vrátane klinického priebehu, terapeutických opatrení, výsledku a získaných následných informácií; v opise sú tiež zhrnuté všetky relevantné závery pitvy alebo postmortálneho vyšetrenia.

4. Ak sa pri opisných a textových opísoch podozrení na negatívne účinky použil iný úradný jazyk Únie ako angličtina, držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne pôvodný doslovný text a anglické zhrnutie.

Členské štáty môžu pri správach s opismi prípadov použiť svoj vlastný úradný jazyk alebo jazyky. Na žiadosť agentúry alebo iného členského štátu sa v prípade uvedených správ poskytnú preklady prípadov na účely vyhodnotenia potenciálnych signálov.

Ak podozrenia na nežiaduce účinky vzniknú mimo Únie, správy o nich sa podajú v angličtine.

Článok 29

Formát elektronického postupovania údajov o podozreniach na negatívne účinky

Členské štáty a držiteľia povolenia na uvedenie na trh používajú v prípade elektronického postupovania údajov o podozreniach na negatívne účinky formáty stanovené v článku 26 a terminológiu stanovenú v článku 25.

KAPITOLA VI

Plány riadenia rizík

Článok 30

Obsah plánu riadenia rizík

1. Plán riadenia rizík vypracovaný držiteľom povolenia na uvedenie na trh obsahuje tieto údaje

- identifikáciu alebo charakterizáciu bezpečnostného profilu príslušného(-ých) lieku(-ov);
- indikáciu, ako ďalej charakterizovať bezpečnostný profil príslušného(-ých) lieku(-ov);
- dokumentáciu opatrení na prevenciu alebo minimalizáciu rizík spojených s liekom vrátane hodnotenia účinnosti uvedených intervencií;
- dokumentáciu povinností po vydaní povolenia, ktoré boli uložené ako podmienka na udelenie povolenia na uvedenie na trh.

2. Na lieky obsahujúce rovnakú účinnú látku a patriace rovnakému držiteľovi povolenia na uvedenie na trh sa môže prípadne vzťahovať rovnaký plán riadenia rizík.

3. Ak je v pláne riadenia rizík odkaz na štúdie po udelení povolenia na uvedenie na trh, je v ňom uvedené, či držiteľ

povolenia na uvedenie na trh uvedené štúdie iniciuje, riadi alebo financuje dobrovoľne alebo na základe povinností udeľujúcich príslušnými vnútroštátnymi orgánmi, agentúrou alebo Komisiou. Všetky povinnosti po udelení povolenia na uvedenie na trh sa uvedú v zhrnutí plánu riadenia rizík spolu s časovým rámcom.

Článok 31

Súhrn plánu riadenia rizík

1. Zhrnutie plánu riadenia rizík, ktoré sa sprístupní verejnosti v súlade s článkom 106 písm. c) smernice 2001/83/ES a článkom 26 ods. 1 písm. c) nariadenia (ES) č. 726/2004, obsahuje kľúčové prvky plánu riadenia rizík s osobitným zameraním na činnosti spojené s minimalizáciou rizika, a pokiaľ ide o bezpečnostnú špecifikáciu príslušného lieku, obsahuje dôležité informácie o potenciálnych a zistených rizikách, ako aj chýbajúce informácie.

2. Ak sa plán riadenia rizík týka viac ako jedného lieku, v prípade každého lieku sa poskytne osobitné zhrnutie plánu riadenia rizík.

Článok 32

Aktualizácie plánu riadenia rizík

1. Ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh aktualizuje plán riadenia rizík, aktualizovaný plán riadenia rizík zašle príslušným vnútroštátnym orgánom alebo prípadne agentúre. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh po dohode s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi alebo prípadne agentúrou môže zaslať iba moduly, ktorých sa týka aktualizácia. Ak je to potrebné, držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúre aktualizované zhrnutie plánu riadenia rizík.

