PROVÁDĚCÍ NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2021/1281

ze dne 2. srpna 2021,

kterým se stanoví pravidla pro uplatňování nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6, pokud jde o správnou farmakovigilanční praxi a formát, obsah a shrnutí základního dokumentu farmakovigilančního systému pro veterinární léčivé přípravky

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2018 o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES ([1]), a zejména na čl. 77 odst. 6 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Správná farmakovigilanční praxe by se měla vztahovat na veškeré činnosti týkající se bezpečnosti v rámci řízení celého životního cyklu veterinárních léčivých přípravků registrovaných v souladu s článkem 5 nebo článkem 86 nařízení (EU) 2019/6. Nedodržování farmakovigilančních povinností by mohlo mít potenciálně závažný dopad na veřejné zdraví, zdraví zvířat a životní prostředí.

(2) Pro dodržování správné farmakovigilanční praxe by držitelé rozhodnutí o registraci měli zavést silný a účinný farmakovigilanční systém, který by se měl opírat o systém řízení kvality vztahující se na veškeré farmakovigilanční činnosti, včetně systému řízení rizik vztahujícího se na veškeré postupy a procesy nezbytné pro optimalizaci bezpečného používání jejich veterinárních léčivých přípravků. Systém řízení kvality by měl být pravidelně aktualizován a kontrolován prostřednictvím auditů prováděných v intervalech založených na míře rizika a měl by zahrnovat pravidla pro určení nápravných a preventivních opatření a pro řízení a dokumentování příslušných změn uvedených opatření.

(3) Pro snadnější prosazování farmakovigilančních povinností by si držitel rozhodnutí o registraci měl ponechat plnou odpovědnost za všechny farmakovigilanční povinnosti, které smluvně zadá třetím stranám.

(4) Veškeré informace týkající se farmakovigilančních údajů, včetně standardních postupů, by jako významná součást systému řízení kvality držitele rozhodnutí o registraci měly být uloženy a uchovávány v systému správy dokumentů. Součástí systému správy dokumentů by měl být systém správy záznamů pro zpracovávání údajů o bezpečnosti.

(5) Hlášení nežádoucích účinků zůstává i nadále hlavním informačním zdrojem pro poregistrační monitorování bezpečnosti a poskytuje většinu údajů pro hodnocení poměru přínosů a rizik přípravku. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli do 30 dnů zaznamenat všechna shromážděná hlášení o nežádoucích účincích za všechny své veterinární léčivé přípravky do farmakovigilanční databáze Unie, aby umožnili analýzu informací získávaných v rámci celého životního cyklu přípravku.

(6) V rámci harmonizace výměny farmakovigilančních informací by měla být používána standardní terminologie v oblasti lékařské vědy, aby se zlepšila konzistentnost údajů týkajících se hlášení nežádoucích účinků.

([1]) Úř. věst. L 4, 7.1.2019, s. 43.

(7) Výpočet incidence nežádoucích účinků by měl umožňovat porovnání různých přípravků, skupin přípravků či různých časových období u téhož přípravku.

(8) Proces řízení signálu by měl umožňovat neustálé monitorování poměru přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku. Měl by proto být stěžejním prvkem farmakovigilančního systému umožňujícím přijetí vhodných opatření v souladu s čl. 77 odst. 4 nařízení (EU) 2019/6.

(9) Sdělování informací o bezpečném a účinném používání veterinárních léčivých přípravků by mělo přispívat k jejich vhodnému používání a mělo by být zohledňováno v rámci celého procesu řízení rizik.

(10) Základní dokument farmakovigilančního systému by měl obsahovat všechny relevantní informace a dokumenty týkající se farmakovigilančních činností, včetně informací o úkolech, které byly smluvně zadány třetím stranám. Uvedené informace by měly přispívat k tomu, aby držitelé rozhodnutí o registraci mohli vhodně plánovat a provádět audity a aby kvalifikované osoby odpovědným za farmakovigilanci mohli dohlížet na farmakovigilanční činnosti. Dále by uvedené informace měly příslušným orgánům umožňovat ověření, zda jsou všechny aspekty systému dodržovány.

(11) Držitelé rozhodnutí o registraci by měli zajistit, aby jak oni sami, tak jakákoli třetí strana provádějící farmakovigilanční činnosti ve vztahu k jejich veterinárním léčivým přípravkům učinili nezbytné přípravné kroky, které usnadní kontroly či inspekce vnitrostátním příslušným orgánům nebo Evropské agentuře pro léčivé přípravky.

(12) Toto nařízení by se mělo v souladu s čl. 153 odst. 1 nařízení (EU) 2019/6 použít ode dne 28. ledna 2022.

(13) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro veterinární léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

KAPITOLA 1

OBECNÁ USTANOVENÍ A FARMAKOVIGILANČNÍ SYSTÉM

Článek 1

Definice

Pro účely tohoto nařízení se rozumí:

a) „systémem řízení kvality“ formalizovaný systém, který stanoví ucelené procesy, postupy a povinnosti pro plnění politik a cílů v oblasti kvality, jejichž účelem je koordinace a usměrnění činností organizace a neustálé zlepšování její účinnosti a účelnosti v tomto ohledu;

b) „ukazatelem výkonnosti“ informační položka shromažďovaná v pravidelných intervalech za účelem monitorování výkonnosti systému;

c) „signálem“ informace pocházející z jednoho či více zdrojů, včetně pozorování a pokusů, která naznačuje potenciálně novou příčinnou souvislost nebo nový aspekt známé příčinné souvislosti mezi zásahem a nežádoucím účinkem nebo souborem souvisejících nežádoucích účinků, o nichž se soudí, že by mohly odůvodnit další šetření možné příčinnosti.

