РЕГЛАМЕНТ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ (ЕС) № 520/2012 НА КОМИСИЯТА

от 19 юни 2012 година

относно извършването на дейностите в областта на фармакологичната бдителност, предвидени в Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета и в Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата ([1]), и по-специално член 87а от него,

като взе предвид Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба ([2]), и по-специално член 108 от нея,

като има предвид, че:

(1) Регламент (ЕС) № 1235/2010 на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2010 г. за изменение по отношение на фармакологичната бдителност за лекарствените продукти за хуманна употреба на Регламент (ЕО) № 726/2004 за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата, и на Регламент (ЕО) № 1394/2007 относно лекарствените продукти за модерна терапия ([3]) укрепи и рационализира мониторинга на безопасността на лекарствата, въведени на пазара в Съюза. Подобни разпоредби бяха въведени в Директива 2001/83/ЕО с Директива 2010/84/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2010 г. за изменение по отношение на фармакологичната бдителност на Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба ([4]).

(2) Дейностите по фармакологична бдителност обхващат управлението на лекарствените продукти за хуманна употреба през целия им жизнен цикъл по отношение на безопасността.

(3) Регламент (ЕС) № 1235/2010 и Директива 2010/84/ЕС въведоха понятието „основна документация на системата за фармакологична бдителност“. За правилното отразяване на системата за фармакологична бдителност, използвана от титуляря на разрешение за търговия, основната документация на системата за фармакологична бдителност следва да съдържа ключова информация и документи, обхващащи всички аспекти на дейностите по фармакологична бдителност, в това число информация за задачите, възложени за изпълнение на трети страни. Тя следва да допринася за адекватното планиране и провеждане на одити от страна на титуляря на разрешение за търговия и за контрола на дейностите в областта на фармакологичната бдителност от страна на квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност. Същевременно тя следва да осигури възможност за проверка от страна на националните компетентни органи на спазването на изискванията по отношение на всички аспекти на системата.

(4) Информацията, съдържаща се в основната документация на системата за фармакологична бдителност, следва да бъде организирана по такъв начин, че да отразява всички направени изменения и да бъде леснодостъпна и постоянно на разположение за целите на проверките, осъществявани от националните компетентни органи.

(5) Системите за качество следва да съставляват неделима част от системата за фармакологична бдителност. Минималните изисквания по отношение на системата за качество при осъществяване на дейности в областта на фармакологичната бдителност следва да гарантират въвеждането от страна на титулярите на разрешения за търговия, националните компетентни органи и Европейската агенция по лекарствата (наричана по-долу „Агенцията“) на адекватна и ефикасна система за качество, която осигурява ефикасен контрол върху спазването на изискванията и акуратно водене на нужната документация за всички предприети мерки. Те също така следва да гарантират, че титулярите на разрешение за търговия, националните компетентни органи и Агенцията разполагат с достатъчен на брой компетентен и подходящо квалифициран и обучен персонал.

(6) Придържането към добре дефинирана система за качество следва да гарантира, че всички дейности по фармакологична бдителност се провеждат по начин, който до голяма степен осигурява постигането на желаните резултати или целите във връзка с качеството при изпълнението на задачите в областта на фармакологичната бдителност.

(7) Като част от своята система за качество националните компетентни органи и Агенцията следва да определят звена за контакт за улесняване на взаимодействието между националните компетентни органи, Агенцията, Комисията, титулярите на разрешения за търговия и лицата, които предоставят информация относно рисковете от лекарствените продукти в съответствие с член 101, параграф 1, втора алинея от Директива 2001/83/ЕО.

(8) Ако титулярите на разрешения за търговия, националните компетентни органи и Агенцията използват показатели за ефективност за осъществяване на постоянен контрол на правилното протичане на дейностите по фармакологична бдителност, тези показатели следва да бъдат документирани.

([1]) ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.
([2]) ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.
([3]) ОВ L 348, 31.12.2010 г., стр. 1.
([4]) ОВ L 348, 31.12.2010 г., стр. 74.

(9) Дейностите в областта на фармакологичната бдителност все повече се опират на периодичния мониторинг на големи бази данни, като базата данни Eudravigilance. Докато базата данни Eudravigilance се очаква да бъде основен източник на информация, свързана с фармакологичната бдителност, следва да се има предвид и информацията, свързана с фармакологичната бдителност, постъпваща от други източници.

(10) Титулярите на разрешения за търговия, националните компетентни органи и Агенцията следва да подлагат на непрекъснат мониторинг данните в базата данни Eudravigilance с цел да се определи дали са се появили нови рискове, или е настъпила промяна в съществуващите рискове, както и дали тези рискове имат някакво въздействие по отношение на баланса риск—полза на лекарствения продукт. Те следва да проверяват и потвърждават, ако това е целесъобразно, сигналите въз основа на проучване на доклади за безопасност относно отделни случаи, обобщени данни от системи или изследвания за активно наблюдение, публикации или други източници на данни. Поради това е необходимо да се въведат общи изисквания във връзка с установяването на сигнали, да се изясни разпределението на мониторинговите функции между титулярите на разрешения за търговия, националните компетентни органи и Агенцията, да се изясни по какъв начин се проверяват и потвърждават сигналите — когато е целесъобразно, и да се уточни процесът на управление на сигналите.

(11) Като общо правило установяването на сигнали следва да става по призната методология. Методиката може обаче да варира в зависимост от вида лекарствен продукт, който трябва да обхване.

(12) Използването на международно признати терминология, формат и стандарти следва да улесни оперативната съвместимост на системите, използвани за извършване на дейностите по фармакологична бдителност, и позволява да се избегне дублирането на дейности по кодирането на една и съща информация. То следва също така да даде възможност за улеснен обмен на информация между регулаторните органи в международен план.

(13) С цел да бъде опростено докладването за подозирани нежелани реакции титулярят на разрешение за търговия и държавите членки следва да докладват за тези реакции само в базата данни Eudravigilance. Базата данни Eudravigilance следва да разполага с техническа възможност за незабавно препращане на докладите относно подозирани нежелани реакции, получени от титуляри на разрешения за търговия, до държавите членки, на чиято територия е възникнала реакцията. Поради това е необходимо да се въведе общ електронен формат за предаване от титулярите на разрешения за търговия и държавите членки на доклади за подозирани нежелани реакции до базата данни Eudravigilance.

(14) Периодичните актуализирани доклади за безопасност са важен инструмент за проследяване на развитието на профила на безопасност на даден лекарствен продукт след пускането му на пазара на Съюза, включително за цялостна (пре)оценка на баланса риск—полза. За улесняване на обработката и оценката им следва да бъдат установени общи изисквания във връзка с техния формат и съдържание.

(15) За всички нови заявления за разрешение за търговия се изискват планове за управление на риска. Те съдържат подробно описание на системата за управление на риска, използвана от титуляря на разрешение за търговия. За да се улесни изготвянето на планове за управление на риска и тяхната оценка от компетентните органи, следва да бъдат установени общи изисквания за формата и съдържанието.

(16) Когато компетентните органи имат съмнения по отношение на безопасната употреба на лекарствен продукт, те следва да имат възможност да налагат на титулярите на разрешения за търговия задължението да извършват проучвания за безопасност след получаване на разрешението. Титулярят на разрешение за търговия следва да представи проект на протокол, преди тези проучвания да бъдат извършени. Освен това титулярят на разрешение за търговия следва да представи в подходящ момент резюме на проучването и окончателен доклад за проучването. Би било целесъобразно да се предвиди протоколът, резюмето и окончателният доклад за проучването да се придържат към общ формат с цел улесняване на одобрението и надзора над тези проучвания от страна на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност или компетентните органи в случай на проучвания, за които се предвижда да бъдат проведени само в една държава членка, изискала да бъде проведено такова проучване в съответствие с член 22а от Директива 2001/83/ЕО.

(17) Настоящият регламент следва да се прилага, без да се засягат разпоредбите на Директива 95/46/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 24 октомври 1995 г. за защита на физическите лица при обработването на лични данни и за свободното движение на тези данни [1] и Регламент (ЕО) № 45/2001 на Европейския парламент и на Съвета от 18 декември 2000 г. относно защитата на лицата по отношение на обработката на лични данни от институции и органи на Общността и за свободното движение на такива данни [2]. Основното право на защита на личните данни следва да бъде напълно и ефективно гарантирано при всички дейности по фармакологична бдителност. Целта за опазване на общественото здраве е от значим обществен интерес и следователно обработването на лични данни следва да бъде оправдано, ако обработката на подлежащи на идентификация лични данни се прави единствено когато това е необходимо и само когато участващите в процеса извършват оценка на тази необходимост на всеки етап от процеса на фармакологична бдителност. Националните компетентни органи и титулярите на разрешения за търговия могат да си служат, когато това е целесъобразно, с псевдоними, с които да заместват подлежащи на идентификация лични данни.

(18) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба,

[1] ОВ L 281, 23.11.1995 г., стр. 31.
[2] ОВ L 8, 12.1.2001 г., стр. 1.

