

PROVÁDĚCÍ NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) č. 520/2012**ze dne 19. června 2012****o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES****(Text s významem pro EHP)**

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky⁽¹⁾, a zejména na článek 87a uvedeného nařízení,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků⁽²⁾, a zejména na článek 108 uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 1235/2010 ze dne 15. prosince 2010, kterým se mění, pokud jde o farmakovigilanci humánních léčivých přípravků, nařízení (ES) č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky, a nařízení (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii⁽³⁾, posílilo a racionalizovalo sledování bezpečnosti léčivých přípravků, které byly uvedeny na trh v Unii. Do směrnice 2001/83/ES byla podobná ustanovení zavedena směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU ze dne 15. prosince 2010, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o farmakovigilanci⁽⁴⁾.

(2) Farmakovigilanční činnosti zahrnují správu humánních léčivých přípravků ve vztahu k bezpečnosti po dobu jejich celého životního cyklu.

(3) Nařízení (EU) č. 1235/2010 a směrnice 2010/84/EU zavedly pojem základní dokument farmakovigilančního systému. Aby základní dokument farmakovigilančního

systému přesně zohledňoval farmakovigilanční systém, který držitel rozhodnutí o registraci využívá, měl by obsahovat zásadní informace a dokumenty týkající se všech aspektů farmakovigilančních činností, včetně informací o úkolech, které byly zadány třetím stranám. Měl by držitel rozhodnutí o registraci pomoci s plánováním a prováděním auditů a kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci s dohledem nad farmakovigilančními činnostmi. Zároveň by jeho vypracování mělo příslušným vnitrostátním orgánům umožnit ověřit shodu u všech aspektů systému.

(4) Informace obsažené v základním dokumentu farmakovigilančního systému by měly být uchovávány tak, aby zohledňovaly veškeré provedené změny, a příslušným vnitrostátním orgánům by měla být zajištěna jeho snadná přístupnost a dostupnost účely inspekce.

(5) Systémy kvality by měly tvořit nedílnou součást farmakovigilančního systému. Minimální požadavky na systém kvality týkající se výkonu farmakovigilančních činností by měly zajistit, že držitelé rozhodnutí o registraci, příslušné vnitrostátní orgány a Evropská agentura pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“) zřídí odpovídající a účinný systém kvality, který zajistí účinné sledování shody a přesné a řádné zdokumentování všech přijatých opatření. Rovněž by měly zajistit, aby držitelé rozhodnutí o registraci, příslušné vnitrostátní orgány a agentura měli k dispozici dostatečně způsobilé a náležitě kvalifikované a vyškolené zaměstnance.

(6) Dodržováním přesně definovaného systému kvality by se mělo zajistit, že budou všechny farmakovigilanční činnosti vedeny tak, aby s velkou pravděpodobností poskytovaly požadované výsledky nebo cíle kvality pro plnění úkolů v oblasti farmakovigilance.

(7) V rámci systému kvality by příslušné vnitrostátní orgány a agentura měly zřídit kontaktní místa, která by usnadňovala komunikaci mezi příslušnými vnitrostátními orgány, agenturou, Komisí, držiteli rozhodnutí o registraci a osobami, které podávají hlášení týkající se informací o rizicích léčivých přípravků uvedených v čl. 101 odst. 1 druhém pododstavci směrnice 2001/83/ES.

(8) Pokud držitelé rozhodnutí o registraci, příslušné vnitrostátní orgány a agentura při sledování výkonu farmakovigilančních činností používají ukazatele výkonnosti, měly by být tyto ukazatele zdokumentovány.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

⁽²⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽³⁾ Úř. věst. L 348, 31.12.2010, s. 1.

⁽⁴⁾ Úř. věst. L 348, 31.12.2010, s. 74.

- (9) Základem farmakovigilančních činností je ve zvyšující se míře pravidelné sledování rozsáhlých databází, jako je databáze Eudravigilance. Ačkoli má být databáze Eudravigilance hlavním zdrojem farmakovigilančních informací, měly by rovněž být zohledněny farmakovigilanční informace pocházející z jiných zdrojů.
- (10) Držitelé rozhodnutí o registraci, příslušné vnitrostátních orgány a agentura by měli údaje v databázi Eudravigilance průběžně sledovat, aby zjistili, zda se objevila nová rizika nebo změnila rizika zjištěná dříve a zda mají tato rizika vliv na poměr rizika a prospěšnosti léčivého přípravku. Na základě posouzení hlášení individuálních bezpečnostních případů, agregovaných údajů z aktivních systémů dohledu nebo studií, informací z literatury nebo jiných zdrojů údajů by měli signály validovat nebo případně potvrdit. Proto je nezbytné stanovit společné požadavky pro získávání signálů, objasnit jednotlivé úlohy držitelů rozhodnutí o registraci, příslušných vnitrostátních orgánů a agentury při jejich sledování, upřesnit, jak jsou signály validovány a potvrzovány, a stanovit proces správy signálů.
- (11) Obecně platí, že při získávání signálů by se měla sledovat uznávaná metodika. Tato metodika se však může lišit v závislosti na typu léčivého přípravku, pro který je určena.
- (12) Používáním mezinárodně dohodnuté terminologie, formátu a norem by se měla usnadnit interoperabilita systémů používaných při výkonu farmakovigilančních činností a zabránit tomu, aby se stejné informace kódovaly dvojím způsobem. Rovněž by její používání mělo ulehčit výměnu informací mezi regulačními orgány na mezinárodní úrovni.
- (13) Aby hlášení podezření na nežádoucí účinky bylo jednodušší, měl by držitel rozhodnutí o registraci a členské státy tyto účinky hlásit pouze do databáze Eudravigilance. Databáze Eudravigilance by měla být vybavena tak, aby hlášení podezření na nežádoucí účinky, která obdržela od držitelů rozhodnutí o registraci, v okamžiku obdržení předala příslušnému orgánu členského státu, v němž se nežádoucí účinek vyskytl. Je proto nezbytné stanovit společný elektronický formát, prostřednictvím kterého by držitelé rozhodnutí o registraci a členské státy zasílali údaje o podezření na nežádoucí účinky do databáze Eudravigilance.
- (14) Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti jsou důležitým nástrojem pro sledování vývoje bezpečnostního profilu léčivého přípravku po jeho uvedení na trh Unie, jakož i pro integrované (pře)hodnocení poměru jeho rizika a prospěšnosti. V zájmu jejich snazšího zpracování a hodnocení by měly být stanoveny společné požadavky na formát a obsah.
- (15) Plány řízení rizik jsou požadovány u všech nových žádostí o registraci. Obsahují podrobný popis systému řízení rizik, který držitel rozhodnutí o registraci využívá. Aby se jejich příprava a jejich hodnocení ze strany příslušných orgánů usnadnilo, měly by být stanoveny společné požadavky na formát a obsah.
- (16) Pokud mají příslušné orgány obavy ohledně bezpečnosti léčivého přípravku, měly by mít možnost uložit držitelům rozhodnutí o registraci povinnost provést poregistrační studie bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci by měl před provedením uvedených studií přeložit návrh protokolu. Kromě toho by držitel rozhodnutí o registraci měl v odpovídající fázi poskytnout souhrn studie a závěrečnou zprávu o studii. Rovněž je třeba stanovit, že protokoly, souhrny a zprávy o závěrečné studii by měly dodržovat společný formát, který by usnadnil schvalování těchto studií a dohled nad nimi ze strany Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik nebo příslušných orgánů v případě studií, které mají být provedeny pouze v jednom členském státě, který studii v souladu s článkem 22a směrnice 2001/83/ES požaduje.
- (17) Tímto nařízením by neměla být dotčena směrnice Evropského parlamentu a Rady 95/46/ES ze dne 24. října 1995 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů⁽¹⁾, ani nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 45/2001 ze dne 18. prosince 2000 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů orgány a institucemi Společenství a o volném pohybu těchto údajů⁽²⁾. Základní právo na ochranu osobních údajů by mělo být plně a účinně zaručeno u všech farmakovigilančních činností. Účel ochrany veřejného zdraví představuje významný obecný zájem, a proto může být zpracovávání osobních údajů opodstatněné, jsou-li identifikovatelné osobní údaje zpracovávány pouze v nezbytně nutných případech a pouze tehdy, pokud zúčastněné strany tuto nutnost posuzují v každé jednotlivé fázi farmakovigilančního procesu. V případě potřeby mohou příslušné vnitrostátní orgány a držitelé rozhodnutí o registraci identifikovatelné osobní údaje nahradit pseudonymy.
- (18) Opatření stanovená tímto nařízením jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

(1) Úř. věst. L 281, 23.11.1995, s. 31.

(2) Úř. věst. L 8, 12.1.2001, s. 1.

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

KAPITOLA I

Základní dokument farmakovigilančního systému

Článek 1

Struktura základního dokumentu farmakovigilančního systému

1. Informace obsažené v základním dokumentu farmakovigilančního systému musí být přesné a zohledňovat zavedený farmakovigilanční systém.