Článek 2

Farmakovigilanční systém

1. Farmakovigilanční systém držitele rozhodnutí o registraci zřízený a spravovaný v souladu s čl. 77 odst. 1 nařízení (EU) 2019/6 musí splňovat požadavky stanovené tímto nařízením.

2. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby farmakovigilanční systém:

a) byl plně funkční;

b) byl pokrytý uceleným systémem řízení kvality stanoveným v článcích 4 až 9 tohoto nařízení;

c) zahrnoval systém řízení rizik vztahující se na veškeré postupy a procesy nezbytné pro optimalizaci bezpečného používání a monitorování poměru přínosů a rizik jeho veterinárních léčivých přípravků;

d) jasně vymezoval úlohy, povinnosti a požadované úkoly pro všechny strany zapojené do provozování tohoto systému;

e) umožňoval nad tímto systémem řádnou kontrolu a zajišťoval, aby v případě potřeby bylo možné provést v systému nezbytné změny pro zlepšení jeho provozu;

f) byl jasně a jednoznačně zdokumentován v základním dokumentu farmakovigilančního systému.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci uvedená v čl. 77 odst. 8 nařízení (EU) 2019/6 měla nad farmakovigilančním systémem dostatečnou kontrolu, a mohla tak podporovat, udržovat a zlepšovat soulad s článkem 78 uvedeného nařízení. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí zavedení vhodného postupu pro zjišťování a řešení jakéhokoli střetu zájmů kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci.

4. Držitelé rozhodnutí o registraci musí mít k dispozici dostatečný počet způsobilých a náležitě kvalifikovaných a proškolených pracovníků, kteří pro něj zajišťují výkon farmakovigilančních činností.

5. Všechny osoby zapojené do postupů a procesů farmakovigilančního systému, zřízeného pro výkon farmakovigilančních činností při plnění své úlohy pro držitele rozhodnutí o registraci zajistí náležité fungování tohoto systému.

6. Držitelé rozhodnutí o registraci zavedou a zdokumentují záložní postupy k zajištění kontinuity činností, pokud jde o plnění farmakovigilančních povinností.

7. Držitelé rozhodnutí o registraci si ponechají plnou odpovědnost za všechny farmakovigilanční povinnosti zadané smluvně třetím stranám, jak je stanoveno v nařízení (EU) 2019/6 a v tomto nařízení.

Článek 3

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci

1. Kvalifikace a odborná příprava kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci uvedené v čl. 77 odst. 8 nařízení (EU) 2019/6 musí zahrnovat doložené zkušenosti v oblasti farmakovigilance.

2. Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci musí mít ukončenou odbornou přípravu v oboru veterinárního lékařství v souladu s článkem 38 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2005/36/ES ([2]). Pokud kvalifikovaná osoba tuto odbornou přípravu nemá ukončenou, držitelé rozhodnutí o registraci zařídí, aby jí byl neustále nápomocen veterinární lékař. Tato nápomoc musí být řádně zdokumentována.

([2]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2005/36/ES ze dne 7. září 2005 o uznávání odborných kvalifikací (Úř. věst. L 255, 30.9.2005, s. 22).

KAPITOLA 2

SYSTÉM ŘÍZENÍ KVALITY

Článek 4

Systém řízení kvality pro farmakovigilanci

1. Držitelé rozhodnutí o registraci pro výkon svých farmakovigilančních činností zřídí a zavedou vhodný a účinný systém řízení kvality.

2. Tento systém řízení kvality musí být popsán v základním dokumentu farmakovigilančního systému.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby systém řízení kvality zahrnoval podrobné politiky, procesy a postupy pro správu dokumentů, odborné školení, audity a řízení změn vztahující se na činnosti v souladu s články 5 až 9. Uvedené politiky, procesy a postupy musí stanovit přezkum systému řízení kvality prováděný v pravidelných intervalech založených na míře rizika a podle předem vymezených kritérií.

4. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby systém řízení kvality zahrnoval podrobné politiky, procesy a postupy pro systém správy záznamů a sběr údajů v souladu s články 10 až 15 pro tyto farmakovigilanční činnosti:

a) prvotní zaznamenání všech podezření na nežádoucí účinky;

b) sběr dalších údajů;

c) porovnávání hlášení o podezření na nežádoucí účinky a dalších údajů;

d) nakládání s údaji jiné než nakládání uvedené v písmenech a) až c);

e) vyhodnocování údajů;

f) monitorování kvality, integrity a úplnosti všech informací zaznamenaných ve farmakovigilančním systému, včetně informací nahlášených do farmakovigilanční databáze Unie a správy duplikátů;

g) zaznamenávání veškerých nežádoucích účinků do farmakovigilanční databáze Unie;

h) archivace všech relevantních dokumentů.

5. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby systém řízení kvality zahrnoval podrobné politiky, procesy a postupy pro řízení rizik, monitorování poměru přínosů a rizik, řízení signálu a komunikaci ke všem relevantním zúčastněným stranám v souladu s články 16 až 20.

6. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby systém řízení kvality zahrnoval podrobné politiky, procesy a postupy pro správu a dostupnost základního dokumentu farmakovigilančního systému v souladu s články 24 a 25.

7. Držitelé rozhodnutí o registraci jasně vymezí úlohy a povinnosti osob zapojených do farmakovigilančních činností a do dokumentace v souladu s odstavci 3 až 6 tohoto článku.