2. Pri každom predložení plánu riadenia rizík musí byť uvedené špecifické číslo verzie a dátum.

Článok 33

Formát plánu riadenia rizík

Plán riadenia rizík musí byť vo formáte stanovenom v prílohe I.

KAPITOLA VII

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Článok 34

Obsah periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

1. Základom periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti sú všetky dostupné údaje, pričom je zameraná na nové informácie, ktoré sa objavili v období od uzavretia poslednej periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti.

2. Periodicky aktualizovanou správou o bezpečnosti sa poskytuje presný odhad populácie vystavenej lieku vrátane všetkých údajov vzťahujúcich sa na objem predaja a objem predpisov na lieky. K tomuto odhadu vystavenia je pripojená kvalitatívna a kvantitatívna analýza konkrétneho použitia, v ktorej sa prípadne uvádza, ako sa konkrétne použitie odlišuje od predpísaného použitia na základe všetkých údajov, ktoré má držiteľ povolenia na uvedenie na trh k dispozícii, vrátane výsledkov pozorovacích štúdií alebo štúdií používania lieku.

3. Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti obsahuje výsledky hodnotení účinnosti činností minimalizácie rizika relevantné v súvislosti s posúdením rizík a prínosov.

4. Od držiteľov povolenia na uvádzanie na trh sa nevyžaduje, aby vo svojej periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti mali systematicky zahrnuté podrobné zoznamy individuálnych prípadov vrátane opisov prípadov. Opisy prípadov však majú uvedené v príslušnej časti periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti týkajúcej sa posúdenia rizika, pokiaľ je to dôležité na vedeckú analýzu signálu alebo pochybnosť v súvislosti s bezpečnosťou v príslušnej časti na posúdenie rizika.

5. Na základe hodnotenia súhrnných údajov o bezpečnosti a analýzy rizík a prínosov držiteľ povolenia na uvedenie na trh v periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti vyvodí závery o potrebe zmien a/alebo opatrení vrátane dôsledkov pre schválený súhrn vlastností lieku v prípade lieku(-ov), pri ktorých sa predložila periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti.

6. Pokiaľ to nie je uvedené inak v zozname Únie obsahujúcom referenčné dátumy a frekvenciu predkladania podľa článku 107c smernice 2001/83/ES alebo prípadne dohodnuté s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi alebo agentúrou, v prípade všetkých liekov s obsahom rovnakej účinnej látky povolených pre jedného držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa pripraví jedna periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti. Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti zahŕňa všetky indikácie, spôsoby podania, formy dávkovania a dávkovacie režimy, bez ohľadu na to, či sú povolené pod rôznymi názvami a na základe rozdielnych postupov. Údaje v súvislosti s konkrétnou indikáciou, formou dávkovania, spôsobom podania alebo dávkovacím režimom sa podľa potreby uvedú v osobitnej časti periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti a každá pochybnosť v súvislosti s bezpečnosťou sa bude príslušným spôsobom riešiť.

7. Pokiaľ to nie je uvedené inak v zozname Únie obsahujúcom referenčné dátumy a frekvenciu predkladania podľa článku 107c smernice 2001/83/ES, ak látka, ktorá je predmetom periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti, je povolená tiež ako zložka liekov s fixnou kombináciou, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží buď osobitnú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti v súvislosti s kombináciou účinných látok povolených pre rovnakého držiteľa povolenia na uvedenie na trh s uvedením krížových odkazov na periodicky aktualizovanú(-é) správu(-y) o bezpečnosti pre jednotlivé látky, alebo poskytne údaje týkajúce sa kombinácie v rámci jednej z periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti pre jednotlivé látky.