2. V případě potřeby může držitel rozhodnutí o registraci pro různé kategorie léčivých přípravků použít různé farmakovigilanční systémy. Každý takový systém musí být popsán v samostatném základním dokumentu farmakovigilančního systému.

V základním dokumentu farmakovigilančního systému musí být obsaženy všechny léčivé přípravky, pro které držitel rozhodnutí o registraci získal registraci v souladu se směrnicí 2001/83/ES nebo v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004.

Článek 2

Obsah základního dokumentu farmakovigilančního systému

Základní dokument farmakovigilančního systému musí obsahovat přinejmenším všechny tyto údaje:

- 1) následující informace o kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci:
 - a) popis povinností, jež prokazují, že kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci má v rámci systému farmakovigilance dostatečnou pravomoc tento systém podporovat, spravovat a zlepšovat jeho shodu s úkoly a odpovědnostmi v oblasti farmakovigilance;
 - b) stručný životopis kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci s uvedením osvědčení o registraci dané osoby v databázi Eudravigilance;
 - c) kontaktní údaje kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci;
 - d) podrobně popsaná opatření, jež se uplatní v případě absence kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci;
 - e) povinnosti kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance, pokud byla uvedená osoba v souladu s čl. 104 odst. 4 směrnice 2001/83/ES na úrovni členského státu jmenována, včetně kontaktních údajů;
- 2) popis organizační struktury držitele rozhodnutí o registraci, včetně seznamu míst, kde jsou vykonávány tyto farmakovi-

gilanční činnosti: sběr hlášení individuálních bezpečnostních případů, jejich hodnocení a zadávání hlášení do bezpečnostní databáze, příprava pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, získávání a analýza signálů, správa plánu řízení rizik, správa předregistračních a poregistračních studií a řízení změn registrací s ohledem na bezpečnost;

- 3) popis umístění, funkcí a povinností v souvislosti s provozem počítačových systémů a databází využívaných k získávání, sběru, zaznamenávání a hlášení informací týkajících se bezpečnosti a posuzování jejich způsobilosti pro daný účel;
- 4) popis zpracování údajů a jejich zaznamenávání a procesů používaných při každé z těchto farmakovigilančních činností:
 - a) průběžné sledování poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku nebo přípravků, výsledek tohoto sledování a postup, kterým se rozhoduje o přijetí vhodných opatření;
 - b) provoz systému (systémů) řízení rizik a sledování výsledků opatření pro minimalizaci rizik;
 - c) sběr, posuzování a zasílání hlášení individuálních bezpečnostních případů;
 - d) vypracovávání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti a jejich zasílání;
 - e) postupy pro sdělování bezpečnostních pochybností a změn souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace zdravotnickým pracovníkům a široké veřejnosti;
- 5) popis systému kvality při výkonu farmakovigilančních činností s uvedením všech těchto prvků:
 - a) popis řízení lidských zdrojů uvedený v článku 10 a obsahující tyto prvky: popis organizační struktury pro výkon farmakovigilančních činností a umístění informací o kvalifikaci zaměstnanců; souhrnný popis, jak je koncipována odborná příprava a kde je umístěna dokumentace o odborné přípravě; pokyny týkajících se kritických procesů;
 - b) popis systému správy záznamů stanoveného v článku 12, včetně umístění dokumentů používaných při farmakovigilančních činnostech;
 - c) popis systému pro dohled nad fungováním farmakovigilančního systému a pro sledování shody v souladu s článkem 11;
- 6) případně popis činností a/nebo služeb, které držitel rozhodnutí o registraci v souladu s čl. 6 odst. 1 zadal třetím stranám.

Článek 3

Obsah přílohy k základnímu dokumentu farmakovigilančního systému

Příloha k základnímu dokumentu farmakovigilančního systému obsahuje tyto dokumenty:

- 1) seznam léčivých přípravků, kterých se základní dokument farmakovigilančního systému týká, s uvedením názvu léčivého přípravku, mezinárodního nechráněného názvu (INN) účinné látky (účinných látek) a členského státu (členských států), kde registrace platí;
- 2) seznam zásad a postupů pro účely zajištění souladu s čl. 11 odst. 1 v písemné podobě;
- 3) seznam smluv podle čl. 6 odst. 2;
- 4) seznam úkolů, které kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci zadala třetím stranám;
- 5) seznam všech plánovaných a uskutečněných auditů;
- 6) případně seznam ukazatelů výkonnosti podle článku 9;
- 7) případně seznam dalších základních dokumentů farmakovigilančního systému téhož držitele rozhodnutí o registraci;
- 8) deník obsahující informace uvedené v čl. 5 odst. 4.

Článek 4

Aktualizace

1. Držitel rozhodnutí o registraci udržuje základní dokument farmakovigilančního systému aktuální a v případě potřeby jej upravuje tak, aby zohledňoval získané zkušenosti, technický a vědecký pokrok a změny směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004.
2. Základní dokument farmakovigilančního systému i jeho příloha musí umožňovat kontrolu návaznosti jednotlivých verzí a musí v nich být uvedeno, kdy držitel rozhodnutí o registraci dokument naposledy aktualizoval.
3. V základním dokumentu farmakovigilančního systému musí být uvedeny veškeré odchylky od farmakovigilančních postupů, jejich dopad a jejich řízení, a to až do okamžiku, než jsou vyřešeny.
4. Aniž jsou dotčeny požadavky stanovené v nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků⁽¹⁾, držitel rozhodnutí o registraci neprodleně uvědomí agenturu o každé změně v umístění základního

dokumentu farmakovigilančního systému nebo o změnách týkajících se kontaktních údajů a jména kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci. Agentura údaje opraví v databázi Eudragilance podle v čl. 24 odst. 1 nařízení (ES) č. 726/2004, a pokud je to nezbytné, na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky podle čl. 26 odst. 1 nařízení (ES) č. 726/2004.

Článek 5

Forma dokumentů, jež jsou součástí základního dokumentu farmakovigilančního systému

1. Základní dokument farmakovigilančního systému musí být úplný a čitelný. V případě potřeby mohou být informace poskytnuty formou grafů nebo vývojových diagramů. Všechny dokumenty musí být zaregistrovány a archivovány tak, aby je bylo možné přesně a snadno vyhledat po celou dobu, kdy jsou uchovávány.
2. Jednotlivé údaje a dokumenty, jež jsou součástí základního dokumentu farmakovigilančního systému, lze předkládat v modulech v souladu se systémem, který je podrobně popsán v pokynech ke správné farmakovigilanční praxi.
3. Základní dokument farmakovigilančního systému může být uložen v elektronické podobě za předpokladu, že média používaná k zálohování informací zůstávají i v průběhu času čitelná a může-li být pro účely auditů a inspekcí snadno poskytnuta jejich tištěná kopie.
4. Držitel rozhodnutí o registraci zaznamenává v deníku podle čl. 3 bodu 8 veškeré změny obsahu základního dokumentu farmakovigilančního systému provedené v posledních pěti letech s výjimkou informací uvedených v čl. 2 bodu 1 písm. b) až e) a článku 3. V deníku držitel rozhodnutí o registraci zaznamenává datum, osobu odpovědnou za změnu a případně důvod změny.

Článek 6

Zadávání třetím stranám

1. Držitel rozhodnutí o registraci může provádění určitých činností farmakovigilančního systému zadat třetím stranám. Nadále však nese plnou odpovědnost za úplnost a přesnost základního dokumentu farmakovigilančního systému.
2. Držitel rozhodnutí o registraci vypracuje seznam smluv, které podle odstavce 1 uzavřel s třetími stranami, s upřesněním dotčeného přípravku nebo přípravků a území.

Článek 7

Dostupnost a umístění základního dokumentu farmakovigilančního systému

1. Základní dokument farmakovigilančního systému musí být uchováván buď v místě v Unii, kde jsou prováděny hlavní

⁽¹⁾ Úř. věst. L 334, 24.11.2008, s. 7.

farmakovigilanční činnosti držitele rozhodnutí o registraci, nebo v místě v Unii, kde působí kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci.

2. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci měla k farmakovigilančnímu systému trvale přístup.

3. Základní dokument farmakovigilančního systému musí být pro účely inspekce kdykoli a neprodleně k dispozici na místě, kde je uchováván.

Je-li základní dokument farmakovigilančního systému v souladu s čl. 5 odst. 3 uchováván v elektronické podobě, je pro účely tohoto článku dostačující, aby byla data uložená v této podobě dostupná přímo v místě, kde je základní dokument farmakovigilančního systému uchováván.

4. Příslušný vnitrostátní orgán může pro účely uplatnění čl. 23 odst. 4 směrnice 2001/83/ES omezit svůj požadavek na určité části nebo moduly základního dokumentu farmakovigilančního systému, přičemž náklady spojené s předložením kopie základního dokumentu farmakovigilančního dokumentu hradí držitel rozhodnutí o registraci.

5. Příslušný vnitrostátní orgán a agentura mohou požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci deník uvedený v čl. 3 bodu 8 předkládal v pravidelných intervalech.