8. Držitelé rozhodnutí o registraci zřídí systém řízení kvality, který používá tyto prvky:

a) plánování kvality: zavedení struktur, integrovaného plánování a konzistentních procesů;

b) dodržování kvality: plnění úkolů a povinností v souladu s požadavky na kvalitu;

c) kontrola a prokazování kvality: monitorování a hodnocení, jak účinně byly struktury a procesy zavedeny a jak účinně jsou procesy prováděny;

d) zlepšování kvality: opravování a zlepšování struktur a procesů v případě potřeby.

Článek 5

Systém správy dokumentů

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zřídí a udržují systém správy dokumentů pro uchovávání všech dokumentů týkajících se farmakovigilančních činností. Uvedené dokumenty musí být archivovány a indexovány, aby byly správně a snadno dostupné po celou dobu uchovávání záznamů.

2. Dokumenty v příslušných případech podléhají správě verzí.

3. Dokumenty a farmakovigilanční údaje týkající se jednotlivých registrovaných veterinárních léčivých přípravků se uchovávají po celou dobu platnosti registrace přípravku a pět let po pozbytí její platnosti.

Článek 6

Odborné školení

1. Všem pracovníkům, kteří se podílejí na výkonu farmakovigilančních činností, se musí dostat počátečního a průběžného odborného školení zaměřeného na jejich úlohu a povinnosti související s činnostmi uvedenými v čl. 4 odst. 3 až 6, mezi něž patří také činnosti související s klinickým hodnocením, stížnostmi na přípravky technické povahy, normami, prodejem a uváděním na trh.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci musí mít zavedený systém řízení odborného školení pro udržování a rozvíjení odborné způsobilosti svých pracovníků. Informace o plánech odborného školení týkajícího se farmakovigilančních činností a záznamech o něm, včetně odkazů na jejich umístění, se uchovávají v příloze IV bodě iv) základního dokumentu farmakovigilančního systému.

Článek 7

Ukazatele výkonnosti

Držitelé rozhodnutí o registraci musí používat relevantní ukazatele výkonnosti pro neustálé monitorování výkonnosti farmakovigilančních činností a výsledku opatření pro minimalizaci rizik. Seznam uvedených ukazatelů výkonnosti, včetně důvodů pro jejich volbu a popisu způsobu jejich používání, uchovávají v příloze IV bodě iii) základního dokumentu farmakovigilančního systému.

Článek 8

Audity

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí provádět audity farmakovigilančního systému v pravidelných intervalech založených na míře rizika, aby zajistili jeho soulad s požadavky stanovenými tímto nařízením a zjistili jeho účinnost. Audity se plánují tak, aby se vztahovaly na veškeré farmakovigilanční činnosti ve vymezeném období a ověřily jejich soulad s politikami, procesy a postupy systému řízení kvality. Audity musí provádět osobami, které se na auditovaných záležitostech a procesech přímo nepodílejí ani za ně nenesou odpovědnost.

2. Jakákoli třetí strana, jíž bylo smluvně zadáno provádění veškerých farmakovigilančních činností nebo jejich části jménem držitelů rozhodnutí o registraci nebo ve spojení s nimi, musí souhlasit s tím, že může být auditována držiteli rozhodnutí o registraci nebo jejich jménem.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci vypracují harmonogram auditů založený na míře rizika. Proces pro plánování založeného na míře rizika se popíše a odůvodnění harmonogramu založeného na míře rizika se zdokumentuje. Seznam plánovaných a provedených auditů, včetně dosud nevyřešených kritických a závažných zjištění, se zdokumentuje v příloze IV bodě ii) základního dokumentu farmakovigilančního systému.

Článek 9

Řízení nápravných a preventivních opatření a změn

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí mít zavedený proces pro řízení nápravných a preventivních opatření ke zmírnění jakýchkoli odchylek zjištěných při auditech, každodenní provozní činnosti a inspekcích. Související nápravná a preventivní opatření se dokumentují po dobu posledních pěti let.

2. V plánech nápravných a preventivních opatření požadovaných příslušným orgánem se písemně zdokumentuje účinný proces zaměřený na systematické řešení a minimalizaci zjištěných rizik či závad. Musí obsahovat analýzu základních příčin, jasné určení možných nápravných a preventivních opatření, stanovení lhůt pro tato opatření a komunikaci k relevantním zúčastněným stranám.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci monitorují a posuzují účinnost nápravných a preventivních opatření. Veškeré změny spojené s těmito opatřeními se vyhodnotí.

4. Řízení změn musí zajistit kontrolovaný proces změny, včetně monitorování a dokumentování účinnosti nápravných nebo preventivních opatření a komunikace k relevantním zúčastněným stranám.

KAPITOLA 3

SYSTÉM SPRÁVY ZÁZNAMŮ, SBĚR ÚDAJŮ A MONITOROVÁNÍ

Článek 10

Systém správy záznamů

1. Systém správy dokumentů uvedený v článku 5 musí zahrnovat systém správy záznamů pro přijímání, zaznamenávání, porovnávání a posuzování informací o nežádoucích účincích a pro zaznamenávání informací o bezpečnosti.

2. Popis systému správy záznamů pro zaznamenávání nežádoucích účinků a informací o bezpečnosti v oddíle D základního dokumentu farmakovigilančního systému musí zahrnovat tyto informace:

a) typ systému správy záznamů používaného pro hlášení o nežádoucích účincích, v příslušném případě včetně názvu používané databáze;

b) místo, kde je systém správy záznamů uchováván;

c) popis funkcí systému správy záznamů;

d) provozní odpovědnost pracovníků odpovědných za systém správy záznamů;

e) shrnutí posouzení jeho vhodnosti pro daný účel.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci mohou jako svůj elektronický systém správy záznamů pro zaznamenávání nežádoucích účinků používat farmakovigilanční databázi Unie. V uvedeném případě se v oddíle D základního dokumentu farmakovigilančního systému uvede, že používaným systémem správy záznamů je farmakovigilanční databáze Unie.