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

ГЛАВА I

Основна документация на системата за фармакологична бдителност

Член 1

Структура на основната документация на системата за фармакологична бдителност

1. Информацията в основната документация на системата за фармакологична бдителност е достоверна и отразява действащата система за фармакологична бдителност.

2. Титулярят на разрешение за търговия може, ако това е подходящо, да използва отделни системи за фармакологична бдителност за различни категории лекарствени продукти. Всяка една такава система се описва в отделна основна документация на системата за фармакологична бдителност.

Всички лекарствени продукти, за които титулярят на разрешение за търговия е получил разрешение за търговия в съответствие с Директива 2001/83/ЕО или Регламент (ЕО) № 726/2004, са обхванати от основна документация на системата за фармакологична бдителност.

Член 2

Съдържание на основната документация на системата за фармакологична бдителност

Основната документация на системата за фармакологична бдителност съдържа най-малко всички елементи, посочени по-долу:

1) Следната информация за квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност:

   а) описание на отговорностите, от което да става видно, че квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, разполага с достатъчно правомощия в рамките на системата за фармакологична бдителност, за да насърчава, поддържа и подобрява изпълнението на задачите и отговорностите, свързани с фармакологичната бдителност;

   б) кратка автобиография на квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, включително доказателство за регистрация в базата данни Eudravigilance;

   в) координати за връзка с квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност;

   г) подробна информация за приложимата процедура в отсъствие на квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност;

   д) описание на отговорностите на лицето за контакт по въпросите на фармакологичната бдителност, когато такова лице е назначено на национално равнище в съответствие с член 104, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, включително координати за връзка с това лице.

2) Описание на организационната структура на титуляря на разрешение за търговия, включително списък на обекта(обектите), където се извършват следните дейности по фармакологична бдителност: събиране на доклади за безопасност относно отделни случаи, оценяване, въвеждане в базата данни за безопасност, изготвяне на периодични актуализирани доклади за безопасност, установяване и анализ на сигнали, управление на плана за управление на риска, управление на проучванията преди и след получаване на разрешението и управление на свързаните с безопасността промени в условията на разрешение за търговия.

3) Описание на мястото, където се намират, и функциите на компютризираните системи и базите данни, използвани за получаване, сверяване, регистриране и докладване на информация за безопасността, заедно с оценка на пригодността им за тази цел и описание на оперативната отговорност за тях.

4) Описание на обработката на данни и на тяхното регистриране, както и на процеса при всяка от следните дейности по фармакологична бдителност:

   а) непрекъснатия мониторинг на баланса риск—полза на лекарствения(те) продукт(и), резултата от този мониторинг и процеса на вземане на решение за предприемане на подходящи мерки;

   б) механизъм на действие на системата(ите) за управление на риска и на мониторинга на резултата от мерките за свеждане до минимум на риска;

   в) събиране, оценяване и докладване на доклади за безопасност относно отделни случаи;

   г) изготвяне и предаване на периодични актуализирани доклади за безопасност;

   д) процедури за съобщаване на здравните специалисти и широката общественост на опасения във връзка с безопасността и промени в данните за безвредността, съдържащи се в обобщението на характеристиките на продукта и листовката с упътванията.

5) Описание на системата за качество при извършване на дейностите по фармакологична бдителност, включващо всички елементи, посочени по-долу:

   а) описание на управлението на човешките ресурси по член 10, съдържащо следните елементи: описание на организационната структура за изпълнение на дейностите по фармакологична бдителност, с посочване на мястото, където се намират досиетата относно квалификацията на персонала; кратко описание на концепцията за обучение, включително данни за мястото на помещаване на документацията за обучението; указания относно най-важните процеси;

   б) описание на системата за управление на записите по член 12, уточняващо мястото на помещаване на документите, използвани във връзка с дейностите по фармакологична бдителност;

   в) описание на системата за мониторинг на функционирането на системата за фармакологична бдителност и за осигуряване спазването на изискванията на член 11.

6) Когато е приложимо, описание на дейностите и/или услугите, възложени на трети страни от титуляря на разрешение за търговия в съответствие с член 6, параграф 1.

Член 3

Съдържание на приложението към основната документация на системата за фармакологична бдителност

Основната документация на системата за фармакологична бдителност има приложение, съдържащо следните документи:

1) списък на лекарствените продукти, попадащи в обхвата на основната документация на системата за фармакологична бдителност, включително наименованието на лекарствения продукт, международното непатентно наименование (INN) на активното вещество (активните вещества) и държавата членка (държавите членки), в която(ито) е валидно разрешението;

2) списък на писмено регламентирани политики и процедури за целите на спазването на изискванията на член 11, параграф 1;

3) списък на посочените в член 6, параграф 2 договори за възлагане на дейности на трети страни;

4) списък на задачите, делегирани от квалифицираното лице за фармакологичната бдителност;

5) списък на всички запланувани и приключили одити;

6) ако е приложимо, списък на показателите за ефективност, на които се позовава член 9;

7) ако е приложимо, списък на други досиета с основна документация на системата за фармакологична бдителност, които се водят от същия титуляр на разрешение за търговия;

8) дневник, съдържащ информацията по член 5, параграф 4.

Член 4

Поддържане

1. Титулярят на разрешение за търговия поддържа актуална основната документация на системата за фармакологична бдителност и при необходимост я адаптира, за да се вземат предвид натрупаният опит, техническият и научният напредък и измененията на Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004.

2. Основната документация на системата за фармакологична бдителност и нейното приложение позволяват проследяване на различните версии и указват датата, на която са били актуализирани за последен път от титуляря на разрешение за търговия.

3. Всички отклонения от процедурите за фармакологична бдителност, тяхното въздействие и управлението им се документират в основната документация на системата за фармакологична бдителност, докато не бъдат отстранени.

4. Без да се засягат изискванията, установени с Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията от 24 ноември 2008 г. относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти ([1]), титулярят на разрешение за търговия уведомява незабавно Агенцията за всяка промяна на мястото на помещаване на основната документация на системата за фармакологична бдителност или за промени на координатите за връзка и името на квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност. Агенцията актуализира базата данни Eudravigilance, посочена в член 24, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004, а при нужда — и европейския интернет портал за лекарствата, посочен съответно в член 26, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Член 5

Оформление на документите, съдържащи се в основната документация на системата за фармакологична бдителност

1. Документите в основната документация на системата за фармакологична бдителност са пълни и четливи. Ако е подходящо, информацията може да бъде представена под формата на диаграми или технологични схеми. Всички документи се индексират и архивират, така че да се осигури тяхното безпогрешно и улеснено намиране във всеки един момент от периода на съхранение.

2. Информацията и документите от основната документация на системата за фармакологична бдителност могат да бъдат представени по модули в съответствие със системата, подробно описана в указанията за добри практики в областта на фармакологичната бдителност.

3. Основната документация на системата за фармакологична бдителност може да бъде съхранявана в електронен вид, при условие че информационните носители остават четливи с течение на времето и че по време на одитите и проверките на място може да бъде предоставено прегледно печатно копие.

4. Титулярят на разрешение за търговия вписва в дневника, посочен в член 3, точка 8, всяка промяна на съдържанието на основната документация на системата за фармакологична бдителност, направена през последните пет години, с изключение на информацията, посочена в член 2, точка 1, букви б)—д) и в член 3. Титулярят на разрешение за търговия отбелязва в дневника датата, лицето, отговарящо за направената промяна, а когато е уместно — и причината за промяната.

Член 6

Възлагане на трети страни

1. Титулярят на разрешение за търговия може да възлага на трети страни изпълнението на определени дейности в рамките на системата за фармакологична бдителност. Той продължава обаче да носи цялата отговорност за пълнотата и достоверността на основната документация на системата за фармакологична бдителност.

2. Титулярят на разрешение за търговия изготвя списък на съществуващите договори за подизпълнение между него и третите страни, посочени в параграф 1, като отбелязва в него съответния продукт (съответните продукти) и съответната територия (съответните територии).

Член 7

Наличност и местоположение на основната документация на системата за фармакологична бдителност

1. Основната документация на системата за фармакологична бдителност се помещава или на мястото в Съюза, където се извършват основните дейности по фармакологична бдителност

([1]) ОВ L 334, 24.11.2008 г., стр. 7.

на титуляря на разрешение за търговия, или на мястото в Съюза, където изпълнява функциите си квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност.

2. Титулярят на разрешение за търговия следи за това квалифицираното лице за фармакологичната бдителност да има постоянен достъп до основната документация на системата за фармакологична бдителност.

3. Основната документация на системата за фармакологична бдителност е по всяко време и непосредствено достъпна за проверка на мястото, където се съхранява.

Когато основната документация на системата за фармакологична бдителност се съхранява в електронен вид в съответствие с член 5, параграф 3, за целите на настоящия член е достатъчно съхраняваните в електронен вид данни да са непосредствено достъпни на мястото, където се съхранява основната документация на системата за фармакологична бдителност.

4. За целите на член 23, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО националният компетентен орган може да ограничи искането си до конкретно посочени от него части или модули от основната документация на системата за фармакологична бдителност, а титулярят на разрешение за търговия поема разходите за представяне на копие от основната документация на системата за фармакологична бдителност.