KAPITOLA II

Minimální požadavky na systémy kvality při výkonu farmakovigilančních činností

Oddíl 1

Obecná ustanovení

Článek 8

Systém kvality

1. Držitelé rozhodnutí o registraci, příslušné vnitrostátní orgány a agentura vytvoří odpovídající a účinný systém kvality pro výkon farmakovigilančních činností a tento systém používají.

2. Systém kvality se týká organizační struktury, odpovědností, postupů, procesů a zdrojů, odpovídajícího řízení zdrojů a shody a správy záznamů.

3. Základem systému kvality jsou všechny tyto činnosti:

- a) plánování kvality: vytváření struktur a plánování integrovaných a logicky souvisejících postupů;
- b) dodržování kvality: plnění úkolů a povinností v souladu s požadavky kladenými na kvalitu;

c) kontrola a zabezpečování kvality: sledování a hodnocení, jak účinné jsou struktury a procesy vytvořeny a jak účinné jsou procesy uplatňovány;

d) zlepšování kvality: případné opravování a zlepšování struktur a procesů.

4. Všechny prvky, požadavky a předpisy přijaté v souvislosti se systémem kvality musí být systematicky a uspořádaně dokumentovány ve formě písemných koncepcí a postupů, např. plánů kvality, příruček o kvalitě a záznamů o kvalitě.

5. Všechny osoby zapojené do postupů a procesů systémů kvality, které vytvořily příslušné vnitrostátní orgány a agentura při výkonu farmakovigilančních činností, odpovídají za řádné fungování těchto systémů kvality a musí dohlížet, aby byla systematicky zajištěna kvalita, uplatňování a údržba systému kvality.

Článek 9

Ukazatele výkonnosti

1. Držitel rozhodnutí o registraci, příslušné vnitrostátní orgány a agentura mohou při průběžném sledování výkonu farmakovigilančních činností používat ukazatele výkonnosti.

2. Agentura může zveřejnit seznam ukazatelů výkonnosti na základě doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik.

Oddíl 2

Minimální požadavky na systémy kvality při výkonu farmakovigilančních činností ze strany držitelů rozhodnutí o registraci

Článek 10

Řízení lidských zdrojů

1. Držitel rozhodnutí o registraci má při výkonu farmakovigilančních činností k dispozici dostatečně způsobilé a náležitě kvalifikované a vyškolené zaměstnance.

Pro účely prvního pododstavce držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci získala odpovídající teoretické a praktické znalosti pro výkon farmakovigilančních činností. Nedokončila-li kvalifikovaná osoba základní lékařskou odbornou přípravu v souladu s článkem 24 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2005/36/ES ze dne 7. září 2005 o uznávání odborných kvalifikací⁽¹⁾, držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci pomáhala osoba se zdravotnickým vzděláním. Tato pomoc musí být řádně zdokumentována.

2. Povinnosti řídicích nebo kontrolních zaměstnanců, včetně kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci, musí být definovány v popisech práce. Jejich hierarchické vztahy jsou

⁽¹⁾ Úř. věst. L 255, 30.9.2005, s. 22.

definovány v organizační struktuře. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci měla dostatečnou pravomoc řídit výkon systému kvality a farmakovigilančních činností držitele rozhodnutí o registraci.

3. Všichni zaměstnanci zapojení do výkonu farmakovigilančních činností absolvují počáteční a průběžnou odbornou přípravu, která souvisí s jejich funkcí a povinnostmi. Držitel rozhodnutí o registraci uchovává plány odborné přípravy a záznamy o odborné přípravě pro udržení a rozvoj odborné způsobilosti zaměstnanců a zpřístupní je v případě auditu nebo inspekce.

4. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne příslušné pokyny k procesům, které mají být použity v naléhavých případech, včetně zachování kontinuity provozu.

Článek 11

Řízení shody

1. Je třeba stanovit zvláštní postupy a procesy systému kvality, jejichž cílem je zajistit:

- a) průběžné sledování farmakovigilančních údajů, zkoumání možností pro minimalizaci rizik a prevenci a aby držitel rozhodnutí o registraci přijal vhodná opatření;
- b) vědecké vyhodnocení všech informací o rizicích léčivých přípravků, jak je uvedeno v čl. 101 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, ze strany držitele rozhodnutí o registraci;
- c) zaslání přesných a ověřitelných údajů o závažných a nezávažných nežádoucích účincích do databáze Eudravigilance ve lhůtách stanovených v čl. 107 odst. 3 prvním a druhém pododstavci směrnice 2001/83/ES;
- d) kvalitu, integritu a úplnost předložených informací o rizicích léčivých přípravků, včetně procesů, které zabrání tomu, aby informace byly zasílány dvakrát, a validovat signály v souladu s čl. 21 odst. 2;
- e) aby držitel rozhodnutí o registraci účinně komunikoval s příslušnými vnitrostátními orgány a agenturou, např. ohledně nových rizik nebo změn dříve zjištěných rizik, základního dokumentu farmakovigilančního systému, systémů řízení rizik, opatření pro minimalizaci rizik, pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, nápravných a preventivních opatřeních a poregistračních studií;
- f) aby držitel rozhodnutí o registraci na základě průběžného sledování informací zveřejňovaných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky aktualizoval informace o přípravku s ohledem na vědecké poznatky, jakož i s ohledem na hodnocení a doporučení zveřejněná na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky;

g) aby držitel rozhodnutí o registraci poskytl zdravotnickému personálu a pacientům odpovídajícím způsobem příslušné informace týkající se bezpečnosti.

2. Pokud držitel rozhodnutí o registraci některé úkoly v oblasti farmakovigilance zadal třetím stranám, nese v souvislosti s těmito úkoly nadále plnou odpovědnost za zajištění účinného systému kvality.

Článek 12

Správa záznamů a uchovávání údajů

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zaznamenávají veškeré informace spojené s farmakovigilancí a zajistí, aby byly zpracovávány a uchovávány takovým způsobem, aby je bylo možné přesně předložit, interpretovat a ověřit.

U všech dokumentů používaných při farmakovigilančních činnostech zavedou držitelé rozhodnutí o registraci systém správy záznamů, který zajistí vyhledatelnost těchto dokumentů a umožní sledovat opatření přijatá k prošetření bezpečnostních pochybností, harmonogramy těchto šetření a jakým způsobem a kdy bylo ohledně těchto pochybností přijato rozhodnutí.

Držitelé rozhodnutí o registraci zavedou mechanismy umožňující sledovat historii hlášení podezření na nežádoucí účinky a přijatých opatření.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby byly údaje uvedené v článku 2 uchovány po dobu minimálně pěti let poté, co byl systém, který je popsán v základním dokumentu farmakovigilančního systému, držitelem rozhodnutí o registraci formálně ukončen.

Farmakovigilanční údaje a dokumenty týkající se jednotlivých registrovaných léčivých přípravků musí být uchovávány po celou dobu, kdy je přípravek registrován, a po dobu minimálně deseti let po pozbytí platnosti registrace. Pokud to však vyžadují právní předpisy Unie nebo vnitrostátní právní předpisy, musí být dokumenty uchovávány po delší dobu.

Článek 13

Audit

1. Audity založené na analýze rizika systému kvality musí být prováděny v pravidelných časových intervalech, aby byl zajištěn soulad systému s požadavky na systém kvality stanovenými v článcích 8, 10, 11 a 12 a aby bylo možné určit jeho efektivitu. Uvedené audity provádějí jednotlivci, kteří se nijak nepodílejí na záležitostech a procesech, jež jsou předmětem auditu, ani za ně nenesou odpovědnost.

2. V případě potřeby jsou přijata nápravná opatření a u zjištěných nedostatků je proveden následný audit. O výsledcích každého jednotlivého auditu a následného auditu se vypracuje zpráva. Tato zpráva se zašle osobám odpovědným za řízení záležitostí, jež jsou předmětem auditu. Data a výsledky auditů a následných auditů musí být zdokumentovány v souladu s čl. 104 odst. 2 druhým pododstavcem směrnice 2001/83/ES.

Oddíl 3

Minimální požadavky na systémy kvality při výkonu farmakovigilančních činností ze strany příslušných vnitrostátních orgánů a agentury

Článek 14

Řízení lidských zdrojů

1. Příslušné vnitrostátní orgány a agentura mají při výkonu farmakovigilančních činností k dispozici dostatečně způsobilé a náležitě kvalifikované a vyškolené zaměstnance.

Jejich organizační struktura a rozdělení úkolů a povinností musí být jasné a v nezbytném rozsahu přístupné. Musí být zřízena kontaktní místa.

2. Všichni zaměstnanci zapojení do výkonu farmakovigilančních činností absolvují počáteční a průběžnou odbornou přípravu. Příslušné vnitrostátní orgány a agentura uchovávají plány odborné přípravy a záznamy o odborné přípravě pro udržení a rozvoj odborné způsobilosti zaměstnanců a zpřístupní je v případě auditu.