Článok 35

Formát periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

1. Elektronické periodicky aktualizované správy o bezpečnosti sa predkladajú vo formáte stanovenom v prílohe II.

2. Agentúra môže uverejňovať vzory modulov stanovených v prílohe II.

KAPITOLA VIII

Štúdie o bezpečnosti po vydaní povolenia

Článok 36

Rozsah pôsobnosti

1. Táto kapitola sa vzťahuje na neintervenčné štúdie o bezpečnosti po vydaní povolenia na uvedenie na trh, ktoré iniciuje, riadi alebo financuje držiteľ povolenia na uvedenie na trh na základe povinností uložených zo strany príslušných vnútroštátnych orgánov, agentúry alebo Komisie v súlade s článkami 21a a 22a smernice 2001/83/ES a článkami 10 a 10a nariadenia (ES) č. 726/2004.

2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží v angličtine protokol štúdie, abstrakt záverečnej správy štúdie a záverečnú správu štúdie, ktoré boli predložené v súlade s článkami 107n a 107p smernice 2001/83/ES okrem štúdií, ktoré sa majú vykonať iba v jednom členskom štáte, ktorý žiada štúdiu podľa článku 22a smernice 2001/83/ES. V prípade najnovších štúdií držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytne anglický preklad názvu a abstraktu protokolu štúdie, ako aj anglický preklad abstraktu záverečnej správy štúdie.

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby sa všetky informácie v súvislosti so štúdiou spracúvali a uchovávali takým spôsobom, aby bolo možné presné podávanie, vykladanie a overovanie uvedených informácií, a zabezpečí tiež ochranu dôvernosti záznamov o subjektoch štúdie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečuje, aby analytické súbory údajov a štatistické programy používané na generovanie údajov zahrnutých do záverečnej správy štúdie boli v elektronickej formáte a aby boli k dispozícii v prípade auditov a inšpekcie.

4. Agentúra môže uverejniť príslušné vzory protokolu, abstraktu a záverečnej správy štúdie.

Článok 37

Vymedzenie pojmov

Na účely tejto kapitoly sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

1. „začiatok zhromažďovania údajov“ znamená dátum, od ktorého sa informácie týkajúce sa prvého subjektu prvý raz zaznamenali v súbore údajov štúdie, alebo v prípade sekundárneho využitia údajov dátum, od ktorého začína extrakcia údajov;

2. „koniec zhromažďovania údajov“ znamená dátum, od ktorého je analytický súbor údajov úplne k dispozícii.

Článok 38

Formát štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia

Protokoly, resumé a záverečné správy štúdií v prípade neintervenčných štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia sa predkladajú vo formáte stanovenom v prílohe III.

KAPITOLA IX

Záverečné ustanovenia

Článok 39

Ochrana údajov

Toto nariadenie sa uplatňuje bez toho, aby boli dotknuté povinnosti príslušných vnútroštátnych orgánov a držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ktoré sa týkajú ich spracovania osobných údajov podľa smernice 95/46/ES, alebo povinnosti agentúry týkajúce sa spracovania osobných údajov podľa nariadenia (ES) č. 45/2001.

Článok 40

Prechodné ustanovenia

1. Povinnosť držiteľov povolenia na uvedenie na trh, príslušných vnútroštátnych orgánov a agentúry používať terminológiu

stanovenú v článku 25 písm. c) až g) sa uplatňuje od 1. júla 2016.

2. Článok 26 ods. 2 sa uplatňuje od 1. júla 2016.

3. Povinnosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh dodržiavať formát a obsah stanovený v článkoch 29 až 38 sa uplatňuje od 10. januára 2013.

Článok 41

Nadobudnutie účinnosti a uplatňovanie

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Uplatňuje sa od 10. júla 2012.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 19. júna 2012

Za Komisiu
predseda
José Manuel BARROSO

PRÍLOHA I

Plány riadenia rizík*Formát plánu riadenia rizík*

Plán riadenia rizík pozostáva z týchto modulov:

Časť I: Prehľad lieku(-ov)

Časť II: Bezpečnostná špecifikácia

Modul SI: Epidemiológia indikácie(-í) a cieľová(-é) populácia(-e)