Článek 11

Podezření na nežádoucí účinky

Držitelé rozhodnutí o registraci shromažďují a uchovávají podrobné záznamy o všech podezřeních na nežádoucí účinky ze všech zdrojů v rámci Unie i mimo ni v souladu s čl. 77 odst. 1 nařízení (EU) 2019/6. Do uvedených záznamů se zahrnou rovněž poregistrační studie bezpečnosti, literatura týkající se jejich veterinárních léčivých přípravků a podezření na nežádoucí účinky týkající se používání jejich veterinárních léčivých přípravků nad rámec podmínek registrace.

Článek 12

Zaznamenávání nežádoucích účinků

1. Informace o podezření na nežádoucí účinky se zaznamenávají a kódují podle mezinárodně dohodnutých norem. Použijí se vždy nejnovější verze norem v souladu se stanovenou lhůtou pro jejich zavedení.

2. Záznamy o nežádoucích účincích zahrnují minimálně tyto údaje:

a) identifikovatelný ohlašovatel nebo zdroj (včetně kódu země);

b) údaje o identifikovatelných zvířatech, osobách či prostředí;

c) názvy veterinárních nebo humánních léčivých přípravků;

d) údaje o nežádoucích účincích.

3. Není-li v prvotním hlášení z primárního zdroje uveden název přípravku, držitelé rozhodnutí o registraci vynaloží přiměřené úsilí na zjištění názvu, nebo alespoň části obchodního názvu dotčeného léčivého přípravku. Nejsou-li název ani obchodní názvy známy a nelze je získat, zaznamená se do systému správy záznamů název účinných látek.

4. Držitelé rozhodnutí o registraci vynaloží přiměřené úsilí k vyžádání dalších nezbytných informací, které umožní podezření na nežádoucí účinky prošetřit, včetně výsledků vhodných diagnostických zkoušek, aby se zajistilo, že nahlášené údaje o nežádoucích účincích jsou úplné.

Článek 13

Zaznamenávání nežádoucích účinků do farmakovigilanční databáze Unie

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zaznamenávají nežádoucí účinky do farmakovigilanční databáze Unie.

2. Pro zaznamenávání nekódovaných informací, včetně informací o nežádoucích účincích, k nimž došlo mimo Unii, do farmakovigilanční databáze Unie se používá jazyk obvyklý v oblasti lékařské vědy.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci pravidelně monitorují odbornou literaturu, aby zjistili veškeré nežádoucí účinky týkající se jejich veterinárních léčivých přípravků. Metoda monitorování literatury a četnost, s níž je monitorování prováděno, zohlední přístup založený na míře rizika. Musí se vztahovat alespoň na tato témata: účinná látka, typ přípravku, stabilita počtu a incidence hlášení zaznamenaných v průběhu času na trhu a stabilita farmakovigilančního profilu.

Článek 14

Poskytnutí dalších údajů

1. Aby byla možná ucelená analýza hlášení o nežádoucích účincích z třetích zemí, zaznamenají držitelé rozhodnutí o registraci do unijní databáze přípravků příslušné názvy přípravků a registrační čísla téhož přípravku nebo, není-li tentýž přípravek v Unii registrován, podobného v Unii registrovaného přípravku v souladu s pokynem č. 24 Mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků (VICH) ([3]). V případě potřeby držitelé rozhodnutí o registraci tyto informace aktualizují.

2. Incidence nahlášených nežádoucích účinků se vypočte z celkového počtu zvířat, u nichž se ve vymezeném období projevily nežádoucí účinky, jeho vynásobením číslem 100 a vydělením odhadovaným počtem zvířat léčených v uvedeném období. Pro výpočet odhadovaného počtu léčených zvířat z informací o objemu prodeje požadovaných podle čl. 58 odst. 12 nařízení (EU) 2019/6 držitel rozhodnutí o registraci určí a uvede do unijní databáze přípravků příslušný koeficient pro každý ze svých veterinárních léčivých přípravků podle země, cílového druhu a velikosti balení. V závislosti na dávkování přípravku tento koeficient určí, kolik zvířat může být jedním balením dané velikosti léčeno bez ohledu na jeho

([3]) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf

složení. Pro výpočet incidence hlášení o nežádoucích účincích z třetích zemí prostřednictvím odhadovaného počtu léčených zvířat poskytnou držitelé rozhodnutí o registraci informace o objemu prodeje pro každý ze svých veterinárních léčivých přípravků, dohromady za všechny třetí země podle cílových druhů, a ve vztahu ke stejné nebo srovnatelné velikosti balení.

3. Agentura zveřejní pokyny pro matematický vzorec, který se použije pro výpočet koeficientu. Držitelé rozhodnutí o registraci zaznamenají předpokládané rozložení prodeje podle cílových druhů a léčebný režim podle cílových druhů, které pro výpočet koeficientu používají, do základního dokumentu farmakovigilančního systému. V případě potřeby držitelé rozhodnutí o registraci koeficient aktualizují.

Článek 15

Poregistrační studie bezpečnosti

1. Poregistrační studie bezpečnosti mohou držitelé rozhodnutí o registraci provést z vlastní iniciativy nebo je musí provést na žádost příslušného orgánu nebo agentury v souladu s čl. 76 odst. 3 a 4 nařízení (EU) 2019/6.

2. Dobrovolné poregistrační studie bezpečnosti se bezprostředně po jejich zahájení oznámí odpovědnému příslušnému orgánu nebo agentuře. Držitel rozhodnutí o registraci předloží příslušnému orgánu, popřípadě agentuře protokol a závěrečnou zprávu do jednoho roku od dokončení sběru údajů.