3. Příslušné vnitrostátní orgány a agentura poskytnou svým zaměstnancům příslušné pokyny k procesům, které mají být použity v naléhavých případech, včetně zachování kontinuity provozu.

Článek 15

Řízení shody

1. Příslušné vnitrostátní orgány a agentura stanoví zvláštní postupy a procesy, jejichž cílem je dosáhnout všech těchto cílů:

- a) zajistit hodnocení kvality předložených farmakovigilančních údajů a jejich úplnosti;
- b) zajistit posuzování a zpracování farmakovigilančních údajů ve lhůtách stanovených ve směrnici 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004;
- c) zajistit nezávislost výkonu farmakovigilančních činností;
- d) zajistit účinnou komunikaci mezi příslušnými vnitrostátními orgány a mezi příslušnými orgány a agenturou, jakož i s pacienty, zdravotnickými pracovníky, držiteli rozhodnutí o registraci a veřejností;
- e) zajistit, aby se agentura a Komise vzájemně informovaly o zamýšleném oznámení týkajícím se bezpečnosti léčivého přípravku registrovaného v několika členských státech nebo účinné látky obsažené v daném léčivém přípravku v souladu s článkem 106a směrnice 2001/83/ES;
- f) provádět inspekce a předregistrační inspekce.

2. Kromě postupů uvedených v odstavci 1 stanoví příslušné vnitrostátní orgány postupy pro sběr a záznam všech podezření na nežádoucí účinky, která se objeví na jejich území.

3. Agentura stanoví postupy pro sledování lékařské literatury v souladu s článkem 27 nařízení (ES) č. 726/2004.

Článek 16

Správa záznamů a uchovávání údajů

1. Příslušné vnitrostátní orgány a agentura zaznamenávají veškeré informace spojené s farmakovigilancí a zajistí, aby byly zpracovány a uchovávány takovým způsobem, aby je bylo možné přesně předložit, interpretovat a ověřit.

U všech dokumentů používaných při farmakovigilančních činnostech zavedou systém správy záznamů, který zajistí vyhledatelnost těchto dokumentů a umožní sledovat opatření přijatá k prošetření bezpečnostních pochybností, harmonogramy těchto šetření a jakým způsobem a kdy bylo ohledně těchto pochybností přijato rozhodnutí.

2. Příslušné vnitrostátní orgány a agentura zajistí, aby základní dokumenty popisující jejich farmakovigilanční systém zůstaly uchovávány po dobu minimálně pěti let poté, co byl systém formálně ukončen.

Farmakovigilanční údaje a dokumenty týkající se jednotlivých registrovaných léčivých přípravků musí být uchovávány po celou dobu, kdy je přípravek registrován, a po dobu minimálně deseti let po pozbytí platnosti registrace. Pokud to však vyžadují právní předpisy Unie nebo vnitrostátní právní předpisy, musí být dokumenty uchovávány po delší dobu.

Článek 17

Audit

1. Audity založené na analýze rizika systému kvality musí být prováděny v pravidelných časových intervalech v souladu se společnou metodikou, aby byl zajištěn soulad systému s požadavky stanovenými v článcích 8, 14, 15 a 16 a jeho efektivita.

2. V případě potřeby jsou přijata nápravná opatření a u zjištěných nedostatků je proveden následný audit. Zpráva o auditu se zašle osobám odpovědným za řízení záležitostí, jež jsou předmětem auditu. Data a výsledky auditů a následných auditů musí být zdokumentovány.

KAPITOLA III

Minimální požadavky týkající se sledování údajů v databázi Eudravigilance

Článek 18

Obecné požadavky

1. Agentura a příslušné vnitrostátní orgány spolupracují při sledování údajů v databázi Eudravigilance.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci sledují údaje, ke kterým mají v databázi Eudravigilance přístup.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci, příslušné vnitrostátní orgány a agentura zajistí, aby byla databáze Eudravigilance průběžně sledována s četností přiměřenou zjištěnému riziku, potenciálnímu riziku a potřebě dalších informací.

4. Příslušný orgán každého členského státu je odpovědný za sledování údajů pocházejících z území daného členského státu.

Článek 19

Zjišťování nových rizik nebo změn dříve zjištěných rizik

1. Při zjišťování, zda se objevila nová rizika nebo změnila rizika zjištěná dříve se vychází ze získaných a analyzovaných signálů týkajících se léčivého přípravku nebo účinné látky.

Pro účely této kapitoly se signálem rozumějí informace pocházejících z jednoho nebo více zdrojů, včetně pozorování a pokusů, které poukazují na nově zjištěnou žádoucí nebo nežádoucí potenciálně kauzální souvislost nebo nový aspekt dříve zjištěné souvislosti mezi zásahem a příhodou nebo souborem souvisejících příhod, které jsou považovány za dostatečně pravděpodobné, aby byly důvodem pro ověření.

Pro účely sledování údajů v databázi Eudravigilance jsou zohledňovány pouze signály týkající se nežádoucích účinků.

2. Získávání signálů je založeno na multidisciplinárním přístupu. Získávání signálů v rámci databáze Eudravigilance případně doplňují statistické analýzy. Po konzultaci s Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik může agentura zveřejnit seznam zdravotních příhod, které mají být při získávání signálů zohledněny.

Článek 20

Metodika určování důkazní hodnoty signálu

1. Příslušné vnitrostátní orgány, držitelé rozhodnutí o registraci a agentura určí důkazní hodnotu signálu za použití uznávané metodiky s přihlédnutím ke klinické závažnosti, kvantitativní síle souvislosti, konzistenci údajů, vztahu mezi expozicí a odezvou, biologické věrohodnosti, experimentálním zjištěním, možným analogiím a povaze a kvalitě údajů.

2. Při stanovování priorit signálů mohou být vzaty v úvahu různé faktory, zejména zda se jedná o novou souvislost nebo o nový léčivý přípravek, faktory týkající se síly souvislosti, závažnosti zjištěné reakce a faktory souvisejícími s dokumenty zasílanými do databáze Eudravigilance.

3. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik používanou metodiku nebo metodiky pravidelně přezkoumává a v případě potřeby vydává doporučení.

Článek 21

Proces správy signálů

1. Proces správy signálů zahrnuje tyto činnosti: získání signálu, jeho validaci, potvrzení, analýzu a stanovení priorit, posouzení a doporučení příslušných opatření.

Pro účely tohoto článku se validací signálu rozumí proces hodnocení údajů, o něž se získaný signál opírá, s cílem ověřit, zda dostupná dokumentace obsahuje důkazy, které dostatečně prokazují existenci nové kauzální souvislosti nebo nového aspektu dříve zjištěné souvislosti, a které tudíž odůvodňují další analýzu signálu.

2. Získá-li držitel rozhodnutí o registraci při sledování databáze Eudravigilance nový signál, validuje jej a neprodleně o něm informuje agenturu a příslušné vnitrostátní orgány.

3. Pokud se má za to, že validovaný signál vyžaduje další analýzu, musí být signál potvrzen co nejdříve, avšak nejpozději do 30 dnů po jeho obdržení:

a) v případě, že se signál týká přípravku, který byl registrován v souladu se směrnicí 2001/83/ES, potvrzuje jej příslušný vnitrostátní orgán členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh, nebo orgán vedoucího nebo druhého vedoucího členského státu jmenovaného v souladu s čl. 22 odst. 1;

b) případě, že se signál týká přípravku, který byl registrován v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004, potvrzuje jej agentura ve spolupráci s členskými státy.

Při analýze validovaného signálu mohou příslušné vnitrostátní orgány a agentura zohlednit další informace, které jsou pro léčivý přípravek k dispozici.

Není-li validita signálu potvrzena a objeví-li se nové signály týkající se stejného léčivého přípravku, je nepotvrzeným signálům třeba věnovat zvláštní pozornost.

4. Aniž jsou dotčeny odstavce 2 a 3, příslušné vnitrostátní orgány a agentury validují a potvrdí každý signál, který získaly v rámci průběžného sledování databáze Eudravigilance.

5. Každý potvrzený signál se zanesení do systému, který za účelem sledování spravuje agentura, a předá se Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik, který provede počáteční analýzu a stanoví priority signálů v souladu s čl. 107h odst. 2 směrnice 2001/83/ES a čl. 28a odst. 2 nařízení (ES) č. 726/2004.

6. O závěrech Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik týkajících se posouzení veškerých potvrzených signálů agentura neprodleně informuje držitele rozhodnutí o registraci.

Článek 22

Rozdělení úkolů při správě signálů

1. V případě léčivých přípravků registrovaných v souladu se směrnicí 2001/83/ES ve více než jednom členském státě a v případě účinných látek obsažených v několika léčivých přípravcích, pokud alespoň jedna registrace byla udělena v souladu se směrnicí 2001/83/ES, se členské státy mohou v rámci koordinační skupiny podle článku 27 směrnice 2001/83/ES dohodnout, že jmenují vedoucí členský stát a v případě potřeby druhý vedoucí členský stát. O jmenování do těchto funkcí se rozhoduje přinejmenším každé čtyři roky.