Modul SII: Neklinická časť bezpečnostnej špecifikácie

Modul SIII: Expozícia pri klinickom skúšaní

Modul SIV: Populácie, ktoré nie sú predmetom štúdií pri klinickom skúšaní

Modul SV: Skúsenosti po vydaní povolenia

Modul SVI: Dodatočné požiadavky EÚ na bezpečnostnú špecifikáciu

Modul SVII: Identifikované a potenciálne riziká

Modul SVIII: Súhrn pochybností v súvislosti s bezpečnosťou

Časť III: Farmakovigilančný plán (vrátane štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia na uvedenie na trh)

Časť IV: Plány štúdií účinnosti po vydaní povolenia

Časť V: Opatrenia na minimalizáciu rizika (vrátane hodnotenia účinnosti činností minimalizácie rizika)

Časť VI: Súhrn plánu riadenia rizík

Časť VII: Prílohy

PRÍLOHA II

Formát elektronických periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti

Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti pozostáva z týchto modulov:

Časť I Titulná strana vrátane podpisu

Časť II Zhrnutie

Časť III Obsah

1. Úvod
2. Celosvetový status povolenia na uvedenie na trh
3. Opatrenia prijaté v sledovanom období z dôvodov bezpečnosti
4. Zmeny referenčných informácií týkajúcich sa bezpečnosti
5. Odhadovaná expozícia a spôsoby používania
 - 5.1. Kumulatívna expozícia subjektov pri klinickom skúšaní
 - 5.2. Kumulatívna a intervalová expozícia pacientov po uvedení na trh
6. Údaje v súhrnných tabuľkách
 - 6.1. Referenčné informácie
 - 6.2. Kumulatívne súhrnné tabuľky závažných nežiaducich udalostí v rámci klinických skúšaní
 - 6.3. Kumulatívne a intervalové súhrnné tabuľky zo zdrojov údajov po uvedení na trh
7. Súhrny významných zistení na základe klinického skúšania počas sledovaného obdobia
 - 7.1. Ukončené klinické skúšania
 - 7.2. Prebiehajúce klinické skúšania
 - 7.3. Dlhodobé sledovanie
 - 7.4. Ďalšie liečebné využitie lieku
 - 7.5. Nové údaje týkajúce sa bezpečnosti, pokiaľ ide o fixné kombinácie v liečbe
8. Závety neintervenčných štúdií
9. Informácie z iných klinických skúšaní a zdrojov
10. Neklinické údaje
11. Literatúra
12. Iné periodické správy
13. Nedostatok efektívnosti pri kontrolovaných klinických skúšaniach
14. Najnovšie informácie

15. Prehľad signálov: nové, prebiehajúce alebo uzatvorené
 16. Hodnotenie signálov a rizík
 - 16.1. Súhrny pochybností v súvislosti s bezpečnosťou
 - 16.2. Hodnotenie signálu
 - 16.3. Hodnotenie rizík a nové informácie
 - 16.4. Charakterizácia rizík
 - 16.5. Účinnosť minimalizácie rizík (ak je to uplatniteľné)
 17. Hodnotenie prínosov
 - 17.1. Dôležité základné informácie o účinnosti a efektívnosti
 - 17.2. Nové zistené informácie o účinnosti a efektívnosti
 - 17.3. Charakterizácia prínosov
 18. Integrovaná analýza rizík a prínosov v prípade povolených indikácií
 - 18.1. Kontext rizík a prínosov – potreba v medicíne a dôležité alternatívy
 - 18.2. Hodnotenie analýzy rizík a prínosov
 19. Závěry a opatrenia
 20. Dodatky k periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti
-

PRÍLOHA III

Protokoly, resumé a záverečné správy v prípade štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia

1. Formát protokolu štúdie

1. Názov: Informatívny názov vrátane bežne používaného termínu označujúceho koncepciu štúdie a liek, látku alebo príslušnú skupinu lieku, podtitul s uvedením verzie a dátum poslednej verzie.
2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh.
3. Zodpovedné strany vrátane zoznamu všetkých spolupracujúcich inštitúcií a ďalších relevantných príslušných miest v súvislosti so štúdiami.
4. Abstrakt: Samostatné zhrnutie protokolu štúdie vrátane týchto pododdielov:
 - a) Názov s podtitulmi vrátane verzie a dátumu protokolu a názvu a afiliácie hlavného autora.
 - b) Odôvodnenie a kontext.
 - c) Otázka a ciele výskumu.
 - d) Koncepcia štúdie.
 - e) Populácia.
 - f) Premenné.
 - g) Zdroje údajov.
 - h) Rozsah štúdie.
 - i) Analýza údajov.
 - j) Významné etapy.
5. Zmeny a doplnenia a aktualizácie: každá podstatná zmena a doplnenie a aktualizácia protokolu štúdie pod začatí zhromažďovania údajov vrátane zdôvodnenia zmeny a doplnenia alebo aktualizácie, dátumu zmeny a odkazu na sekciu protokolu, kde sa zmena uskutočnila.
6. Významné etapy: Tabuľka s plánovanými dátumami, pokiaľ ide o tieto významné etapy:
 - a) Začiatok zhromažďovania údajov.
 - b) Koniec zhromažďovania údajov.
 - c) Správa(-y) o pokroku štúdie podľa článku 107m ods. 5 smernice 2001/83/ES.
 - d) Priebežná(-é) správa(-y) o výsledkoch štúdie, ak je to uplatniteľné.
 - e) Záverečná správa o výsledkoch štúdie.
7. Odôvodnenie a kontext: Opis bezpečnostného(-ých) rizika(-ík), bezpečnostný profil alebo opatrenia na riadenie rizika, ktoré viedli k udeleniu povinnosti uskutočniť štúdiu na získanie povolenia na uvedenie na trh.
8. Otázka a ciele výskumu v súlade s rozhodnutím príslušného vnútroštátneho orgánu, ktorý určil štúdiu ako povinnosť.
9. Výskumné metódy: Opis výskumných metód, pričom sem patrí:
 - a) Koncepcia štúdie.
 - b) Rámec: Vymedzenie študovanej populácie, pokiaľ ide o osoby, miesto, časové obdobie, a výberové kritériá vrátane odôvodnenia každého kritéria na zaradenie a vylúčenie. Ak sa vyberá vzorka zo zdrojovej populácie, musí sa poskytnúť opis zdrojovej populácie a podrobné údaje o metódach výberu vzorky. Ak je koncepciou štúdie systematická revízia alebo metaanalýza, musia sa vysvetliť výberové kritériá a vhodnosť štúdií.
 - c) Premenné.

- d) Zdroje údajov: Stratégie a zdroje údajov na stanovenie expozícií, dôsledkov a všetkých ostatných premenných relevantných pre ciele štúdie. Ak sa pri štúdií použijú existujúce zdroje údajov, ako sú napr. elektronické zdravotné záznamy, musia sa ohlásiť všetky informácie o validite zaznamenávania a kódovaní údajov. V prípade systematickej revízie alebo metaanalýzy musí byť opísaná stratégia a procesy vyhľadávania a všetky metódy na potvrdzovanie údajov od výskumníkov.
 - e) Rozsah štúdie: Akýkoľvek plánovaný rozsah štúdie, požadovaná presnosť odhadov štúdie a akýkoľvek výpočet rozsahu štúdie potrebnej na zistenie vopred určeného rizika s vopred určenou výkladovou hodnotou.
 - f) Správa údajov.
 - g) Analýza údajov.
 - h) Kontrola kvality.
 - i) Obmedzenia výskumných metód.
10. Ochrana ľudských subjektov: Zabezpečenie dodržania vnútroštátnych požiadaviek a požiadaviek Únie na zabezpečenie dobrých podmienok pre účastníkov neintervenčných štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia a ich práv.
11. Riadenie a podávanie správ o nežiaducich udalostiach/negatívnych účinkoch a ďalších dôležitých zdravotných udalostiach počas vykonávania štúdie.
12. Plány šírenia a oznamovania výsledkov štúdie.
13. Odkazy.