3. V případě vyžádané poregistrační studie bezpečnosti držitel rozhodnutí o registraci předloží návrh protokolu studie příslušnému orgánu nebo agentuře, které si studii vyžádaly, ke schválení nejpozději dva měsíce před prováděním hodnocení.

4. Držitel rozhodnutí o registraci uvědomí příslušný orgán pro území, v němž je poregistrační studie bezpečnosti prováděna, pokud se nejedná o příslušný orgán, který si studii vyžádal.

5. Po dokončení studie držitel rozhodnutí o registraci předloží protokol studie, shrnutí závěrečné zprávy o studii a závěrečnou zprávu o studii příslušnému orgánu, popřípadě agentuře, které si poregistrační studii bezpečnosti vyžádaly, a příslušnému orgánu pro území, v němž byla studie prováděna.

6. Držitel rozhodnutí o registraci předloží veškeré relevantní dokumenty v jazyce obvyklém v oblasti lékařské vědy s výjimkou studií prováděných pro veterinární léčivé přípravky registrované pouze v jediném členském státě. U uvedených studií předloží držitel rozhodnutí o registraci překlad názvu, shrnutí protokolu studie a shrnutí závěrečné zprávy o studii v jazyce obvyklém v oblasti lékařské vědy.

7. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby se s veškerými informacemi týkajícími se studie nakládalo a aby byly uloženy takovým způsobem, aby mohly být správně nahlášeny, vyloženy a ověřeny. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby analytický datový soubor a statistické programy použité k získání údajů obsažených v závěrečné zprávě o studii byly uchovávány v elektronické podobě a na žádost příslušného orgánu, popřípadě agentury byly k dispozici pro účely auditů a inspekcí.

Článek 16

Systém řízení rizik

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby farmakovigilanční systém zahrnoval systém řízení rizik, aby bylo možné v případě potřeby přijmout vhodná opatření k minimalizaci zjištěných rizik.

2. Systém řízení rizik musí zahrnovat proces pro monitorování poměru přínosů a rizik přípravků a pro provádění řízení signálu. Musí rovněž zahrnovat komunikační systém v souladu s článkem 20.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci musí zajistit neustálé posuzování a dokumentovat opatření k řízení rizik a výsledku opatření k minimalizaci rizik v základním dokumentu farmakovigilančního systému.

Článek 17

Proces řízení signálu

1. Proces řízení signálu musí sestávat alespoň z farmakovigilančních procesů odhalování signálů, prioritizace, validace, posouzení a dokumentace výsledku.

2. Jsou-li držitelé rozhodnutí o registraci, kteří odpovídají za stejný nebo podobný veterinární léčivý přípravek, jak je vymezeno v pokynu č. 24 Mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků (VICH) ([4]), registrovaného v různých členských státech prostřednictvím různých registračních postupů, lze proces řízení signálu provádět na úrovni účinných látek pro všechny tyto přípravky dohromady.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci provádějí řízení signálu s využitím přístupu založeného na míře rizika a údaje monitorují s četností přiměřenou zjištěnému riziku. Přístup založený na míře rizika musí zohledňovat tato témata: typ přípravku, délka výskytu na trhu a stabilita farmakovigilančního profilu, zjištěná a potenciální rizika a potřeba dalších informací. Přístup založený na míře rizika se použije při určení metodiky, rozsahu a četnosti procesu řízení signálu a odůvodnění se zdokumentuje.

4. Při posuzování signálů se analyzuje a hodnotí potenciální dopad signálu na poměr přínosů a rizik přípravku a umožní se poměrné srovnání různých přípravků nebo skupin přípravků, včetně analýzy na úrovni účinných látek a stratifikovaných analýz.

5. Agentura zveřejní pokyny týkající se osvědčeného postupu pro řízení signálu.

6. Výsledek procesu řízení signálu se zaznamená a odůvodnění musí být uchováváno k dispozici k nahlédnutí.

7. Držitelé rozhodnutí o registraci provedou pro každou svou účinnou látku nebo přípravek ve farmakovigilanční databázi Unie alespoň jednu analýzu odhalování signálů ročně.

8. Držitelé rozhodnutí o registraci, kteří jako svůj systém správy záznamů pro hlášení o nežádoucích účincích používají farmakovigilanční databázi Unie, provádějí řízení signálu ve farmakovigilanční databázi Unie.

9. Pokud držitelé rozhodnutí o registraci farmakovigilanční databázi Unie pro řízení signálu nepoužívají, zajistí, aby jejich systém správy záznamů pro hlášení o nežádoucích účincích obsahoval všechna hlášení o nežádoucích účincích, za něž odpovídají. Zajistí zejména, aby v jejich vlastní databázi byla zaznamenána hlášení o nežádoucích účincích týkající se jejich veterinárních léčivých přípravků, které byly do farmakovigilanční databáze Unie nahlášeny z jiných zdrojů.

([4]) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl24-guideline-pharmacovigilance-veterinary-medicinal-products-management-adverse-event-reports_en.pdf

Článek 18

Monitorování poměru přínosů a rizik

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí neustále monitorovat poměr přínosů a rizik svých přípravků na základě všech dostupných informací získávaných od veterinárních lékařů, jiných zdravotnických pracovníků a široké veřejnosti, z hlášení o nežádoucích účincích od jiných držitelů rozhodnutí o registraci nebo příslušných orgánů, zaznamenaných ve farmakovigilanční databázi Unie, a z odborné literatury.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci musí neustále monitorovat poměr přínosů a rizik a přijímat nezbytná opatření k minimalizaci rizik, aby optimalizovali bezpečné používání svých veterinárních léčivých přípravků.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci zváží potenciální dopad každého nežádoucího účinku na poměr přínosů a rizik svých přípravků, s výjimkou případů, kdy mezi jejich přípravky a nežádoucím účinkem neexistuje příčinná souvislost.