Vedoucí členský stát sleduje databázi Eudravigilance a v souladu s čl. 21 odst. 3 a 4 validuje a potvrzuje signály jménem ostatních členských států. Členský stát, který byl jmenován druhým vedoucím členským státem, pomáhá vedoucímu členskému státu při plnění jeho úkolů.

2. Při jmenování vedoucího, případně druhého vedoucího členského státu může vzít koordinační skupina v úvahu, zda některý z členských států působí jako referenční členský stát podle čl. 28 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, nebo jako zpravodaj pro posuzování pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti v souladu článkem 107e uvedené směrnice.

3. Agentura zveřejní na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky seznam účinných látek, které jsou předmětem sdílení úkolů v souladu s tímto článkem, a vedoucí a druhý vedoucí členský stát jmenovaný pro sledování těchto látek v databázi Eudravigilance.

4. Aniž je dotčen odstavec 1, nesou všechny členské státy nadále odpovědnost za sledování údajů v databázi Eudravigilance v souladu s čl. 107h odst. 1 písm. c) a čl. 107h odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

5. V případě léčivých přípravků registrovaných v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004 je agentuře při sledování údajů v databázi Eudravigilance nápomocen zpravodaj, kterého jmenuje Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik v souladu s čl. 62 odst. 1 nařízení (ES) č. 726/2004.

Článek 23

Pomoc při získávání signálů

Agentura příslušným vnitrostátním orgánům pomáhá se sledováním databáze Eudravigilance zpřístupněním těchto informací:

- a) výstupních dat a statistických zpráv umožňujících přezkoumat veškeré nežádoucí účinky, které byly v souvislosti s účinnou látkou nebo léčivým přípravkem nahlášeny do databáze Eudravigilance;
- b) speciálně konfigurovaných dotazů podporujících hodnocení hlášení individuálních případů a sérií případů;

c) speciálně konfigurovaných uskupení a stratifikací údajů umožňujících identifikovat skupiny pacientů s vyšším rizikem výskytu nežádoucích účinků nebo s rizikem závažných nežádoucích účinků;

d) statistických metod získávání signálů.

Agentura rovněž zajistí příslušnou pomoc se sledováním databáze Eudravigilance držitelům rozhodnutí o registraci.

Článek 24

Auditní stopa získávání signálů

1. Příslušné vnitrostátní orgány a agentura zajistí auditní stopu činností spojených se získáváním signálů v databázi Eudravigilance, příslušných dotazů a jejich výsledků.

2. Auditní stopa umožňuje vysledovat, jak byly signály získány, jak byly validovány a jak byly potvrzené signály posouzeny.

KAPITOLA IV

Používání terminologie, formátů a norem

Článek 25

Používání mezinárodně dohodnuté terminologie

1. Při klasifikaci, vyhledávání a prezentování informací spojených s farmakovigilancí a informací o léčivém přípravku, při hodnocení a posuzování jejich rizik a prospěšnosti a při elektronické výměně a sdělování těchto informací používají členské státy, držitelé rozhodnutí o registraci a agentura tuto terminologii:

- a) Lékařský slovník regulovaných činností (MedDRA), který vypracovala Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků (ICH), multidisciplinární téma M1;
- b) seznamy standardních termínů zveřejněné Evropskou lékopisnou komisí;
- c) terminologii stanovenou v normě EN ISO 11615:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o léčivých přípravcích (ISO/FDIS 11615:2012);
- d) terminologii stanovenou v normě EN ISO 11616:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o farmaceutických výrobcích (ISO/FDIS 11616:2012);

e) terminologii stanovenou v normě EN ISO 11238:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o látkách (ISO/FDIS 11238:2012);

f) terminologii stanovenou v normě EN ISO 11239:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o lékových formách, úpravě a cestách podání (ISO/FDIS 11239:2012);

g) terminologii stanovenou v normě EN ISO 11240:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o jednotkách měření (ISO/FDIS 11240:2012).

2. O přidání nového termínu do terminologie uvedené v odstavci 1 musí členské státy, příslušné vnitrostátní orgány nebo držitelé rozhodnutí o registraci v případě potřeby požádat Mezinárodní konferenci o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků, Evropskou lékopisnou komisi, Evropský výbor pro normalizaci nebo Mezinárodní organizaci pro normalizaci. V daném případě o záležitosti informují agenturu.

3. Členské státy, držitelé rozhodnutí o registraci a agentura sledují používání terminologie uvedené v odstavci 1 buď systematicky, nebo prostřednictvím pravidelně prováděného náhodného hodnocení.

Článek 26

Používání mezinárodně dohodnutých formátů a norem

1. Při popisování, vyhledávání a prezentování informací spojených s farmakovigilancí a informací o léčivém přípravku, při hodnocení a posuzování jejich rizik a prospěšnosti a při elektronické výměně a sdělování těchto informací používají příslušné vnitrostátní orgány, držitelé rozhodnutí o registraci a agentura tyto formáty a normy:

a) XEVPRM (Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message), což je formát pro elektronické zasílání informací o všech humánních léčivých přípravcích registrovaných v Unii v souladu s čl. 57 odst. 2 druhým pododstavcem nařízení (ES) č. 726/2004, který zveřejnila agentura;

b) normu ICH E2B(R2) „Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmis-

sion of Individual Case Safety Reports“ (Aktualizace pokynů ICH – Správa údajů o klinické bezpečnosti: Položky pro předávání hlášení individuálních bezpečnostních případů);

c) normu ICH M2 „Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification“ (Definice elektronického předávání hlášení individuálních bezpečnostních případů).

2. Pro účely odstavce 1 mohou příslušné vnitrostátní orgány, držitelé rozhodnutí o registraci a agentura rovněž využívat tyto formáty a normy:

a) EN ISO 27953-2:2011 Zdravotnická informatika – Hlášení individuálních bezpečnostních případů (ICSR) ve farmakovigilanci – Část 2: Požadavky týkající se ICSR v případě humánních léčivých přípravků (ISO 27953-2:2011);

b) EN ISO 11615:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o léčivých přípravcích (ISO/FDIS 11615:2012);

c) EN ISO 11616:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o farmaceutických výrobcích (ISO/FDIS 11616:2012);

d) EN ISO 11238:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o látkách (ISO/FDIS 11238:2012);

e) EN ISO 11239:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o lékových formách, úpravě a cestách podání (ISO/FDIS 11239:2012);

f) EN ISO 11240:2012 Zdravotnická informatika – Identifikace léčivých přípravků – Datové prvky a struktury pro jednoznačnou identifikaci a výměnu regulovaných informací o jednotkách měření (ISO/FDIS 11240:2012).

KAPITOLA V

Předávání hlášení o podezření na nežádoucí účinky

Článek 27

Hlášení individuálních bezpečnostních případů

K hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku, které se v určitý časový okamžik vyskytnou u jednoho pacienta, do databáze Eudravigilance se používají hlášení individuálních bezpečnostních případů.

Článek 28

Obsah hlášení individuálních bezpečnostních případů

1. Členské státy a držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby byla hlášení individuálních bezpečnostních případů co nejúplnější, a odpovídajícím a spolehlivým způsobem zasílají do databáze Eudravigilance veškeré aktualizace těchto hlášení.

V případě urychleného hlášení musí být v hlášení individuálních bezpečnostních případů uvedena alespoň jedna identifikovatelná osoba podávající hlášení, jeden identifikovatelný pacient, jeden nežádoucí účinek a dotčený léčivý přípravek nebo přípravky.

2. V hlášeních individuálních bezpečnostních případů zaznamenávají členské státy a držitelé rozhodnutí o registraci podrobnosti nezbytné pro získání následných informací. Následná opatření musí být náležitě zdokumentována.