2. Formát abstraktu záverečnej správy štúdie

1. Názov s podtitulmi vrátane dátumu abstraktu a názvu a afiliácie hlavného autora.
2. Kľúčové slová (nie viac ako päť kľúčových slov opisujúcich hlavné charakteristiky štúdie).
3. Odôvodnenie a kontext.
4. Otázka a ciele výskumu.
5. Koncepcia štúdie.
6. Rámec.
7. Orgány a rozsah štúdie vrátane subjektov, ktoré v štúdií neostali do jej ukončenia.
8. Premenné a zdroje údajov.
9. Výsledky.
10. Diskusia (ak je to relevantné, vrátane vyhodnotenia dosahu výsledkov štúdie na vyváženosť rizík a prínosov lieku).
11. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh.
12. Mená a afiliácie hlavných výskumníkov.

3. Formát záverečnej správy štúdie

1. Názov, názov vrátane bežne používaného termínu označujúceho koncepciu štúdie; podtituly s dátumom záverečnej správy a menom a afiliáciou hlavného autora.
2. Abstrakt: Samostatné zhrnutie uvedené v oddiele 2 tejto prílohy.
3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh: meno/názov a adresa držiteľa povolenia na uvedenie na trh.
4. Výskumníci: Mená, tituly, akademické hodnosti, adresy a afiliácie hlavného výskumníka a všetkých spolupracujúcich výskumníkov a zoznam všetkých spolupracujúcich primárnych inštitúcií a ďalších relevantných miest štúdií.
5. Významné etapy: dátumy týchto významných etáp:
 - a) Začiatok zhromažďovania údajov (plánované a konkrétne dátumy).
 - b) Koniec zhromažďovania údajov (plánované a konkrétne dátumy).
 - c) Správy o pokroku štúdie.