5. Националният компетентен орган и Агенцията могат да поискат от титуляря на разрешение за търговия да представя на редовни интервали копие от дневника, посочен в член 3, точка 8.

ГЛАВА II

Минимални изисквания към системите за качество, приложими при извършването на дейности по фармакологична бдителност

Раздел 1

Общи разпоредби

Член 8

Система за качество

1. Титулярите на разрешения за търговия, националните компетентни органи и Агенцията въвеждат и прилагат система за качество, която е адекватна и ефикасна с оглед изпълнението на техните дейности в областта на фармакологичната бдителност.

2. Системата за качество обхваща организационната структура, отговорностите, процедурите, процесите и ресурсите, адекватното управление на ресурсите, управлението на съответствието и управлението на записите.

3. Системата за качество се основава на всички изброени по-долу дейности:

а) планиране на качеството: изграждане на структури и планиране на интегрирани и съгласувани процеси;

б) придържане към качеството: изпълнение на задачи и отговорности в съответствие с изискванията за качество;

в) контрол и осигуряване на качеството: мониторинг и оценка на това доколко ефективно са въведени структурите и процесите и доколко ефективно се прилагат процесите;

г) подобряване на качеството: коригиране и усъвършенстване на структурите и процесите, когато е необходимо.

4. Всички елементи, изисквания и разпоредби, приети по отношение на системата за качество, се документират по систематичен и прегледен начин под формата на писмени правила и процедури, като например планове за качество, наръчници за качество и записи във връзка с качеството.

5. Всички лица, участващи в процедурите и процесите на системите за качество, въведени от националните компетентни органи и Агенцията във връзка с извършването на дейностите по фармакологична бдителност, носят отговорност за изрядното функциониране на тези системи за качество и осигуряват системен подход към качеството и към прилагането и поддържането на системата за качество.

Член 9

Показатели за ефективност

1. Титулярят на разрешение за търговия, националните компетентни органи и Агенцията могат да използват показатели за ефективност за непрекъснато мониториране на изрядното протичане на дейностите по фармакологична бдителност.

2. Агенцията може да публикува списък с показатели за ефективност въз основа на препоръка на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност.

Раздел 2

Минимални изисквания към системите за качество, приложими при извършването на дейности по фармакологична бдителност от титулярите на разрешения за търговия

Член 10

Управление на човешките ресурси

1. Титулярят на разрешение за търговия разполага с компетентен, подходящо квалифициран и обучен персонал, достатъчен за извършване на дейностите по фармакологична бдителност.

За целите на първата алинея титулярят на разрешение за търговия гарантира, че квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, е придобило желаните теоретични и практически познания за извършване на дейностите по фармакологична бдителност. В случаите, когато квалифицираното лице не е преминало базово обучение по медицина в съответствие с член 24 от Директива 2005/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 7 септември 2005 г. относно признаването на професионалните квалификации [1], титулярят на разрешение за търговия следи за това квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, да бъде подпомагано от лице, преминало курс на обучение по медицина. Това подпомагане надлежно се документира.

2. Задълженията на ръководния персонал и на служителите с контролни функции, включително на квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, се определят в длъжностните им характеристики. Техните йерархични връзки се определят в организационна схема. Титулярят на разрешение

[1] ОВ L 255, 30.9.2005 г., стр. 22.

за търговия гарантира, че квалифицираното лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, има достатъчно правомощия, за да влияе на функционирането на системата за качество и на дейностите по фармакологична бдителност на титуляря на разрешение за търговия.

3. Всички служители, участващи в извършването на дейностите по фармакологична бдителност, преминават първоначално и последващо текущо обучение във връзка с функциите и отговорностите им. Титулярят на разрешение за търговия съхранява плановете за обучение и съответните досиета във връзка с документиране, поддържане на нужното ниво и развиване на компетенциите на персонала и ги предоставя за одит или проверка на място.

4. Титулярят на разрешение за търговия дава адекватни указания относно стъпките, които трябва да се предприемат в спешни ситуации, включително за осигуряване на непрекъснатост на дейността.

Член 11

Управление на съответствието

1. Въвеждат се специфични за системата за качество процедури и процеси с цел да се гарантират:

а) постоянният мониторинг на данните в областта на фармакологичната бдителност, разглеждането на възможните варианти за свеждане до минимум и предотвратяване на риска и предприемането при необходимост на адекватни мерки от страна на титуляря на разрешение за търговия;

б) научният анализ от страна на титуляря на разрешение за търговия на цялата информация относно рисковете, които носят лекарствените продукти, посочена в член 101, параграф 1, втора алинея от Директива 2001/83/ЕО;

в) подаването на достоверни и проверими данни за сериозни и непричислявани към категорията на сериозните нежелани реакции в базата данни Eudravigilance в сроковете, определени съответно в член 107, параграф 3, първа и втора алинея от Директива 2001/83/ЕО;

г) качеството, целостта и пълнотата на подаваната информация относно рисковете, които носят лекарствените продукти, включително процеси за избягване на дублиращи се подавания и за проверка на сигнали в съответствие с член 21, параграф 2;

д) добре работеща комуникация на титуляря на разрешение за търговия с националните компетентни органи и Агенцията, включително комуникацията относно новопоявили се или променили се рискове, основната документация на системата за фармакологична бдителност, системите за управление на риска, мерките за свеждане до минимум на риска, периодичните актуализирани доклади за безопасност, коригиращите и предпазните действия и проучванията след получаване на разрешение;

е) актуализирането от страна на титуляря на разрешение за търговия на информацията за продуктите с оглед на развитието на научните познания, включително оценките и препоръките с осигурен публичен достъп на европейския интернет портал за лекарствата, въз основа на непрекъснат мониторинг от страна на титуляря на разрешение за търговия на информацията, публикувана на европейския интернет портал за лекарствата;

ж) адекватното разпространение от титуляря на разрешение за търговия на информация, имаща отношение към безопасността, сред здравните специалисти и пациентите.

2. Когато титулярят на разрешение за търговия е възложил на трети страни в качеството на подизпълнители определени свои задачи в областта на фармакологичната бдителност, отговорността, която носи за гарантиране ефективността на прилаганата система за качество по отношение на тези задачи, се запазва.

Член 12

Управление на записите и съхраняване на данните

1. Титулярите на разрешения за търговия записват цялата информация, свързана с фармакологичната бдителност, и гарантират нейното обработване и съхраняване по начин, който позволява прецизното докладване, тълкуване и проверка на тази информация.

Титулярите на разрешения за търговия въвеждат система за управление на записите на всички документи, използвани за дейностите по фармакологична бдителност, която осигурява възможност за извличането на тези документи, както и за проследяването на мерките, предприети за разследване на опасения, отнасящи се до безопасността, сроковете за тези разследвания и решенията във връзка с опасения, отнасящи се до безопасността, в т.ч. тяхната дата и процеса на вземане на решения.

Титулярите на разрешения за търговия въвеждат механизми, осигуряващи възможност за проследимост и за последващи действия по докладите за нежелани реакции.

2. Титулярите на разрешения за търговия вземат мерки елементите на информацията по член 2 да бъдат съхранявани не по-малко от пет години след официалното прекратяване от страна на титуляря на разрешение за търговия на използването на системата, описана в основната документация на системата за фармакологична бдителност.

Данните и документите във връзка с фармакологичната бдителност, отнасящи се до отделните разрешени лекарствени продукти, се съхраняват, докато трае разрешението за продукта и при всички положения най-малко 10 години след изтичане на срока на действие на разрешението за търговия. Документите обаче се съхраняват за по-дълъг период, когато правото на Съюза или националното законодателство го изисква.

Член 13

Одит

1. На редовни интервали се извършват одити на системата за качество, основани на оценка на риска, за да се гарантира съответствието на тази система на установените в членове 8, 10, 11 и 12 изисквания към системите за качество и да се определи нейната ефективност. Тези одити се извършват от лица, които не участват пряко и не носят отговорност за въпросите или процесите, предмет на одит.

2. При необходимост се предприемат коригиращи действия, включително последващ одит на установените недостатъци. Изготвя се доклад със заключенията от извършения одит за всеки одит и последващ одит. Одитният доклад се изпраща на ръководството, отговарящо по въпросите, засегнати от одита. Датите и заключенията от одитите и последващите одити се документират в съответствие с член 104, параграф 2, втора алинея от Директива 2001/83/ЕО.

Раздел 3

Минимални изисквания към системите за качество, приложими при извършването на дейности по фармакологична бдителност от националните компетентни органи и Агенцията

Член 14

Управление на човешките ресурси

1. Националните компетентни органи и Агенцията разполагат с компетентен и подходящо квалифициран и обучен персонал, достатъчен за извършване на дейностите по фармакологична бдителност.

Организационните структури и разпределението на задачите и отговорностите трябва да бъдат ясни и, доколкото е необходимо, прозрачни. Създават се звена за контакт.

2. Всички служители, участващи в извършването на дейностите по фармакологична бдителност, преминават първоначално и последващо текущо обучение. Националните компетентни органи и Агенцията съхраняват плановете за обучение и съответните досиета с оглед документиране, поддържане на нужното ниво и развиване на компетенциите на персонала и ги предоставят за одит.