3. Při hlášení podezření na nežádoucí účinky poskytují členské státy a držitelé rozhodnutí o registraci veškeré informace, které jsou k jednotlivým případům k dispozici:

- a) informace administrativního rázu: druh hlášení, datum a světově unikátní identifikační číslo a jednoznačná identifikace odesílatele a kategorie odesílatele; datum, kdy bylo hlášení z daného zdroje poprvé přijato, a přesné datum, kdy byly obdrženy poslední informace; ostatní identifikační údaje a zdroje dalších případů a odkazy na další dostupnou dokumentaci, kterou má odesílatel hlášení individuálních bezpečnostních případů případně k dispozici;
- b) v případě nežádoucích účinků uváděných ve světové literatuře odkazy na literaturu v souladu s tzv. „Vancouver“ stylem, který vypracoval Mezinárodní výbor redaktorů lékařských časopisů (International Committee of Medical Journal Editors) ⁽¹⁾, včetně shrnutí článku v angličtině;
- c) druh studie, název studie, číslo, kterým studii opatřil sponzor, nebo registrační číslo studie v případě studií, na které se nevztahuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků ⁽²⁾;

d) informace o primárním zdroji nebo zdrojích: údaje o osobě podávající hlášení, včetně členského státu bydliště a její profesní kvalifikace;

e) identifikační údaje pacienta (a rodiče v případě hlášení týkajícího se rodiče i dítěte) s uvedením věku v okamžiku prvního projevu účinku, věkové skupiny, gestačního stáří, pokud byl účinek/příhoda pozorován u plodu, váha, výška nebo pohlaví, datum poslední menstruace a/nebo gestační stáří v okamžiku expozice;

f) relevantní anamnéza a současné podmínky;

g) název léčivého přípravku nebo přípravků ve smyslu článku 1 bodu 20 směrnice 2001/83/ES, u nichž vzniklo podezření, že souvisejí s výskytem nežádoucího účinku, a souběžně podávaných léčivých přípravků, nebo v případě, že takový název není znám, účinná látka nebo látky a jakékoli jiné charakteristiky, které umožňují identifikaci léčivého přípravku nebo přípravků, jako je název držitele rozhodnutí o registraci, číslo registrace, země registrace, léková forma a cesta podání pacientovi (rodiči), léčebné indikace, podaná dávka, datum prvního podání a vysazení léčivého přípravku, opatření přijatá s ohledem na léčivý přípravek nebo přípravky, účinek vysazení podezřelého léčivého přípravku a jeho opětovného nasazení;

h) v případě biologických léčivých přípravků číslo šarže;

i) případné souběžné přípravky, které byly identifikovány v souladu s písmenem g), u kterých nevzniklo podezření, že by s výskytem nežádoucího účinku souvisely, a předchozí farmakologická léčba pacienta (a rodiče);

j) informace o podezření na nežádoucí účinek nebo účinky: nástup a odeznění nebo doba trvání nežádoucího účinku, jeho závažnost a vývoj v okamžiku posledního projevu, interval mezi podáním podezřelého léčivého přípravku a prvním projevem nežádoucího účinku, slova nebo krátké věty, které k popsání účinku použila osoba podávající hlášení, a členský stát nebo třetí země výskytu podezření na nežádoucí účinek;

k) výsledky relevantních vyšetření a postupů použitých u pacienta;

l) v případě smrti pacienta datum a udávaná příčina úmrtí, zejména příčina zjištěná při pitvě;

m) část vyhrazená pro popis případu poskytující v případě potřeby všechny příslušné informace k jednotlivým případům s výjimkou nezávažných nežádoucích účinků;

n) důvody zrušení nebo změny hlášení individuálních bezpečnostních případů.

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

⁽²⁾ Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

Pro účely písmene b) platí, že pokud o to agentura požádá, poskytne držitel rozhodnutí o registraci, který zaslal původní hlášení, s výhradou omezení autorských práv kopii příslušného článku a překlad celého článku do angličtiny.

Pro účely písmene h) je třeba stanovit postup, kterým se získá číslo šarže v případě, že tato informace není obsažena v původním hlášení.

Pro účely písmene m) musí být informace uvedeny v logické časové posloupnosti, chronologicky podle klinického průběhu pacientových obtíží, terapeutických opatření, výsledků dalších získaných informací; v části vyhrazené pro popis případu musí být rovněž shrnuty závěry pitvy nebo postmortálního vyšetření.

4. Je-li v části hlášení podezření na nežádoucí účinky vyhrazené pro popis případu a text použit jiný úřední jazyk Unie než angličtina, doplní držitel rozhodnutí o registraci původní text shrnutím v angličtině.

Členské státy mohou v části vyhrazené pro popis případu použít svůj úřední jazyk nebo jazyky. Jejich překlad poskytnou v případě, že o to požádá agentura nebo jiný členský stát za účelem hodnocení potenciálních signálů.

V hlášeních podezření na nežádoucí účinky pocházejících mimo Unii se používá angličtina.

Článek 29

Formát elektronického předávání údajů o podezření na nežádoucí účinky

Členské státy a držitelé rozhodnutí o registraci používají při elektronickém předávání údajů o podezření na nežádoucí účinky formáty stanovené v článku 26 a terminologii stanovenou v článku 25.

KAPITOLA VI

Plány řízení rizik

Článek 30

Obsah plánu řízení rizik

1. Plán řízení rizik, který vypracovává držitel rozhodnutí o registraci, musí obsahovat tyto informace:

- a) identifikaci nebo charakterizaci bezpečnostního profilu dotčeného léčivého přípravku nebo přípravků;
- b) údaj o tom, jak má být bezpečnostní profil dotčeného léčivého přípravku nebo přípravků charakterizován;
- c) dokumentaci opatření pro prevenci nebo minimalizaci rizik spojených s léčivým přípravkem, včetně posouzení míry účinnosti těchto zásahů;
- d) dokumentaci poregistračních závazků, kterými bylo rozhodnutí o registraci podmíněno.

2. Přípravky obsahující stejnou účinnou látku a náležející témuž držiteli rozhodnutí o registraci mohou být, pokud je to vhodné, zahrnuty do téhož plánu řízení rizik.

3. Odkazuje-li se v plánu řízení rizik na poregistrační studie, musí být uvedeno, zda tyto studie inicioval, řídil nebo finan-

coval držitel rozhodnutí o registraci z vlastní vůle nebo na základě povinností uložených příslušnými vnitrostátními orgány, agenturou nebo Komisí. V souhrnu plánu řízení rizik musí být uvedeny veškeré poregistrační závazky a lhůty pro jejich splnění.

Článek 31

Souhrn plánu řízení rizik

1. Souhrn plánu řízení rizik, který má být zveřejněn v souladu s čl. 106 písm. c) směrnice 2001/83/E a čl. 26 odst. 1 písm. c) nařízení (ES) č. 726/2004, musí obsahovat zásadní informace o plánu řízení rizik, přičemž zvláštní důraz je kladen na činnosti zaměřené na minimalizaci rizik, a pokud jde o bezpečnostní specifikaci dotčeného léčivého přípravku, důležité informace o potenciálních a zjištěných rizicích, jakož i informace, které chybějí.

2. Týká-li se plán řízení rizik více než jednoho léčivého přípravku, vypracuje se pro každý léčivý přípravek samostatný souhrn.

Článek 32

Aktualizace plánu řízení rizik

1. Pokud držitel rozhodnutí o registraci plán řízení rizik aktualizuje, zašle aktualizovaný plán řízení rizik příslušným vnitrostátním orgánům nebo případně agentuře. Po dohodě s příslušnými vnitrostátními orgány nebo případně agenturou může držitel rozhodnutí o registraci zaslat pouze moduly, kterých se aktualizace týká. V případě nutnosti poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušným orgánům nebo agentuře aktualizovaný souhrn plánu řízení rizik.

2. Při každém předložení musí být plán řízení rizik opatřen novým číslem verze s uvedením data.

Článek 33

Formát plánu řízení rizik

Plány řízení rizik se vyhotovují ve formátu stanoveném v příloze I.

KAPITOLA VII

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Článek 34

Obsah pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

1. Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti vychází z veškerých údajů, které jsou k dispozici, a zaměřuje se na nové informace, které vyšly najevo po uzavření poslední pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.

2. Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti musí poskytovat přesný odhad populace, která byla tomuto léčivému přípravku vystavena, včetně veškerých údajů týkajících se objemu prodeje a objemu předepisování. K tomuto odhadu expozice musí být připojena kvalitativní a kvantitativní analýza skutečného použití, která v případě potřeby udává, jak se stávající použití liší od předpokládaného použití na základě všech údajů, které má držitel rozhodnutí o registraci k dispozici, včetně výsledků pozorovací studie nebo studie užívání léků.

3. Pravidelně aktualizovaná zpráva musí obsahovat výsledky posouzení účinnosti činností zaměřených na minimalizaci rizik, které jsou relevantní pro posouzení rizika a prospěšnosti.

4. Držitelé rozhodnutí o registraci nejsou povinni zahrnovat podrobné seznamy individuálních případů, včetně popisů případů, do pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti systematicky. V příslušné části pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti vyhrazené pro hodnocení rizik však uvedou popisy případů, pokud je to nezbytné pro vědeckou analýzu signálu nebo bezpečnostní pochybnost.

5. Na základě hodnocení souhrnu bezpečnostních údajů a analýzy rizika a prospěšnosti držitel rozhodnutí o registraci v pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti vyvodí závěry, že v případě přípravku, pro který je pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti zasílána, je třeba provést změny nebo přijmout opatření, včetně opatření ke schválení souhrnu údajů o přípravku.

6. Nestanoví-li seznam referenčních dat Unie a četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti podle článku 107c směrnice 2001/83/ES jinak nebo není-li případně jinak dohodnuto s příslušnými vnitrostátními orgány nebo agenturou, vypracuje se pro všechny léčivé přípravky obsahující tutéž účinnou látku a registrované pro jednoho držitele rozhodnutí o registraci jediná zpráva. V pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti musí být uvedeny všechny indikace, cesty podání, lékové formy a dávkovací schémata, přičemž nezáleží, zda jsou registrovány pod různými názvy a odlišnými postupy. V případě potřeby se údaje týkající se konkrétní indikace, lékové formy, cesty podání nebo dávkovacího schématu uvedou spolu s bezpečnostními obavami ve zvláštní části pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.