Článek 19

Závěr ohledně poměru přínosů a rizik

1. Držitelé rozhodnutí o registraci každoročně zaznamenají svůj závěr ohledně poměru přínosů a rizik pro každý ze svých přípravků do farmakovigilanční databáze Unie a potvrdí, že byl proveden proces řízení signálu.

2. Do závěru uvedeného v odstavci 1 se zahrne výsledek procesu řízení signálu, pokud byl zjištěn nový validovaný signál nebo signály týkající se lékařsky významných termínů Veterinárního slovníku pro regulační činnosti v oblasti léčivých přípravků (VeDDRA), a to i v případech, kdy není považováno za nezbytné žádné další opatření. V závěru se vysvětlí, zda je poměr přínosů a rizik nadále považován za příznivý a zda jsou považována za nezbytná nějaká opatření pro jeho zlepšení.

3. Pokud držitelé rozhodnutí o registraci zjistí u některého ze svých přípravků nové riziko nebo změnu poměru přínosů a rizik, zaznamenají do farmakovigilanční databáze Unie shrnutí analýzy a závěr ohledně poměru přínosů a rizik. Učiní tak ve lhůtách stanovených v čl. 81 odst. 2 nařízení (EU) 2019/6 a uvědomí příslušný orgán, popřípadě agenturu.

Článek 20

Komunikace

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí mít zastřešující komunikační plán, v němž jsou určeny relevantní zúčastněné strany v Unii, včetně veterinárních lékařů, jiných zdravotnických pracovníků, zákazníků a široké veřejnosti. Tento plán rámcově popíše přístup, který je potřeba zaujmout v případech naléhavých bezpečnostních obav, aby obavy vyvstávající z farmakovigilančních údajů nebo v souvislosti s jinými relevantními farmakovigilančními informacemi byly včas oznámeny.

2. Součástí komunikačního plánu musí být informace o tom, jak držitelé rozhodnutí o registraci:

a) určí cílovou skupinu osob;

b) určí účinné způsoby komunikace s uvažovanou cílovou skupinou osob;

c) určí konkrétní cíle komunikace;

d) stanoví harmonogram komunikace;

e) zajistí relevantnost a srozumitelnost informací pro zamýšlenou cílovou skupinu osob;

f) určí a zkoordinují všechny zúčastněné strany zapojené do komunikace;

g) předem nebo současně uvědomí příslušný orgán, popřípadě agenturu o jakémkoli zveřejnění oznámení o farmakovigilančních informacích v souladu s čl. 77 odst. 11 nařízení (EU) 2019/6;

h) měří účinnost komunikace.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci využívají k oznamování varování souvisejících s farmakovigilančními údaji síť pro zpracování údajů v rámci farmakovigilanční databáze Unie.

KAPITOLA 4

ZÁKLADNÍ DOKUMENT FARMAKOVIGILANČNÍHO SYSTÉMU

Článek 21

Obecné požadavky na základní dokument farmakovigilančního systému

1. Informace v základním dokumentu farmakovigilančního systému požadované podle čl. 77 odst. 2 nařízení (EU) 2019/6 musí být přesné a musí zohledňovat zavedený farmakovigilanční systém.

2. Smluvní ujednání mezi držiteli rozhodnutí o registraci a třetími stranami o farmakovigilančních činnostech musí být jasně zdokumentována a musí být podrobná a aktuální.

3. Je-li to vhodné, mohou držitelé rozhodnutí o registraci používat pro různé kategorie svých veterinárních léčivých přípravků různé farmakovigilanční systémy. Každý z těchto systémů se musí popsat v samostatném základním dokumentu farmakovigilančního systému.

Článek 22

Obsah a struktura základního dokumentu farmakovigilančního systému

1. Základní dokument farmakovigilančního systému musí sestávat z hlavní části popisující farmakovigilanční systém a z příloh obsahujících podrobné informace.

2. Hlavní část základního dokumentu farmakovigilančního systému musí obsahovat tyto oddíly:

a) oddíl A obsahující obecné informace o základním dokumentu farmakovigilančního systému:

   i) referenční číslo základního dokumentu farmakovigilančního systému;

   ii) umístění základního dokumentu farmakovigilančního systému pro účely farmakovigilančních inspekcí v souladu s čl. 126 odst. 4 nařízení (EU) 2019/6;

b) oddíl B obsahující informace o kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci, nápomocném veterinárním lékaři a souvisejících záložních postupech:

   i) informace o kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci, včetně jména, kontaktních údajů a podepsaného prohlášení držitele rozhodnutí o registraci a kvalifikované osoby, které potvrzuje, že dotčená kvalifikovaná osoba má k dispozici nezbytné prostředky pro plnění úkolů a povinností vyžadovaných nařízením (EU) 2019/6;

   ii) dokumentaci o případných ujednáních držitele rozhodnutí o registraci ohledně nápomocného veterinárního lékaře uvedeného v čl. 3 odst. 2, včetně kontaktních údajů;

   iii) popis záložních ujednání, která se použijí při nepřítomnosti kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci či veterinárního lékaře nápomocného kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci uvedených v čl. 2 odst. 6;

c) oddíl C obsahující informace o držiteli rozhodnutí o registraci:

   i) podrobný popis organizační struktury držitele rozhodnutí o registraci, včetně mateřské společnosti nebo skupiny přidružených společností;