3. Националните компетентни органи и Агенцията дават на своите служители съответните указания относно стъпките, които трябва да се предприемат в спешни ситуации, включително за осигуряване на непрекъснатост на дейността.

Член 15

Управление на съответствието

1. Националните компетентни органи и Агенцията въвеждат специфични процедури и процеси за постигане на всички изложени по-долу цели:

а) да се осигури оценката на качеството, в т.ч. пълнотата, на подадените данни в областта на фармакологичната бдителност;

б) да се осигури оценката на данните в областта на фармакологичната бдителност и тяхната обработка в сроковете, предвидени в Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004;

в) да се осигури независимост при извършване на дейностите по фармакологична бдителност;

г) да се осигури ефикасна комуникация помежду националните компетентни органи и между националните компетентни органи и Агенцията, както и с пациентите, здравните специалисти, титулярите на разрешения за търговия и широката общественост;

д) да се гарантира, че националните компетентни органи и Агенцията се уведомяват взаимно, както и Комисията, за намерението си да направят съобщения във връзка с безопасността на лекарствен продукт, разрешен в няколко държави членки, или на активно вещество, съдържащо се в такъв лекарствен продукт, в съответствие с член 106а от Директива 2001/83/ЕО;

е) провеждане на проверки на място, включително проверки преди издаването на разрешения.

2. В допълнение към процедурите, посочени в параграф 1, националните компетентни органи въвеждат процедури за събиране и регистриране на всички подозирани нежелани реакции, появяващи се на тяхната територия.

3. Агенцията въвежда процедури за следене на медицинската литература в съответствие с член 27 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Член 16

Управление на записите и съхраняване на данните

1. Националните компетентни органи и Агенцията записват цялата информация, свързана с фармакологичната бдителност, и гарантират нейното обработване и съхраняване, така че да се осигури възможност за прецизно докладване, тълкуване и проверка на тази информация.

Те въвеждат система за управление на записите на всички документи, използвани за дейностите по фармакологична бдителност, която осигурява възможност за извличането на тези документи, както и за проследяването на мерките, предприети за разследване на опасения, отнасящи се до безопасността, сроковете за тези разследвания и решенията във връзка с опасения, отнасящи се до безопасността, в т.ч. тяхната дата и процеса на вземане на решения.

2. Националните компетентни органи и Агенцията вземат мерки важните документи, описващи тяхната система за фармакологична бдителност, да бъдат съхранявани не по-малко от пет години след официалното прекратяване на използването на системата.

Данните и документите във връзка с фармакологичната бдителност, отнасящи се до отделните разрешени лекарствени продукти, се съхраняват, докато трае разрешението за продукта и при всички положения най-малко 10 години след изтичане на срока на действие на разрешението за търговия. Документите обаче се съхраняват за по-дълъг период, ако правото на Съюза или националното законодателство го изисква.

Член 17

Одит

1. На редовни интервали и по обща методология се извършват одити на системата за качество, основани на оценка на риска, за да се гарантира съответствието на системата за качество на установените в членове 8, 14, 15 и 16 изисквания и да се осигури нейната ефективност.

2. При необходимост се предприема коригиращо действие, включително последващ одит на установените недостатъци. Одитният доклад се изпраща на ръководството, отговарящо по въпросите, засегнати от одита. Датите и резултатите от одитите и последващите одити се документират.

ГЛАВА III

Минимални изисквания по отношение на мониторинга на данни в базата данни Eudravigilance

Член 18

Общи изисквания

1. Агенцията и националните компетентни органи си сътрудничат при мониторинга на наличните данни в базата данни Eudravigilance.

2. Титулярите на разрешения за търговия извършват мониторинг на наличните данни в базата данни Eudravigilance, доколкото имат достъп до тази база данни.

3. Титулярите на разрешения за търговия, националните компетентни органи и Агенцията осигуряват непрекъснат мониторинг на базата данни Eudravigilance с периодичност, пропорционална на установения риск, потенциалните рискове и необходимостта от допълнителна информация.

4. Компетентният орган на всяка държава членка носи отговорност за мониторинга на данните с произход от територията на тази държава членка.

Член 19

Идентификация на променили се и новопоявили се рискове

1. Идентификацията на новопоявили се или променили се рискове се основава на установяването и анализа на сигналите, свързани с отделен лекарствен продукт или активно вещество.

По смисъла на настоящата глава „сигнал“ е информация, постъпваща от един или повече източници, включително наблюдения и опити, която говори за нова, предполагаема причинно-следствена връзка или за нов аспект на известна връзка между въздействие и събитие или съвкупност от свързани събития, чийто ефект е нежелан или благоприятен, за която се преценява, че с достатъчно голяма вероятност би оправдала предприемането на проверка.

За целите на мониторинга на данните в базата данни Eudravigilance се вземат предвид само сигнали, свързани с нежелана реакция.

2. Установяването на сигнал се основава на мултидисциплинарен подход. Установяването на сигнал в базата данни Eudravigilance се допълва от статистически анализ, когато това е целесъобразно. След консултация с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност Агенцията може да публикува списък на медицинските събития, които трябва да бъдат взети предвид във връзка с установяването на сигнал.

Член 20

Методология за определяне на доказателствената стойност на сигнал

1. Националните компетентни органи, титулярите на разрешения за търговия и Агенцията определят доказателствената стойност на отделен сигнал при използване на структурирана и утвърдена методология, която отчита клиничното значение, количествената сила на връзката, съгласуваността на данните, връзката експозиция—реакция, биологичната достоверност, опитните резултати, възможните аналогии и естеството и качеството на данните.

2. За определяне на реда на приоритет на сигналите могат да бъдат взети предвид различни видове фактори, по-специално дали връзката или лекарственият продукт са нови; фактори, свързани със силата на връзката; фактори, свързани със сериозността на наблюдаваната реакция, и фактори, свързани с документите, подкрепящи докладите в базата данни Eudravigilance.

3. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност редовно извършва преглед на използваната(ите) методология(и) и публикува препоръки, ако счете това за целесъобразно.

Член 21

Процес на управление на сигналите

1. Процесът на управление на сигналите се състои от следните дейности: установяване на сигнал, проверка на сигнала, потвърждение на сигнала, анализ и определяне на реда на приоритет на сигнала, оценка на сигнала и препоръка за действия.

По смисъла на настоящия член „проверката на сигнала“ е процесът на оценяване на данните, подкрепящи откриття сигнал, с цел да се установи, че наличната документация съдържа достатъчно доказателства за съществуването на нова, предполагаема причинно-следствена връзка или нов аспект на известна връзка, и по този начин обуславя необходимостта от по-задълбочен анализ на сигнала.

2. Когато титуляр на разрешение за търговия установи наличието на нов сигнал по време на мониторинга на базата данни Eudravigilance, той го проверява и незабавно уведомява Агенцията и националните компетентни органи за това.

3. В случай че бъде преценено, че е необходим задълбочен анализ на проверен сигнал, проверениятсигнал трябва да бъде потвърден във възможно най-кратък срок и при всички положения не по-късно от 30 дни от получаването му, както следва:

а) когато сигналът се отнася до продукт, разрешен в съответствие с Директива 2001/83/ЕО, той се потвърждава от компетентния орган на държава членка, на чийто пазар се предлага лекарственият продукт, или на която и да била водеща или съвместно водеща държава членка, определена в съответствие с член 22, параграф 1;

б) когато сигналът се отнася до продукт, разрешен в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, той се потвърждава от Агенцията в сътрудничество с държавите членки.

При анализа на проверения сигнал националните компетентни органи и Агенцията могат да вземат под внимание друга налична информация за лекарствения продукт.

Ако валидността на сигнала не бъде потвърдена, специално внимание следва да се отделя на непотвърдените сигнали, отнасящи се до лекарствен продукт, ако тези сигнали бъдат последвани от нови сигнали, отнасящи се до същия лекарствен продукт.

4. Без да се засягат параграфи 2 и 3, националните компетентни органи и Агенцията проверяват и потвърждават всеки сигнал, който те са установили по време на осъществявания от тях непрекъснат мониторинг на базата данни Eudravigilance.

5. Всеки потвърден сигнал се въвежда в системата за проследяване, управлявана от Агенцията, и се препраща на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност за първоначален анализ и определяне на реда на приоритет на сигналите в съответствие с член 107з, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО и член 28а, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

6. Агенцията незабавно уведомява съответния(те) титуляр(и) на разрешение(я) за търговия за заключенията на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност по отношение на оценката на всеки евентуално потвърден сигнал.

Член 22

Поделяне на задачите при управление на сигнали

1. По отношение на лекарствени продукти, разрешени в съответствие с Директива 2001/83/ЕО в повече от една държава членка, и по отношение на активни вещества, съдържащи се в няколко лекарствени продукта, когато е предоставено поне едно разрешение за търговия в съответствие с Директива 2001/83/ЕО, държавите членки могат да се споразумеят в рамките на координационната група, предвидена в член 27 от Директива 2001/83/ЕО, да определят водеща държава членка, а ако е целесъобразно — и съвместно водеща държава членка. Всеки такъв избор подлежи на преразглеждане най-малко веднъж на всеки четири години.