7. Nestanoví-li seznam referenčních dat Unie a četnosti předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti podle článku 107c směrnice 2001/83/ES jinak, a pokud je látka, která je předmětem pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti, registrována rovněž jako složka léčivých přípravků s fixní kombinací, zašle držitel rozhodnutí o registraci v případě kombinace účinných látek registrovaných pro téhož držitele rozhodnutí o registraci buď samostatnou pravidelně aktualizovanou zprávu s uvedením křížových odkazů na pravidelně aktualizované zprávy pro jednotlivé účinné látky, nebo údaje týkající se dané kombinace poskytne v jedné z pravidelně aktualizovaných zpráv pro jednotlivé látky.

Článek 35

Formát pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

1. Elektronicky zasílané pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti se předkládají ve formátu stanoveném v příloze II.

2. Agentura může pro moduly stanovené v příloze II zveřejnit vzory.

KAPITOLA VIII

Poregistrační studie bezpečnosti

Článek 36

Oblast působnosti

1. Tato kapitola se týká neintervenčních poregistračních studií bezpečnosti, které iniciuje, řídí nebo financuje držitel rozhodnutí o registraci na základě povinností uložených příslušným vnitrostátním orgánem, agenturou nebo Komisí v souladu s články 21a a 22a směrnice 2001/83/ES a s články 10 a 10a nařízení (ES) č. 726/2004.

2. Držitel rozhodnutí o registraci předloží protokol studie, souhrn studie a závěrečnou zprávu o studii, které byly předloženy v souladu s články 107n a 107p směrnice 2001/83/ES, v anglickém znění, s výjimkou studií, které mají být provedeny pouze v jednom členském státě, jenž si studii vyžádal v souladu s článkem 22a směrnice 2001/83/ES. Pro ostatní studie zajistí držitel rozhodnutí o registraci anglický překlad názvu a souhrnu protokolu studie a rovněž anglický překlad souhrnu závěrečné zprávy o studii.

3. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby veškeré informace o studii byly zpracovány a uchovávány takovým způsobem, aby je bylo možné přesně předložit, interpretovat a ověřit a aby byla chráněna důvěrnost záznamů o subjektech studie. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby analytický datový soubor a statistické programy používané při získávání údajů zahrnutých do závěrečné zprávy o studii byly vedeny v elektronické podobě a byly k dispozici pro účely auditu a inspekce.

4. Agentura může zveřejnit příslušné vzory protokolu, souhrnu a závěrečné zprávy o studii.

Článek 37

Definice

Pro účely této kapitoly se:

1) „zahájením sběru údajů“ rozumí datum, od kterého jsou do datového souboru dané studie zaznamenávány informace o prvním subjektu studie, nebo v případě druhotného využití údajů datum, kdy je zahájeno získávání údajů;

2) „ukončením sběru údajů“ rozumí datum, od kterého je analytický datový soubor plně k dispozici.

Článek 38

Formát poregistračních studií bezpečnosti

Protokoly, souhry a závěrečné zprávy neintervenčních poregistračních studií bezpečnosti musí být předloženy ve formátu stanoveném v příloze III.

KAPITOLA IX

Závěrečná ustanovení

Článek 39

Ochrana údajů

Tímto nařízením nejsou dotčeny povinnosti příslušných vnitrostátních orgánů a držitelů rozhodnutí o registraci týkající se zpracování osobních údajů podle směrnice 95/46/ES, ani povinnosti agentury týkající se zpracování osobních údajů podle nařízení (ES) č. 45/2001.

Článek 40

Přechodná ustanovení

1. Povinnost používat terminologii stanovenou v čl. 25 písm. c) až g) uložená držitelům rozhodnutí o registraci, příslušným vnitrostátním orgánům a agentuře se použije od 1. července 2016.

2. Ustanovení čl. 26 odst. 2 se použije od 1. července 2016.

3. Povinnost dodržovat formát a obsah stanovený v člancích 29 až 38 uložená držitelům rozhodnutí o registraci se použije od 10. ledna 2013.

Článek 41

Vstup v platnost a použitelnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se od 10. července 2012.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 19. června 2012.

Za Komisi

José Manuel BARROSO

předseda

*Příloha I***Plány řízení rizik***Formát plánu řízení rizik*

Plán řízení rizik sestává z těchto modulů:

Část I: Popis přípravku (přípravků)

Část II: Bezpečnostní specifikace

Modul SI: Epidemiologické indikace a cílové populace

Modul SII: Neklinické prvky bezpečnostní specifikace

Modul SIII: Expozice při klinickém hodnocení

Modul SIV: Populace nezahrnuté do klinických hodnocení

Modul SV: Poregistrační zkušenosti

Modul SVI: Další požadavky EU týkající se bezpečnostní specifikace

Modul SVII: Zjištěná a potenciální rizika

Modul SVIII: Shrnutí bezpečnostních obav

Část III: Farmakovigilanční plán (včetně poregistračních studií bezpečnosti)

Část IV: Plány poregistračních studií účinnosti

Část V: Opatření pro minimalizaci rizik (včetně hodnocení účinnosti činností zaměřených na minimalizaci rizik)

Část VI: Shrnutí plánu řízení rizik

Část VII: Přílohy

PŘÍLOHA II

Formát elektronicky zasílaných pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti

Pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti sestává z těchto modulů:

Část I Titulní strana zahrnující podpis

Část II Shrnutí

Část III Obsah

1. Úvod
2. Celosvětový status registrace
3. Opatření přijatá z důvodů bezpečnosti ve sledovaném období
4. Změny referenčních informací týkajících se bezpečnosti
5. Odhadovaná expozice a způsoby podání
 - 5.1 Kumulativní expozice subjektů při klinických hodnoceních
 - 5.2 Kumulativní a intervalová expozice pacientů po uvedení na trh
6. Údaje v souhrnných tabulkách
 - 6.1 Referenční informace
 - 6.2 Kumulativní souhrnné tabulky s údaji o nežádoucích příhodách v rámci klinických hodnocení
 - 6.3 Kumulativní a intervalové souhrnné tabulky s údaji po uvedení na trh
7. Shrnutí hlavních závěrů klinických hodnocení za sledované období
 - 7.1 Ukončená klinická hodnocení
 - 7.2 Probíhající klinická hodnocení
 - 7.3 Dlouhodobé sledování
 - 7.4 Jiné léčebné použití léčivého přípravku
 - 7.5 Nové bezpečnostní údaje o terapiích fixní kombinací
8. Závěry neintervenčních studií
9. Informace z jiných klinických hodnocení a zdrojů
10. Neklinické údaje
11. Literatura
12. Ostatní pravidelné zprávy
13. Nedostatek účinnosti v kontrolovaných klinických hodnoceních
14. Nejnovější informace

15. Popis signálů: nové, prošetřované nebo uzavřené
 16. Hodnocení signálů a rizik
 - 16.1 Shrnutí bezpečnostních obav
 - 16.2 Hodnocení signálů
 - 16.3 Hodnocení rizik a nových informací
 - 16.4 Charakterizace rizik
 - 16.5 Účinnost minimalizace rizik (případně)
 17. Hodnocení prospěšnosti
 - 17.1 Důležité základní informace o účinnosti
 - 17.2 Nové informace o účinnosti
 - 17.3 Charakterizace prospěšnosti
 18. Integrovaná analýza rizika a prospěšnosti pro registrované indikace
 - 18.1 Kontext poměru mezi rizikem a prospěšností – medicínská potřeba a jiné léčebné alternativy
 - 18.2 Hodnocení analýzy rizika a prospěšnosti
 19. Závěry a opatření
 20. Dodatky k pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti
-

PŘÍLOHA III

Protokoly, souhrny a závěrečné zprávy poregistračních studií bezpečnosti1. *Formát protokolu studie*