   ii) pozici kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci v rámci organizace;

d) oddíl D obsahující popis systému správy dokumentů uvedeného v článku 5, včetně systému správy záznamů pro zaznamenávání nežádoucích účinků uvedeného v článku 10;

e) oddíl E obsahující popis systému řízení kvality pro farmakovigilanční činnosti, včetně:

i) popisu procesů používaných pro farmakovigilanční činnosti uvedené v čl. 4 odst. 3, 4, 5 a 6;

ii) popisu zavedeného systému řízení odborného školení uvedeného v čl. 6 odst. 2;

iii) popisu systému používaného pro dokumentaci nebo archivaci informací uvedeného v čl. 5 odst. 2;

iv) popisu systému pro monitorování výkonnosti farmakovigilančního systému uvedeného v článku 7;

v) popisu odpovědnosti za audity prokazování kvality farmakovigilančního systému uvedené v článku 8, v příslušných případech včetně auditů subdodavatelů;

vi) seznamu auditů souvisejících s nevyřešenými kritickými nebo závažnými zjištěními;

vii) popisu řízení zavedeného plánu nápravných a preventivních opatření a řízení změn uvedeného v článku 9;

f) oddíl F obsahující popis případných smluvních ujednání mezi držiteli rozhodnutí o registraci a třetími stranami o farmakovigilančních činnostech.

3. Základní dokument farmakovigilančního systému musí obsahovat tyto přílohy:

a) přílohu I: deník obsahující záznamy o všech změnách v hlavní části základního dokumentu farmakovigilančního systému;

b) přílohu II: další informace o kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci, nápomocném veterinárním lékaři a souvisejících záložních ujednáních:

i) životopis kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci zahrnující informace o jejích kvalifikacích a odborné přípravě uvedených v čl. 3 odst. 1 a v příslušném případě o nápomocném veterinárním lékaři uvedeném v čl. 3 odst. 2;

ii) popis úkolů a povinností kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci;

iii) doklad o registraci ve farmakovigilanční databázi;

iv) seznam farmakovigilančních činností, jimiž kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci pověřila třetí strany;

c) přílohu III: další informace o držiteli rozhodnutí o registraci:

i) seznam všech veterinárních léčivých přípravků, na něž se základní dokument farmakovigilančního systému vztahuje, zahrnující v příslušném případě mezinárodní nechráněný název (INN) účinných látek, členské státy, v nichž je přípravek registrován, typ postupu použitého pro registraci a registrační čísla v každém členském státě, kde je přípravek registrován;

ii) seznam referenčních čísel případných dalších základních dokumentů farmakovigilančního systému téhož držitele rozhodnutí o registraci;

iii) seznam případných místních nebo regionálních zástupců pro účely přijímání hlášení o podezření na nežádoucí účinky, včetně jejich kontaktních údajů, povinností a příslušných území;

iv) seznam míst, kde jsou farmakovigilanční činnosti uvedené v čl. 4 odst. 3, 4, 5 a 6 prováděny;

d) přílohu IV: další údaje o systému řízení kvality:

i) seznam dokumentů, politik, postupů a procesů používaných pro farmakovigilanční činnosti uvedené v čl. 4 odst. 3, 4, 5 a 6;

ii) seznam všech plánovaných a provedených auditů, včetně dosud nevyřešených kritických a závažných zjištění;

iii) v příslušném případě seznam ukazatelů výkonnosti a způsob jejich používání, jak je uvedeno v článku 7;

iv) informace o plánech odborného školení a záznamech o ní uvedených v čl. 6 odst. 2;

v) metodiku pro výpočet koeficientu uvedeného v čl. 14 odst. 2;

vi) seznam opatření k řízení rizik a výsledek opatření k minimalizaci rizik;

e) přílohu V: podrobné informace o smluvních ujednáních mezi držiteli rozhodnutí o registraci a třetími stranami o farmakovigilančních činnostech:

i) v příslušném případě seznam činností nebo služeb zadaných držitelem rozhodnutí o registraci třetím stranám za účelem plnění farmakovigilančních povinností a informace o tom, komu jsou tyto činnosti nebo služby zadány, včetně jmen a adres všech subdodavatelů;

ii) v příslušném případě seznam úkolů kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci uvedených v článku 78 nařízení (EU) 2019/6, které byly v plném rozsahu nebo částečně zadány třetí straně, a informace o tom, komu jsou tyto činnosti a služby zadány, včetně jmen a adres všech subdodavatelů;

iii) v příslušném případě seznam stávajících smluv a dohod s třetími stranami, včetně dotčených přípravků a území.

4. V příslušném případě lze informace poskytnout ve formě grafů nebo vývojových diagramů.

Článek 23

Shrnutí

Shrnutí základního dokumentu farmakovigilančního systému musí obsahovat tyto informace:

a) referenční číslo základního dokumentu farmakovigilančního systému;

b) umístění základního dokumentu farmakovigilančního systému;

c) jméno, kontaktní údaje a místo působení kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci;

d) podepsané prohlášení uvedené v čl. 22 odst. 2 písm. b) bodě i);

e) typ systému správy záznamů používaného pro hlášení o nežádoucích účincích, v příslušném případě včetně názvu databáze.

Článek 24

Údržba

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí základní dokument farmakovigilančního systému průběžně aktualizovat a v případě potřeby ho upravit tak, aby zohledňoval získané zkušenosti a technický a vědecký pokrok.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci měla trvalý přístup k základnímu dokumentu farmakovigilančního systému pro účely plnění úkolů uvedených v článku 78 nařízení (EU) 2019/6.