Водещата държава членка осъществява мониторинг на базата данни Eudravigilance и проверява и потвърждава сигналите в съответствие с член 21, параграфи 3 и 4 от името на другите държави членки. Определената за съвместно водеща държава членка подпомага водещата държава членка при изпълнението на нейните задачи.

2. Когато определя водеща държава членка, а ако счете това за целесъобразно — и съвместно водеща държава членка, координационната група може да вземе предвид дали някоя държава членка не действа като референтна държава членка в съответствие с член 28, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО или като докладчик за целите на оценката на периодичните актуализирани доклади за безопасност в съответствие с член 107д от посочената директива.

3. Агенцията публикува на европейския интернет портал за лекарствата списък на активните вещества, по отношение на които се предвижда поделяне на задачите в съответствие с настоящия член, и имената на водещата държава членка и съвместно водещата държава членка, определени да извършват мониторинг на тези вещества в базата данни Eudravigilance.

4. Без да се засяга параграф 1, се запазва отговорността на всички държави членки за извършването на наблюдение на данните в базата данни Eudravigilance в съответствие с член 107з, параграф 1, буква в) и параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО.

5. Що се отнася до лекарствените продукти, разрешени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, Агенцията се подпомага за целите на мониторинга на данните в базата данни Eudravigilance от докладчика, определен от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност в съответствие с член 62, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Член 23

Помощ за установяване на сигнали

Агенцията подпомага мониторинга на базата данни Eudravigilance, като предоставя на националните компетентни органи достъп до следната информация:

а) извлечени данни и статистически доклади, даващи възможност за преглед на всички нежелани реакции, за които е сигнализирано в базата данни Eudravigilance във връзка с активно вещество или лекарствен продукт;

б) съобразени с конкретните случаи запитвания в помощ на оценката на доклади за безопасност относно отделни случаи и групи от случаи;

в) целево групиране и разбивка на данните, даващи възможност за идентификация на групите пациенти с повишен риск от настъпване на нежелани реакции или с риск за по-тежка нежелана реакция;

г) статистически методи за установяване на сигнали.

Агенцията осигурява също така подходяща подкрепа за мониторинга на базата данни Eudravigilance, осъществяван от титулярите на разрешения за търговия.

Член 24

Одиторско проследяване на установяването на сигнали

1. Националните компетентни органи и Агенцията осигуряват одитна следа за своите дейности по установяване на сигнали, провеждани в рамките на базата данни Eudravigilance, както и за съответните запитвания и резултатите от тях.

2. Одитната следа дава възможност да се проследи как са били открити сигналите и как са били оценени проверените и потвърдените сигнали.

ГЛАВА IV

Използване на терминология, формати и стандарти

Член 25

Използване на международно призната терминология

1. При класифицирането, извличането, представянето, оценката на съотношението риск—полза, електронния обмен и съобщаването на информация, отнасяща се до фармакологичната бдителност и лекарствените продукти, държавите членки, титулярите на разрешения за търговия и Агенцията използват следната терминология:

а) Медицински речник на нормативните дейности (MedDRA), разработен от Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH), мултидисциплинарна тема M1;

б) списъците със стандартни термини, публикувани от Европейската комисия по фармакопея;

в) терминологията, използвана в стандарта EN ISO 11615:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана/установена информация за лекарствения продукт (ISO/FDIS 11615:2012);

г) терминологията, използвана в стандарта EN ISO 11616:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана фармацевтична информация за продукта (ISO/FDIS 11616:2012);

д) терминологията, използвана в стандарта EN ISO 11238:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана/установена информация за веществата (ISO/FDIS 11238:2012);

е) терминологията, използвана в стандарта EN ISO 11239:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана/установена информация за лекарствени форми за доза, единици за представяне и начини на прилагане (ISO/FDIS 11239:2012);

ж) терминологията, използвана в стандарта EN ISO 11240:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на информация за мерните единици (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Държавите членки, националните компетентни органи или титулярите на разрешения за търговия отправят искане до Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба, Европейската комисия по фармакопея, Европейския комитет за стандартизация или Международната организация за стандартизация за добавяне на нов термин към терминологията по параграф 1, при необходимост. В подобни случаи те съответно уведомяват Агенцията за това.

3. Държавите членки, титулярите на разрешения за търговия и Агенцията осъществяват мониторинг на използването на терминологията по параграф 1 било на системна основа, било чрез редовна оценка на случаен принцип.

Член 26

Използване на международно признати формати и стандарти

1. При описанието, извличането, представянето, оценката на съотношението риск—полза, електронния обмен и съобщаването на информация, отнасяща се до фармакологичната бдителност и лекарствените продукти, националните компетентни органи, титулярите на разрешения за търговия и Агенцията прилагат следните формати и стандарти:

а) Разширеното съобщение за доклади за лекарствени продукти в Eudravigilance (XEVPRM), където XEVPRM е названието на формата за предаване по електронен път на информация за всички лекарствени продукти за хуманна употреба, разрешени в Съюза, в съответствие с член 57, параграф 2, втора алинея от Регламент (ЕО) № 726/2004, във вида, в който е публикувано от Агенцията;

б) ICH E2B(R2) „Поддържане на насоките ICH относно управление на клиничните данни за безопасност: информационни елементи за предаване на доклади за безопасност относно отделни случаи“;

в) стандарт ICH M2 „Спецификация на съобщението за електронно предаване на доклади за безопасност относно отделни случаи“.

2. За целите на параграф 1 националните компетентни органи, титулярите на разрешения за търговия и Агенцията могат да прилагат и следните формати и стандарти:

а) EN ISO 27953-2:2011 Информатика в здравеопазването. Доклади за отделни случаи относно безопасността (ICSRs), свързана с лекарствата. Част 2: Изисквания по отношение на фармацевтичните продукти в хуманната медицина при докладване с помощта на ICSR (ISO 27953-2:2011);

б) EN ISO 11615:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана/установена информация за лекарствения продукт (ISO/FDIS 11615:2012);

в) EN ISO 11616:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана фармацевтична информация за продукта (ISO/FDIS 11616:2012);

г) EN ISO 11238:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана/установена информация за веществата (ISO/FDIS 11238:2012);

д) EN ISO 11239:2012 Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на регулирана/установена информация за лекарствени форми за доза, единици за представяне и начини на прилагане (ISO/FDIS 11239:2012);

е) EN ISO 11240:2012, Информатика в здравеопазването. Идентифициране на лекарствени продукти. Елементи на данните и структури за уникална идентификация и обмен на информация за мерните единици (ISO/FDIS 11240:2012).

ГЛАВА V

Предаване на доклади за подозирани нежелани реакции

Член 27

Доклади за безопасност относно отделен случай

Докладите за безопасност относно отделен случай се използват за сигнализиране в базата данни за подозирани нежелани реакции към лекарствен продукт, които настъпват при отделен пациент в даден момент.

Член 28

Съдържание на доклада за безопасност относно отделен случай

1. Държавите членки и титулярите на разрешения за търговия следят за това докладите за безопасност относно отделен случай да бъдат колкото е възможно по-пълни и предават в базата данни Eudravigilance актуализираните варианти на тези доклади по подходящ и надежден начин.

В случай на спешен доклад докладът за безопасност относно отделен случай включва като минимум подлежащ на идентифициране съобщител, подлежащ на идентифициране пациент, една подозирана нежелана реакция и съответния(те) лекарствен(и) продукт(и).

2. Държавите членки и титулярите на разрешения за търговия вписват необходимите сведения за получаване на последваща информация във връзка с докладите за безопасност относно отделен случай. Последващите действия във връзка с докладите надлежно се документират.

3. При подаването на доклади за подозирани нежелани реакции държавите членки и титулярите на разрешения за търговия предоставят цялата налична информация по всеки отделен случай, в това число:

а) административна информация: вид на доклада, дата и уникален за цял свят идентификационен номер на случая, както и уникална идентификация на изпращача и вид на изпращача; датата, на която докладът първоначално е бил получен от източника, и датата на получаване на най-актуалната информация, като се посочва точната дата; други идентификатори на случая и техните източници, както и позовавания на допълнителни налични документи, съхранявани от изпращача на доклада за безопасност относно отделния случай, когато това е приложимо;

б) литературни източници в съответствие с номерационната система „Vancouver style“, разработена от Международния комитет на редакторите на медицински издания [1], за нежелани реакции, за които се съобщава в световната литература, включително изчерпателно резюме на статиите на английски език;

в) вид на проучването, наименование на проучването и номер на проучването, присвоен от спонсора, или регистрационен номер на проучването за доклади от проучвания, непопадащи в приложното поле на Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба [2];

г) информация за първоизточника/първоизточниците: информация, идентифицираща съобщителя, включително държава членка, в която той пребивава, и професионална квалификация;

д) информация, идентифицираща пациента (и родителя в случай на доклад за дете и родител), включително възраст при появата на първата реакция, възрастова група, период от бременността, през който реакцията/събитието е наблюдавана/наблюдавано в зародиша, тегло, височина или пол, дата на последна менструация и/или период от бременността в момента на експозицията;