1. Název: orientační název zahrnující běžný termín používaný k označení koncepce studie a léčivého přípravku, látky nebo skupiny léčivých přípravků a podtitul s uvedením čísla verze a data poslední verze.
2. Držitel rozhodnutí o registraci.
3. Zúčastněné strany s uvedením seznamu všech spolupracujících institucí a dalších příslušných studijních míst.
4. Souhrn: samostatné shrnutí protokolu studie s rozdělením do následujících částí:
 - a) Název včetně podtitulu s uvedením verze a data protokolu, jména a instituce hlavního autora
 - b) Odůvodnění a souvislosti
 - c) Studované otázky a cíle
 - d) Koncepce studie
 - e) Populace
 - f) Proměnné
 - g) Zdroje údajů
 - h) Rozsah studie
 - i) Rozbor údajů
 - j) Etapy.
5. Změny a aktualizace: veškeré podstatné změny a aktualizace provedené v protokolu studie po zahájení sběru údajů s uvedením odůvodnění změny nebo aktualizace, data změny a odkazu na příslušnou část protokolu.
6. Etapy: tabulka s uvedením plánovaných dat těchto etap:
 - a) Zahájení sběru údajů
 - b) Ukončení sběru údajů
 - c) Zpráva (zprávy) o pokroku studie v souladu s čl. 107 m odst. 5 směrnice 2001/83/ES
 - d) Případná průběžná zpráva (zprávy) o výsledcích studie
 - e) Závěrečná zpráva o výsledcích studie.
7. Odůvodnění a souvislosti: popis bezpečnostního rizika nebo rizik, bezpečnostního profilu nebo opatření k řízení rizik, která jsou důvodem podmínění rozhodnutí o registraci provedením dané studie.
8. Studované otázky a cíle v souladu s rozhodnutím příslušného vnitrostátního orgánu, který provedení studie uložil.
9. Výzkumné metody: popis výzkumných metod:
 - a) Koncepce studie
 - b) Rámec: definice studované populace, pokud jde o osoby, místo, čas a kritéria výběru, včetně odůvodnění kritérií pro zahrnutí do studie nebo vyloučení ze studie. Je-li vzorek vybírán ze zdrojové populace, uvede se popis populace a metod výběru vzorků. Je-li studie koncipována jako systematický přehled nebo jako metaanalýza, vysvětlí se kritéria pro volbu studií a pro jejich způsobilost.
 - c) Proměnné

- d) Zdroje údajů: strategie a zdroje údajů umožňující stanovit expozici, výstupy a všechny ostatní proměnné, které jsou pro cíle studie relevantní. Bude-li studie využívat stávající zdroje údajů, např. elektronické záznamy o zdravotním stavu, uvedou se veškeré informace o platnosti záznamů a o kódování údajů. V případě systematického přehledu nebo metaanalýzy se popíše strategie a proces vyhledávání a metody potvrzování údajů od zkoušejících.
 - e) Rozsah studie: plánovaný rozsah studie, požadovaná přesnost odhadů studie a výpočet minimálního rozsahu studie, která je nezbytná pro zjištění předem určených rizik s předem určenou důkazní hodnotou.
 - f) Správa údajů
 - g) Rozbor údajů
 - h) Kontrola kvality
 - i) Omezení výzkumných metod.
10. Ochrana lidských subjektů: záruky dodržení vnitrostátních požadavků a požadavků Unie na zajištění pohody a práv účastníků v neintervenčních peregistračních studiích bezpečnosti.
11. Správa a hlášení nežádoucích příhod/nežádoucích účinků a jiných příhod, které jsou z lékařského hlediska významné, v průběhu studie
12. Plány na šíření a sdělování výsledků studie
13. Odkazy

2. Formát souhrnu závěrečné zprávy o studii

1. Název včetně podtitulu s uvedením data souhrnu a jména a instituce hlavního autora
2. Klíčová slova (nejvýše pět klíčových slov popisujících hlavní charakteristiky studie)
3. Odůvodnění a souvislosti
4. Studované otázky a cíle
5. Koncepce studie
6. Rámec
7. Subjekty a rozsah studie, včetně subjektů, které studii nedokončily
8. Proměnné a zdroje údajů
9. Výsledky
10. Diskuse (případně včetně hodnocení dopadu výsledků studie na poměr rizika a prospěšnosti přípravku)
11. Držitel rozhodnutí o registraci
12. Jména a instituce hlavních zkoušejících

3. Formát závěrečné zprávy o studii

1. Název: název včetně běžného termínu používaného k označení koncepce studie; podtituly s uvedením data závěrečné zprávy a jména a instituce hlavního autora.
2. Souhrn: samostatné shrnutí uvedené v části 2 této přílohy.
3. Držitel rozhodnutí o registraci: název a adresa držitele rozhodnutí o registraci.
4. Zkoušející: jména, tituly, diplomy, adresy a instituce hlavního zkoušejícího a všech jeho spolupracovníků a seznam všech spolupracujících primárních institucí a dalších příslušných studijních míst.
5. Etapy: data těchto etap:
 - a) zahájení sběru údajů (plánovaná a skutečná data)
 - b) ukončení sběru údajů (plánovaná a skutečná data)
 - c) zprávy o pokroku studie

- d) případně průběžné zprávy o výsledcích studie
 - e) závěrečná zpráva o výsledcích studie (plánovaná a skutečná data)
 - f) jakékoli další důležité etapy v souvislosti se studií, včetně data registrace studie do elektronického registru studií.
6. Odůvodnění a souvislosti: popis bezpečnostních obav, na jejichž základě byla studie iniciována, a kritické přezkoumání relevantních zveřejněných a nezveřejněných údajů umožňujících zhodnotit příslušné informace a mezery ve znalostech, které má studie vyplnit.
7. Studované otázky a cíle
8. Změny a aktualizace protokolu: seznam veškerých podstatných změn a aktualizací, které byly v původním protokolu studie provedeny po zahájení sběru údajů, s uvedením odůvodnění každé změny nebo aktualizace.
9. Výzkumné metody:
- 9.1 Koncepce studie: klíčové prvky koncepce a odůvodnění této volby.
- 9.2 Rámec: rámec, umístění a příslušná data studie, včetně náboru, následných opatření a sběru údajů. V případě systematického přehledu nebo metaanalýzy charakteristiky studie, které byly použity jako kritéria způsobilosti, včetně odůvodnění.
- 9.3 Subjekty: zdrojová populace a kritéria způsobilosti pro subjekty studie. Uvedou se zdroje a metody výběru účastníků, případně metody zjišťování případů, jakož i počet subjektů, které studii nedokončily, a důvody daného nedokončení.
- 9.4 Proměnné: všechny výstupy, expozice, náznaky, potenciální zavádějící faktory a faktory ovlivňující účinek, včetně definic pro účely studie. V případě potřeby se uvedou diagnostická kritéria.
- 9.5 Zdroje údajů a měření: u každé proměnné se uvedou zdroje údajů a podrobnosti o metodách posuzování a měření. Využívá-li studie stávající zdroje údajů, např. elektronické záznamy o zdravotním stavu, uvedou se veškeré informace o platnosti záznamů a o kódování údajů. V případě systematického přehledu nebo metaanalýzy se popíše všechny zdroje informací, strategie vyhledávání, metody výběru studií, metody získávání údajů a postupy získávání nebo potvrzování údajů od zkoušejících.
- 9.6 Odchyłky
- 9.7 Rozsah studie: rozsah studie, odůvodnění všech výpočtů rozsahu studie a všech metod pro dosažení plánovaného rozsahu studie.
- 9.8 Transformace údajů: transformace, výpočty nebo operace s údaji s uvedením, jak byly v analýzách zpracovány kvantitativní údaje, která uskupení byla zvolena a proč.
- 9.9. Statistické metody: popis těchto bodů:
- a) hlavní souhrnná opatření
 - b) všechny statistické metody použité ve studii
 - c) všechny metody použité při zkoumání podskupin a interakcí
 - d) způsob, jakým byly řešeny chybějící údaje
 - e) veškeré analýzy citlivosti
 - f) veškeré změny v plánované analýze údajů uvedené v protokolu studie s odůvodněním dané změny.
- 9.10 Kontrola kvality: mechanismy zajištění kvality a integrity údajů.
10. Výsledky: rozdělení do následujících částí:
- 10.1 Účastníci: počet subjektů studie v jednotlivých fázích studie. V případě systematického přehledu nebo metaanalýzy počet studií, které byly zkoumány, posuzovány z hlediska způsobilosti a zahrnuty do přezkumu s uvedením důvodů pro vyloučení v jednotlivých fázích.
- 10.2 Popisné údaje: charakteristika účastníků studie, informace o expozici a potenciálních zavádějících faktorech a o počtu účastníků, u kterých některé údaje chybějí. V případě systematického přehledu nebo metaanalýzy charakteristiky jednotlivých studií, z nich byly údaje získány.

- 10.3 Výstupní údaje: počet subjektů studie s rozdělením podle kategorií hlavních výstupů.
 - 10.4 Hlavní výsledky: hrubé odhady a případně odhady upravené s ohledem na zavádějící faktory a jejich přesnost. V případě potřeby se odhady relativních rizik pro dané období převedou na absolutní rizika.
 - 10.5 Ostatní analýzy
 - 10.6 Nežádoucí příhody a nežádoucí účinky.
 - 11. Diskuse
 - 11.1 Klíčové výsledky: Klíčové výsledky s odkazem na cíle studie, předchozí výzkum s cílem podpořit nebo vyvrátit závěry uskutečněných poregistračních studií bezpečnosti a případně dopad výsledků na profil rizika a prospěšnost přípravku.
 - 11.2 Omezení: Omezení studie s ohledem na okolnosti, které mohou ovlivnit kvalitu a integritu údajů, omezení přístupu studie a metody použité k řešení těchto omezení, zdroje potenciální odchylek a nepřesností a validaci příhod. Je třeba zvážit směr i rozsah potenciálních odchylek.
 - 11.3 Interpretace: interpretace výsledků s ohledem na cíle, omezení, četnost analýz, výsledky podobných studií a další relevantní důkazy.
 - 11.4 Generalizovatelnost
 - 12. Odkazy
-