3. Základní dokument farmakovigilančního systému podléhá správě verzí a uvádí se v něm datum jeho poslední aktualizace.

4. Držitelé rozhodnutí o registraci zaznamenají do deníku veškeré změny obsahu hlavní části základního dokumentu farmakovigilančního systému provedené v posledních pěti letech. Do deníku uvedou, kterého oddílu se změna týká, druh změny, datum, odpovědnou osobu a v příslušných případech důvod změny.

5. Držitelé rozhodnutí o registraci na požádání předloží kopii svého deníku či jiné požadované části základního dokumentu farmakovigilančního systému příslušným orgánům, popřípadě agentuře do sedmi dnů.

6. Držitelé rozhodnutí o registraci uvědomí relevantní příslušný orgán nebo agenturu o každé změně informací uvedených ve shrnutí základního dokumentu farmakovigilančního systému formou předložení změny podle článku 61 nařízení (EU) 2019/6.

7. Po formálním ukončení systému popsaného v základním dokumentu farmakovigilančního systému jsou držitelé rozhodnutí o registraci povinni uchovávat jeho elektronickou verzi po dobu pěti let.

Článek 25

Umístění a dostupnost

1. Základní dokument farmakovigilančního systému se musí nacházet v Unii v místě, kde jsou prováděny hlavní farmakovigilanční činnosti držitele rozhodnutí o registraci, nebo v místě, kde působí kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci.

2. Základní dokument farmakovigilančního systému může být uchováván nebo zpřístupňován v elektronické podobě. Média používaná pro jeho uchovávání nebo zpřístupnění musí umožnit vyhledávání a musí zůstat v průběhu času čitelná.

3. Na požádání se pro účely auditů a inspekcí poskytne tištěná kopie základního dokumentu farmakovigilančního systému uspořádaného v souladu s čl. 22 odst. 2 a 3 nebo jeho částí. Tištěná kopie nebo jeho požadovaná část musí být úplná a čitelná.

4. Základní dokument farmakovigilančního systému musí být trvale a okamžitě k dispozici k nahlédnutí v místě, kde je uchováván. Je-li základní dokument farmakovigilančního systému uchováván v elektronické podobě, postačuje, jsou-li přímo k dispozici údaje uložené v elektronické podobě.

KAPITOLA 5

KONTROLY A INSPEKCE PROVÁDĚNÉ PŘÍSLUŠNÝMI ORGÁNY

Článek 26

Kontroly

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí být připraveni na kontroly v souladu s článkem 123 nařízení (EU) 2019/6 a musí rovněž zajistit, aby na uvedené kontroly byli připraveni:

a) jejich kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci v souladu s čl. 77 odst. 8 nařízení (EU) 2019/6 a

b) jejich zástupci odpovědní za hlášení nežádoucích účinků v souladu s čl. 14 odst. 1 písm. a) a l) a čl. 77 odst. 3 nařízení (EU) 2019/6;

c) jakákoliv jiná fyzická či právnická osoba vykonávající veškeré farmakovigilanční činnosti nebo jejich část jménem držitelů rozhodnutí o registraci nebo ve spojení s nimi.

2. Farmakovigilanční inspekce prováděné v souladu s čl. 123 odst. 6 nařízení (EU) 2019/6 mohou probíhat jako inspekce na místě nebo na dálku.

Článek 27

Farmakovigilanční inspekce

1. Držitelé rozhodnutí o registraci musí být připraveni na inspekce svého farmakovigilančního systému a příslušného základního dokumentu farmakovigilančního systému v souladu s čl. 123 odst. 6 a článkem 126 nařízení (EU) 2019/6 a musí zajistit, aby na ně byly připraveny rovněž všechny osoby uvedené v čl. 26 odst. 1.

2. Inspekce může být u držitelů rozhodnutí o registraci provedena v místě, kde se nachází základní dokument farmakovigilančního systému, nebo v jakémkoliv jiném místě, kde se nachází osoby, u nichž je prováděna inspekce v souladu s odstavcem 1. Pokud jde o farmakovigilanční činnosti prováděné třetími stranami, místo, v němž se má inspekce provést, se může nacházet v rámci Unie i mimo ni.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci poskytnou pro inspekce prováděné na místě nebo na dálku nezbytné informace požadované příslušnými orgány nebo agenturou v souladu s čl. 79 odst. 6 nařízení (EU) 2019/6.

4. Farmakovigilanční inspekce mohou být buď běžné, nebo cílené; mohou se zaměřit na konkrétní přípravek nebo na obecný farmakovigilanční systém. Při inspekci držitelé rozhodnutí o registraci:

a) předloží doklady o tom, že mají k dispozici pracovníky, systémy a zařízení pro plnění svých farmakovigilančních povinností a že jsou kdykoliv připraveni podstoupit inspekci;

b) předloží doklady o svých smluvních ujednáních, včetně jasného popisu úloh a povinností třetích stran, jimž jsou zadány farmakovigilanční činnosti, a ustanovení pro jejich inspekci a audit;

c) prokážou, že farmakovigilanční systém je v souladu s právními předpisy nebo relevantními farmakovigilančními pokyny;

d) poskytnou informace o řízení plánu nápravných a preventivních opatření a prokážou funkčnost a provádění jakéhokoliv řízení změn.

5. Držitelé rozhodnutí o registraci mohou být příslušným orgánem nebo agenturou požádáni, aby sdělili svůj plán nápravných a preventivních opatření v souladu s čl. 9 odst. 2.

Článek 28

Vstup v platnost

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

Použije se ode dne 28. ledna 2022.

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

V Bruselu dne 2. srpna 2021.

Za Komisi
předsedkyně
Ursula VON DER LEYEN