е) медицинска история на случая и съпътстващи обстоятелства;

ж) наименованието, така както е определено в член 1, параграф 20 от Директива 2001/83/ЕО, на лекарствения(те) продукт(и), за който(които) се подозира, че е(са) свързан(и) с настъпването на нежеланата реакция, включително взаимодействащи си лекарствени продукти или, ако наименованието не е известно, активното(ите) вещество(а) и други характеристики, които дават възможност за идентификация на лекарствения(те) продукт(и), включително име на титуляря на разрешение за търговия, номер на разрешението за търговия, държава на разрешението за търговия, фармацевтична форма и (родителски) път(ища) на въвеждане, показание(я) за употреба в конкретния случай, приемана доза, начална и крайна дата на прием, предприети действия по отношение на лекарствения(те) продукт(и), резултат от спиране и възобновяване на приема на подозираните лекарствени продукти;

з) в случай на биологичен(и) лекарствен(и) продукт(и) — номера(та) на партидата(ите);

и) съпътстваща употреба на лекарствени продукти, идентифицирани в съответствие с буква ж), за които не се подозира да са свързани с настъпването на нежеланата реакция, и проведена в миналото лекарствена терапия на пациента (и на родителя), ако е приложимо;

й) информация за подозираната(ите) нежелана(и) реакция(и): дата на започване и дата на преустановяване на подозираната(ите) нежелана(и) реакция(и) или продължителност, сериозност, развитие на подозираната(ите) нежелана(и) реакция(и) към момента на последното наблюдение, интервали от време между въвеждането на подозирания лекарствен продукт и началото на нежеланата реакция, думите и/или кратките фрази, използвани от първоначалния съобщител за описание на реакцията(ите), и държава членка или трета държава, в която е настъпила подозираната нежелана реакция;

к) резултати от изпитванията и процедурите във връзка с изследването на пациента;

л) в случай на смърт на пациента — дата и докладвана причина за смъртта, включително причини, установени при аутопсията;

м) описание на случая, когато е възможно, с посочване на цялата информация, отнасяща се до отделния случай, с изключение на непричисляваните към категорията на сериозните нежелани реакции;

н) причини за отменяне или изменяне на доклад за безопасност относно отделен случай.

[1] Международен комитет на редакторите на медицински издания. Единни изисквания към ръкописите, представени за биомедицинските списания. N Engl J Med 1997 г.; 336:309-15.

[2] ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

За целите на буква б), по искане на Агенцията, титулярят на разрешение за търговия, който е изпратил първоначалния доклад, е длъжен да предостави копие от съответната статия, като се съобразява с ограниченията, налагани от авторското право, а при поискване — и пълен превод на статията на английски език.

За целите на буква з) следва да се въведе процедура за проследяване с оглед узнаване на номера на партидата, когато той не е посочен в първоначалния доклад.

За целите на буква м) информацията се предоставя в логична последователност по хронологията на опита на пациента, включително клинично развитие, терапевтични мерки, резултати и получена последваща информация. Описанието съдържа кратко изложение и на всички релевантни констатации, направени при аутопсията или *post mortem*.

4. При докладване на подозирани нежелани реакции в описателни или текстови изложения на официален език на Съюза, различен от английския, заедно с оригиналния дословен текст титулярят на разрешение за търговия предоставя и тяхно резюме на английски език.

Държавите членки могат да докладват описанията на случаи на своя(ите) официален(и) език(езици). Във връзка с тези доклади при поискване от Агенцията или от други държави членки се представят писмени преводи на случаите с оглед оценката на възможни сигнали.

При докладване на подозирани нежелани реакции с произход извън Съюза се използва английски език.

Член 29

Формат на подаваната по електронен път информация за подозирани нежелани реакции

Държавите членки и титулярите на разрешения за търговия използват форматите, предвидени в член 26, и терминологията, предвидена в член 25, при подаване по електронен път на информация за подозирани нежелани реакции.

ГЛАВА VI

Планове за управление на риска

Член 30

Съдържание на плана за управление на риска

1. Въведеният от титуляря на разрешение за търговия план за управление на риска съдържа следните елементи:

а) идентификация или характеристика на профила на безопасност на съответния(те) лекарствен(и) продукт(и);

б) указание за това как да бъде допълнително характеризиран профилът на безопасност на съответния(те) лекарствен(и) продукт(и);

в) документиране на мерките за предотвратяване или свеждане до минимум на рисковете, свързвани с лекарствения продукт, включително оценка на ефективността на тези мерки;

г) документиране на задълженията във връзка с периода след получаване на разрешение, наложени като условие за разрешението за търговия.

2. Продукти, съдържащи едно и също активно вещество и принадлежащи на един и същ титуляр на разрешение за търговия, могат да бъдат включени, ако е целесъобразно, в един и същ план за управление на риска.

3. Когато в плана за управление на риска се говори за проучвания след получаване на разрешението, в него се посочва дали проучванията са започнати, управлявани или финансирани от титуляря на разрешение за търговия доброволно, или по силата на задължения, наложени от националните компетентни органи, Агенцията или Комисията. Всички задължения след получаване на разрешението се изброяват в обобщението на плана за управление на риска заедно с график.

Член 31

Обобщение на плана за управление на риска

1. Обобщението на плана за управление на риска, което подлежи на публично оповестяване в съответствие с член 106, буква в) от Директива 2001/83/ЕО и член 26, параграф 1, буква в) от Регламент (ЕО) № 726/2004, включва най-важните елементи на плана за управление на риска със специфично ударение върху дейностите за свеждане до минимум на риска, а по отношение на спецификацията, свързана с безопасността на съответния лекарствен продукт — важна информация за възможните и идентифицираните рискове, както и липсваща информация.

2. Когато планът за управление на риска се отнася до повече от един лекарствен продукт, се представя отделно обобщение на плана за управление на риска за всеки един от лекарствените продукти.

Член 32

Актуализиране на плана за управление на риска

1. Когато титулярят на разрешение за търговия актуализира един план за управление на риска, той предоставя по целесъобразност актуализирания план за управление на риска на националните компетентни органи или на Агенцията. След получаване на съгласието на националните компетентни органи или Агенцията, според случая, титулярят на разрешение за търговия може да предостави само засегнатите от актуализацията модули. При необходимост титулярят на разрешение за търговия предоставя на компетентните органи или Агенцията актуализирано обобщение на плана за управление на риска.

2. Всяко представяне на плана за управление на риска се завежда с присвояването на отделен номер на версията и отбелязване на съответната дата.

Член 33

Формат на плана за управление на риска

Планът за управление на риска се представя във формата, указан в приложение I.

ГЛАВА VII

Периодични актуализирани доклади за безопасност

Член 34

Съдържание на периодичните актуализирани доклади за безопасност

1. Периодичните актуализирани доклади за безопасност се основават на всички налични данни, като ударението се поставя върху последната информация от периода след датата на приключване на подаването на сведенията за последния периодичен актуализиран доклад за безопасност.

2. Периодичният актуализиран доклад за безопасност дава точна оценка за популацията, изложена на въздействието на лекарствения продукт, заедно с всички данни, свързани с обема на продажбите и обема на рецептите. Тази оценка на експозицията се придружава от качествен и количествен анализ на действителното използване, в който се посочва, ако това е целесъобразно, по какво действителното използване се различава от показаното използване, въз основа на всички данни, които са на разположение на титуляря на разрешение за търговия, в това число резултатите от проучвания чрез наблюдения или проучвания на използването на лекарството.

3. Периодичният актуализиран доклад за безопасност съдържа резултатите от оценките на ефективността на дейностите за свеждане до минимум на риска, които са от значение за оценката на съотношението риск—полза.

4. От титулярите на разрешения за търговия не се изисква системно да включват подробни списъци на отделните случаи, включително описания на случаи, в периодичния актуализиран доклад за безопасност. Те включват обаче описания на случаи в съответния раздел за оценка на риска на периодичния актуализиран доклад за безопасност, когато са съставна част от научния анализ на сигнал или обезпокоителни данни във връзка с безопасността в съответния раздел за оценка на риска.

5. Въз основа на оценката на кумулативните данни за безопасност и анализа на съотношението риск—полза титулярят на разрешение за търговия съставя заключения в периодичния актуализиран доклад за безопасност относно необходимостта от изменения и/или действия, включително изменения на одобреното обобщение на характеристиките на продукта(ите), във връзка с който(които) е подаден периодичният актуализиран доклад за безопасност.

6. Освен ако не е посочено друго в списъка на референтни дати на Съюза и честота на подаване, предвиден в член 107в от Директива 2001/83/ЕО или съгласуван с националните компетентни органи или Агенцията, по целесъобразност, се изготвя единен периодичен актуализиран доклад за безопасност за всички лекарствени продукти, съдържащи едно и също активно вещество и разрешени за един титуляр на разрешение за търговия. Периодичният актуализиран доклад за безопасност обхваща всички показания, пътища на въвеждане, дозови форми и схеми на дозиране, независимо дали са разрешени под различни наименования и чрез отделни процедури. Когато е уместно, данните, отнасящи се до конкретно показание, дозова форма, път на въвеждане или схема на дозиране, се представят в отделен раздел на периодичния актуализиран доклад за безопасност, като в него съответно се разглеждат и евентуалните обезпокоителни данни, свързани с безопасността.