- d) Priebežné správy o výsledkoch štúdie, ak je to uplatniteľné.
 - e) Záverečná správa o výsledkoch štúdie (plánovaný a konkrétny dátum).
 - f) Každá ďalšia významná etapa uplatniteľná v prípade štúdie vrátane dátumu registrácie štúdie v elektronickom registri štúdií.
6. Odôvodnenie a kontext: Opis pochybností v súvislosti s bezpečnosťou, ktoré viedli k začatiu štúdie, a kritická revízia relevantných uverejnených a neuverejnených údajov s vyhodnotením použiteľných informácií a medzier v znalostiach, ktoré by mala štúdia vyplniť.
 7. Otázka a ciele výskumu.
 8. Zmeny, doplnenia a aktualizácie protokolu: zoznam všetkých podstatných zmien, doplnení a aktualizácií začiatočného protokolu štúdie po začatí zhromažďovania údajov vrátane odôvodnenia každej zmeny, doplnenia alebo aktualizácie.
 9. Výskumné metódy
 - 9.1. Konceptia štúdie: Kľúčové prvky koncepcie štúdie a odôvodnenie tohto výberu.
 - 9.2. Rámec: Rámec, lokalizácie a príslušné dátumy v súvislosti so štúdiou vrátane obdobia naboru pracovníkov, následných opatrení a zhromažďovania údajov. V prípade systematickej revízie alebo metaanalýzy charakteristiky štúdie používané ako kritériá vhodnosti spolu s odôvodnením.
 - 9.3. Orgány: Každá zdrojová populácia a kritériá vhodnosti v súvislosti so subjektmi štúdií. Poskytnú sa zdroje a metódy výberu účastníkov vrátane, ak je to vhodné, metód na zisťovanie prípadov, ako aj počet účastníkov, ktorí v štúdií neostali do jej ukončenia, a dôvody na opustenie štúdie.
 - 9.4. Premenné: Všetky expozície, dôsledky, prediktory, potenciálne zavádzajúce faktory a faktory ovplyvňujúce účinok vrátane vymedzení na účely štúdie. Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa diagnostické kritériá.
 - 9.5. Zdroje údajov a meranie: V prípade každej príslušnej premennej zdroje údajov a podrobné údaje o metódach hodnotenia a merania. Ak sa pri štúdií použili existujúce zdroje údajov, ako sú napr. elektronické zdravotné záznamy, musia sa ohlásiť všetky informácie o validite zaznamenávania a kódovaní údajov. V prípade systematickej revízie alebo metaanalýzy sa uvedie opis všetkých zdrojov informácií, stratégia vyhľadávania, metódy výberu štúdií, metódy extrakcie údajov a všetky procesy na získavanie a potvrdzovanie údajov od výskumníkov.
 - 9.6. Systematická chyba.
 - 9.7. Rozsah štúdie: Rozsah štúdie, odôvodnenie každého výpočtu rozsahu štúdie a každej metódy na získanie plánovaného rozsahu štúdie.
 - 9.8. Transformácia údajov: Transformácie, výpočty alebo operácie týkajúce sa údajov vrátane údajov o tom, ako sa spracovávali kvantitatívne údaje pri analýzach, a ktoré zoskupenia sa vybrali a prečo.
 - 9.9. Štatistické metódy: Opis týchto položiek:
 - a) hlavné súhrnné opatrenia;
 - b) všetky štatistické metódy použité v štúdií;
 - c) všetky metódy použité na preskúvanie podskupín a interakcií;
 - d) informácie o tom, ako sa riešili chýbajúce údaje;
 - e) akékoľvek analýzy citlivosti;
 - f) každá zmena plánu analýzy údajov zahrnutá v protokole o štúdií s odôvodnením danej zmeny.
 - 9.10. kontrola kvality: Mechanizmy na zabezpečenie kvality a celistvosti údajov.
 10. Výsledky: Patria sem tieto podsekcie:
 - 10.1. Účastníci: Počet subjektov štúdie v každej fáze štúdie. V prípade systematickej revízie alebo metaanalýzy počet štúdií, ktoré boli skúmané, posudzované z hľadiska vhodnosti a zaradené do revízie s uvedením dôvodu na vylúčenie v jednotlivých fázach.
 - 10.2. Opisné údaje: Charakteristika účastníkov štúdie, informácie o expozíciách a potenciálne zavádzajúcich faktoroch a počet účastníkov s chýbajúcimi údajmi. V prípade systematickej revízie alebo metaanalýzy charakteristiky každej štúdie, z ktorej boli získané údaje.

- 10.3. Výsledné údaje: Počty subjektov štúdie v kategóriách hlavných výsledkov.
 - 10.4. Hlavné výsledky: Hrubé odhady, a ak je to uplatniteľné, odhady upravené s ohľadom na zavádzajúce faktory a ich presnosť. Odhady relatívneho rizika sa pre dané obdobie v prípade potreby prevedú na absolútne riziko.
 - 10.5. Iné analýzy.
 - 10.6. Nežiaduce udalosti a nežiaduce účinky.
 11. Diskusia
 - 11.1. Kľúčové výsledky: Kľúčové výsledky s odkazom na ciele štúdie, predchádzajúci výskum podporujúci alebo vyvracajúci závery dokončenej štúdie o bezpečnosti po vydaní povolenia a v prípade potreby dosah daných výsledkov na vyváženost' rizík a prínosov lieku.
 - 11.2. Obmedzenia: Obmedzenia štúdie so zohľadnením okolností, ktoré mohli mať vplyv na kvalitu celistvosti údajov, obmedzenia prístupu štúdie a metódy používané na ich riešenie, zdroje potenciálnych systematických chýb a nepresností a validácia udalostí. Je potrebné zvážiť smer aj rozsah potenciálnych systematických chýb.
 - 11.3. Výklad: Výklad výsledkov, posudzovanie cieľov, obmedzenia, početnosť analýz, výsledky z podobných štúdií a iné relevantné dôkazy.
 - 11.4. Zovšeobecniteľnosť.
 12. Odkazy.
-