7. Освен ако не е посочено друго в списъка на референтните дати на Съюза и честотата на подаване, предвиден в член 107в от Директива 2001/83/ЕО, ако веществото, което е предмет на периодичен актуализиран доклад за безопасност, е разрешено и като съставка на лекарствен продукт, съдържащ фиксирана комбинация, титулярят на разрешение за търговия подава отделен периодичен актуализиран доклад за безопасност за комбинацията от активни вещества, разрешена за същия титуляр на разрешение за търговия, с препратки към периодичния(те) актуализиран(и) доклад(и) за безопасност за всяко от веществата, или предоставя данните за въпросната комбинация в един от периодичните актуализирани доклади за безопасност за едно от веществата.

Член 35

Формат на периодичните актуализирани доклади за безопасност

1. Електронните периодични актуализирани доклади за безопасност се подават във формата, установен в приложение II.

2. Агенцията може да публикува образци на модулите, предвидени в приложение II.

ГЛАВА VIII

Проучвания за безопасност след получаване на разрешение

Член 36

Обхват

1. Настоящата глава се прилага по отношение на неинтервенционни проучвания за безопасност след получаване на разрешение, предприети, управлявани или финансирани от титуляр на разрешение за търговия по силата на задължения, наложени от национален компетентен орган, Агенцията или Комисията в съответствие с членове 21а и 22а от Директива 2001/83/ЕО и членове 10 и 10а от Регламент (ЕО) № 726/2004.

2. Титулярят на разрешение за търговия предава протокола за проучването, резюмето на окончателния доклад за проучването и окончателния доклад за проучването, представени в съответствие с членове 107н и 107п от Директива 2001/83/ЕО, на английски език, с изключение на проучванията, за които е предвидено да бъдат проведени само в една държава членка, изискала проучването в съответствие с член 22а от Директива 2001/83/ЕО. По отношение на последните проучвания титулярят на разрешение за търговия предоставя в превод на английски език заглавието и резюмето на протокола за проучването, както и превод на английски език на резюмето на окончателния доклад за проучването.

3. Титулярят на разрешение за търговия следи за това цялата информация за проучването да се обработва и съхранява по такъв начин, че да може да бъде прецизно отчитана, тълкувана и проверявана, като в същото време се запазва поверителният характер на записите относно участниците в проучването. Титулярят на разрешение за търговия следи за това аналитичният набор от данни и статистическите програми, използвани за генериране на данните, включени в окончателния доклад за проучването, да се съхраняват в електронен формат и да са на разположение за одит и проверки.

4. Агенцията може да публикува подходящи образци за протокола, резюмето и окончателния доклад за проучването.

Член 37

Определения

За целите на настоящата глава се прилагат следните определения:

1) „начало на събирането на данни“ е датата, на която в данните от проучването е записана за първи път информация за участника в първото проучване, или — в случай на вторично използване на данни — датата, на която започва извличането на данни;

2) „край на събирането на данни“ е датата, от която аналитичният набор от данни е напълно достъпен.

Член 38

Формат на проучванията за безопасност след получаване на разрешение

Протоколите, резюметата и окончателните доклади за неинтервенционни проучвания за безопасност след получаване на разрешение се представят във формата, установен в приложение III.

ГЛАВА IX

Заключителни разпоредби

Член 39

Защита на данните

Настоящият регламент се прилага, без да се засягат задълженията на националните компетентни органи и титулярите на разрешения за търговия, свързани с обработването от тях на лични данни по реда на Директива 95/46/ЕО, нито задълженията на Агенцията, свързани с обработването от нея на лични данни по реда на Регламент (ЕО) № 45/2001.

Член 40

Преходни разпоредби

1. Задължението на титулярите на разрешения за търговия, националните компетентни органи и Агенцията за използване на терминологията, предвидена в член 25, букви в)—ж), се прилага от 1 юли 2016 г.

2. Член 26, параграф 2 се прилага от 1 юли 2016 г.

3. Задължението на титуляря на разрешение за търговия за придържане към форматите и съдържанието, предвидени в членове 29—38, се прилага от 10 януари 2013 г.

Член 41

Влизане в сила и прилагане

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след датата на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз.*

Той се прилага от 10 юли 2012 г.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 19 юни 2012 година.

За Комисията

Председател

José Manuel BARROSO

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Планове за управление на риска

Формат на плана за управление на риска

Планът за управление на риска е съставен от следните модули:

Част I: Общ преглед на продукта(ите)

Част II: Изисквания за безопасност

Модул SI: Епидемиология на показанието(ята) и целева популация

Модул SII: Неклинична част от изискванията за безопасност

Модул SIII: Експозиция по време на клиничните изпитвания

Модул SIV: Популации, непроучени в рамките на клиничните изпитвания

Модул SV: Натрупан опит след получаване на разрешение

Модул SVI: Допълнителни изисквания на ЕС за безопасност

Модул SVII: Идентифицирани и потенциални рискове

Модул SVIII: Обобщение на опасенията във връзка с безопасността

Част III: План за фармакологична бдителност (включително проучвания за безопасност след получаване на разрешение)

Част IV: Планове за проучване на ефикасността след получаване на разрешение

Част V: Мерки за свеждане до минимум на риска (включително оценка на ефективността на дейностите за свеждане до минимум на риска)

Част VI: Обобщение на плана за управление на риска

Част VII: Приложения

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Формат на електронните периодични актуализирани доклади за безопасност

Периодичният актуализиран доклад за безопасност е съставен от следните модули:

Част I Заглавна страница, включително подпис

Част II Резюме

Част III Съдържание

1. Въведение
2. Статут на разрешение за търговия в цял свят
3. Действия, предприети от съображения за безопасност през обхванатия от доклада период
4. Промени в референтната информация, свързана с безопасността
5. Оценка на експозицията и модели на използване
   - 5.1. Кумулативна експозиция на субекта по време на клиничните изпитвания
   - 5.2. Кумулативна експозиция и експозиция през разглеждания период на пациента въз основа на натрупания опит от продадени лекарства
6. Данни, представени в обобщителни таблици
   - 6.1. Референтна информация
   - 6.2. Кумулативни обобщителни таблици на сериозни нежелани събития при клинични изпитвания
   - 6.3. Кумулативни и отнасящи се до обхванатия от доклада период обобщителни таблици от източници на данни след пускането в търговската мрежа
7. Обобщения на съществени констатации от клиничните изпитвания през обхванатия от доклада период
   - 7.1. Завършени клинични изпитвания
   - 7.2. Текущи клинични изпитвания
   - 7.3. Последващи действия в дългосрочен план
   - 7.4. Използване на лекарствения продукт за други терапевтични цели
   - 7.5. Нови данни за безопасността, свързани с терапии на основата на фиксирана комбинация
8. Констатации от неинтервенционни проучвания
9. Информация от други клинични изпитвания и източници
10. Неклинични данни
11. Литературни източници
12. Други периодични доклади
13. Липса на ефикасност при контролираните клинични изпитвания
14. Информация от последния момент

15. Общ преглед на сигналите: нови, в процес на проучване или работата по проучването на които е приключила

16. Оценка на сигналите и на рисковете

    16.1. Обобщения на опасенията във връзка с безопасността

    16.2. Оценка на сигналите

    16.3. Оценка на рисковете и нова информация

    16.4. Охарактеризиране на рисковете

    16.5. Ефективност на свеждането до минимум на риска (ако е приложимо)

17. Оценка на ползите

    17.1. Важна базисна информация за ефикасността и ефективността

    17.2. Новоустановена информация за ефикасността и ефективността

    17.3. Охарактеризиране на ползите

18. Интегриран анализ на съотношението полза—риск по отношение на разрешените показания

    18.1. Контекст на съотношението полза—риск — медицинска необходимост и значими алтернативи

    18.2. Оценка на анализа на съотношението полза—риск

19. Заключения и действия

20. Приложения към периодичния актуализиран доклад за безопасност

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Протоколи, резюмета и окончателни доклади от анализа на проучванията за безопасност след получаване на разрешение

1. *Формат на протокола за проучването*

1. Заглавие: информативно заглавие, включващо обичайно използван термин, назоваващ проектния замисъл на проучването и лекарствения продукт, веществото или категорията лекарствени продукти, за които то се отнася, и подзаглавие с идентификатор на версията и датата на последната версия.

2. Титуляр на разрешението за търговия

3. Страни, натоварени със съответни отговорности, включително списък на всички сътрудничещи институции и други места на проучване, които имат отношение към случая.

4. Резюме: самостоятелно обобщение на протокола за проучването, включващо следните подраздели:

   а) Заглавие и подзаглавия, сочещи версията и датата на протокола и името и организацията, към която принадлежи главният автор

   б) Обосновка и контекст

   в) Проучен въпрос и цели на проучването

   г) Проектен замисъл на проучването

   д) Популация

   е) Променливи

   ж) Източници на данни

   з) Мащаб на проучването

   и) Анализ на данните

   й) Етапи

5. Изменения и актуализации: всяко съществено изменение и актуализиране на протокола за проучването след началото на събирането на данни, включително основания за изменението или актуализирането и датата на съответната промяна, и препратка към раздела на протокола, в който е направена тази промяна.

6. Етапи: таблица с планираните дати за следните етапи:

   а) Начало на събирането на данни

   б) Край на събирането на данни

   в) Доклад(и) за постигнатия напредък в хода на проучването по член 107м, параграф 5 от Директива 2001/83/ЕО

   г) Междинен(и) доклад(и) за резултатите от проучването, ако е приложимо

   д) Окончателен доклад за резултатите от проучването.

7. Обосновка и контекст: описание на заплахата(ите) за безопасността, профила на безопасност или мерките за управление на риска, станали причина проучването да се превърне в задължително условие за получаване на разрешение за търговия.

8. Проучен въпрос и цели на проучването в съответствие с решението на националния компетентен орган, направил проучването задължително.

9. Методи на изследване: описание на методите на изследване, включително:

   а) Проектен замисъл на проучването

   б) Параметри: популация на проучването от гледна точка на хора, място, период от време и критерии за подбор, включително обосновката зад евентуални критерии за включване и изключване. Когато се взима проба от изходна популация, следва да се представи описание на изходната популация и на методите за вземане на проби. Когато проектният замисъл на проучването е систематичен преглед или метаанализ, следва да се пояснят критериите за подбор и допустимост на проучванията.

   в) Променливи

г) Източници на данни: стратегии и източници на данни за определяне на експозициите, резултатите и всички други променливи, свързани с целите на проучването. Когато се предвижда проучването да използва съществуващ източник на данни, като например електронни здравни досиета, следва да се докладва всяка информация относно валидността на записа и кодирането на данните. В случай на систематичен преглед или метаанализ следва да се опишат стратегията и процесите на изследване и всички методи за потвърждаване на данните от изследващите.

д) Мащаб на проучването: евентуално планиран мащаб на проучването, точността, заложена като цел при оценките в рамките на проучването, както и евентуално пресмятане на минималния мащаб на проучването, при който може да се открие предварително определен риск с предварително определена интензивност.

е) Управление на данните

ж) Анализ на данните

з) Контрол на качеството

и) Ограничения на методите на изследване.

10. Защита на обследваните участници: предпазни мерки в изпълнение на националните изисквания и изискванията на Съюза за гарантиране на благосъстоянието и правата на участниците в неинтервенционни проучвания за безопасност след получаване на разрешение.

11. Управление и докладване за нежелани събития/нежелани реакции и други значими в медицински аспект събития в хода на проучването

12. Планове за разпространяване и съобщаване на резултатите от проучването

13. Позовавания

2. *Формат на резюмето на окончателния доклад за проучването*

1. Заглавие и подзаглавия, включващи датата на резюмето и името и организацията, към която принадлежи главният автор

2. Ключови думи (не повече от пет ключови думи, насочващи към основните характеристики на проучването)

3. Обосновка и контекст

4. Проучен въпрос и цели на проучването

5. Проектен замисъл на проучването

6. Параметри

7. Участници и мащаб на проучването, включително отпаднали лица

8. Променливи и източници на данни

9. Резултати

10. Обсъждане (включително, ако е от значение, оценка на въздействието на резултатите от проучването върху баланса риск—полза на продукта)

11. Титуляр на разрешението за търговия.

12. Имена на основните изследователи и на организациите, към които принадлежат

3. *Формат на окончателния доклад за проучването*

1. Заглавие: заглавие, включващо обичайно използван термин, сочещ проектния замисъл на проучването; подзаглавия, сочещи датата на окончателния доклад и името и организацията, към която принадлежи главният автор.

2. Резюме: самостоятелно обобщение, предвидено в раздел 2 от настоящото приложение.

3. Титуляр на разрешението за пускане на пазара: име и адрес на титуляря на разрешение за търговия.

4. Изследователи: имена, звания, степени, адреси и организации, към които принадлежат главният изследовател и всички съизследователи, както и списък на всички сътрудничещи първични институции и други места на проучване, които имат отношение към случая.

5. Етапи: дати на следните етапи:

а) Начало на събирането на данни (планирани и действителни дати)

б) Край на събирането на данни (планирани и действителни дати)

в) Доклади за постигнатия напредък в хода на проучването

г) Междинни доклади за резултатите от проучването, ако е приложимо

д) Окончателен доклад за резултатите от проучването (планирана и действителна дата)

е) Всеки друг съществен етап в рамките на проучването, включително датата на регистрация на проучването в електронния регистър на проучванията.

6. Обосновка и контекст: описание на опасенията във връзка с безопасността, станали причина за предприемането на проучването, и критичен преглед на публикуваните и непубликуваните данни по въпроса, позволяващ да се оценят информацията от значение и празнотите в познанията, които проучването има за цел да попълни.

7. Проучен въпрос и цели на проучването.

8. Изменения и актуализации на протокола: списък на всички съществени изменения и актуализации на първоначалния протокол за проучването след началото на събирането на данни, включително обосновка за всяко изменение или актуализиране.

9. Методи на изследване:

9.1. Проектен замисъл на проучването: ключови елементи на проектния замисъл на проучването и основания за този избор.

9.2. Параметри: параметри, места и съответни дати за проучването, включително периоди на наемане, последващи действия и събиране на данни. В случай на систематичен преглед или метаанализ — характеристики на проучването, използвани като критерии за подбор, със съответната обосновка.

9.3. Субекти: всяка изходна популация и критерии за подбор на субектите на проучването. Следва да се посочат източниците и методите за подбор на участниците, включително, когато е уместно, методите за потвърждаване на случаите, както и броят на отпадналите лица и причините за отпадането им.

9.4. Променливи: всички резултати, експозиции, прогнозни показатели, потенциални фактори за грешки и модификатори на въздействието, включително техните определения за целите на проучването. Следва да се посочат критериите за диагностициране, ако е приложимо.

9.5. Източници на данни и измерване: за всяка променлива, която представлява интерес, източници на данните и подробности за методите на оценяване и измерване. Ако проучването е използвало съществуващ източник на данни, като например електронни здравни досиета, следва да се докладва всяка информация относно валидността на записа и кодирането на данните. В случай на систематичен преглед или метаанализ — описание на всички източници на информация, стратегия на проучване, методи за подбор на проучвания, методи за извличане на данни и всички процеси за получаване или потвърждаване на данни от изследователите.

9.6. Отклонения.

9.7. Мащаб на проучването: мащаб на проучването, обосновка за всяко пресмятане на мащаба на проучването и на всеки метод за постигане на планувания мащаб на проучването.

9.8. Преобразуване на данни: преобразувания, изчисления или операции по обработка на данните, включително начините за обработка на количествените данни при анализа, кои групи са избрани и защо.

9.9. Статистически методи: описание на следните елементи:

а) главни синтетични показатели

б) всички статистически методи, използвани при проучването

в) всички методи, използвани за изследване на подгрупи и взаимодействия

г) как е решен въпросът с липсващите данни

д) всички анализи на чувствителността

е) всяко изменение на плана за анализ на данните, включено в протокола за проучването, заедно с основанията за изменението.

9.10. Контрол на качеството: механизми за осигуряване на качеството и пълнотата на данните.

10. Резултати: включващи следните подраздели:

10.1. Участници: брой на участниците на всеки етап от проучването. В случай на систематичен преглед или метаанализ — брой на проучванията, проверени, оценени за приемливост и включени в прегледа, заедно с основанията за изключване на всеки един етап.

10.2. Описателни данни: характеристики на участниците в проучването, информация за експозициите и факторите за потенциални грешки и брой на участниците с липсващи данни. В случай на систематичен преглед или метаанализ — характеристики на всяко проучване, от което са извлечени данни.

10.3. Данни за направените констатации: брой на участниците в проучването, разбити по категории наблюдавани основни въздействия.

10.4. Основни резултати: некоригирани оценки и, ако е приложимо, коригирани за грешки оценки и тяхната точност. Ако е уместно, оценките за относителен риск следва да се превърнат в абсолютен риск за значителен период от време.

10.5. Други анализи

10.6. Нежелани събития и нежелани реакции

11. Обсъждане

11.1. Съществени резултати: съществени резултати от гледна точка на целите на проучването, предварително изследване в подкрепа и в противоречие с констатациите от извършеното проучване за безопасност след получаване на разрешение и, ако е уместно, въздействието на резултатите върху баланса риск—полза на продукта.

11.2. Ограничения: ограничения на проучването, като се отчитат обстоятелствата, които може да са повлияли на качеството или пълнотата на данните, ограничения на подхода и методите на проучване, използвани за преодоляването им, източници на възможни отклонения и неточности и потвърждаване на събития. Следва да се обсъдят както посоката, така и величината на възможните отклонения.

11.3. Тълкуване: тълкуване на резултатите, като се вземат предвид целите, ограниченията, големият брой анализи, резултатите от подобни проучвания и други доказателства, имащи значение в случая.

11.4. Възможност за обобщаване

12. Позовавания