

KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) N:o 520/2012,**annettu 19 päivänä kesäkuuta 2012,****Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 726/2004 ja Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2001/83/EY säädetyn lääketurvatoiminnan toteuttamisesta****(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta 31 päivänä maaliskuuta 2004 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 ⁽¹⁾ ja erityisesti sen 87 a artiklan,ottaa huomioon ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY ⁽²⁾ ja erityisesti sen 108 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkeviraston perustamisesta annetun asetuksen (EY) N:o 726/2004 ja pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä annetun asetuksen (EY) N:o 1394/2007 muuttamisesta ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevan lääketurvatoiminnan osalta 15 päivänä joulukuuta 2010 annetulla Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EU) N:o 1235/2010 ⁽³⁾ vahvistettiin ja järkipäristettiin unionin markkinoille saatettujen lääkkeiden turvallisuuden seuranta. Vastaavat säännökset sisällytettiin ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä annetun direktiivin 2001/83/EY muuttamisesta lääketurvatoiminnan osalta 15 päivänä joulukuuta 2010 annetulla Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2010/84/EU ⁽⁴⁾ direktiiviin 2001/83/EY.

(2) Lääketurvatoiminta kattaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden koko elinkaaren hallinnan turvallisuuden osalta.

(3) Asetuksella (EU) N:o 1235/2010 ja direktiivillä 2010/84/EU otettiin käyttöön lääketurvajärjestelmän kantatiedoston käsite. Jotta lääketurvajärjestelmän kantatiedosto vastaisi tarkoin myyntiluvan haltijan käyttämää lääketurvajärjestelmää, kantatiedoston olisi sisällettävä keskeiset tiedot ja asiakirjat kaikista lääketurvatoiminnan

osa-alueista, myös tiedot tehtävistä, jotka on annettu suoritettaviksi alihankintana. Siitä pitäisi olla hyötyä, kun myyntiluvan haltija suunnittelee ja suorittaa asianmukaisia tarkastuksia ja kun pätevyysvaatimukset täyttävä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö valvoo lääketurvatoimintaa. Samalla sen pitäisi antaa kansallisille toimivaltaisille viranomaisille mahdollisuus todentaa, että kaikki järjestelmän osa-alueet vastaavat vaatimuksia.

(4) Lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon sisältyviä tietoja olisi pidettävä yllä, jotta ne vastaavat mahdollisesti tehtyjä muutoksia ja ovat helposti kansallisten toimivaltaisten viranomaisten saatavilla ja käytettävissä tarkastuksia varten.

(5) Laatujärjestelmien olisi kuuluttava olennaisena osana lääketurvajärjestelmään. Lääketurvatoimintaa koskevalle laatujärjestelmälle asetettavien vähimmäisvaatimusten avulla on määrä varmistaa, että myyntiluvan haltijat, kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ja Euroopan lääkevirasto, jäljempänä 'virasto', perustavat riittävän ja tehokkaan laatujärjestelmän, joka mahdollistaa vaatimustenmukaisuuden tehokkaan seurannan ja kaikkien toteutettujen toimenpiteiden täsmällisen ja moitteettoman dokumentoinnin. Niiden avulla on myös tarkoitus varmistaa, että myyntiluvan haltijoilla, kansallisilla toimivaltaisilla viranomaisilla ja virastolla on käytettävissään riittävästi asiantuntevaa henkilöstöä, jolla on asianmukainen pätevyys ja koulutus.

(6) Asianmukaisesti määriteltyä laatujärjestelmää noudattamalla pitäisi saada varmuus siitä, että kaikki lääketurvatoimintatehtävät toteutetaan niin, että ne todennäköisesti johtavat lääketurvatoimintatehtävien täyttämistä koskeviin toivottuihin tuloksiin tai laatuavoitteisiin.

(7) Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston olisi perustettava laatujärjestelmäänsä kuuluvia yhteyspisteitä, joiden tehtävänä on helpottaa vuorovaikutusta kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, viraston, komission, myyntiluvan haltijoiden ja direktiivin 2001/83/EY 101 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettuja lääkkeiden vaaroja raportoivien henkilöiden välillä.

(8) Jos myyntiluvan haltijat, kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ja virasto käyttävät suoritusindikaattoreita, joiden avulla ne voivat seurata, toteutetaanko lääketurvatoimintaa moitteettomasti, niiden olisi dokumentoitava kyseiset indikaattorit.

⁽¹⁾ EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1.

⁽²⁾ EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽³⁾ EUVL L 348, 31.12.2010, s. 1.

⁽⁴⁾ EUVL L 348, 31.12.2010, s. 74.

- (9) Lääketurvatoiminta perustuu yhä enenevässä määrin suurten tietokantojen, kuten Eudravigilance-tietokannan, säännölliseen seurantaan. Eudravigilance-tietokannan odotetaan olevan lääketurvatoimintaa koskevien tietojen merkittävä lähde, mutta huomioon olisi otettava myös lääketurvatoimintatiedot, jotka ovat peräisin muista lähteistä.
- (10) Myyntiluvan haltijoiden, kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston olisi seurattava jatkuvasti Eudravigilance-tietokantaan sisältyviä tietoja, jotta voitaisiin selvittää, onko olemassa uusia riskejä tai ovatko riskit muuttuneet ja vaikuttavatko nämä riskit lääkkeen riski-hyöty-suhteeseen. Niiden olisi tapauksen mukaan valdoidava ja vahvistettava signaaleja niin, että perustana on tarkastelu, joka kattaa yksittäistapauksia koskevat turvallisuusraportit ja aktiivisten valvontajärjestelmien tai tutkimusten aggregoidut tiedot sekä kirjallisuudesta tai muista lähteistä saatavat tiedot. Siksi on tarpeen vahvistaa signaalien havaitsemista koskevat yhteiset vaatimukset, jotta on mahdollista selvittää myyntiluvan haltijoille, kansallisille toimivaltaisille viranomaisille ja virastolle kuuluvia seuranta-tehtäviä, tarkentaa signaalien validointi- ja vahvistamistapaa ja määrittää signaalien hallinnointiprosessi.
- (11) Yleisperiaatteena on, että signaalien havaitsemisessa olisi noudatettava tunnustettuja menetelmiä. Menetelmät voivat kuitenkin vaihdella kohteena olevan lääkkeen tyypin mukaan.
- (12) Kansainvälisesti sovittujen termien, muotojen ja standardien käytön pitäisi edistää lääketurvatoiminnan toteuttamiseen sovellettujen järjestelmien yhteentoimivuutta, minkä lisäksi välttyään samojen tietojen päällekkäiseltä koodaukselta. Lisäksi sen avulla pitäisi olla mahdollista helpottaa sääntelyviranomaisten välistä kansainvälisen tason tietojenvaihtoa.
- (13) Jotta epäiltyjen haittavaikutusten raportointi helpotuisi, myyntiluvan haltijan ja jäsenvaltioiden olisi ilmoitettava kyseisistä vaikutuksista ainoastaan Eudravigilance-tietokantaan. Eudravigilance-tietokannasta olisi tehtävä sellainen, että myyntiluvan haltijoiden raportointista epäillyistä haittavaikutuksista lähtee välittömästi tieto niihin jäsenvaltioihin, joiden alueella vaikutuksia on havaittu. Sen vuoksi on tarpeen vahvistaa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevan sähköisen raportoinnin yhteinen muoto, jota myyntiluvan haltijat ja jäsenvaltiot käyttävät toimitaessaan ilmoituksia Eudravigilance-tietokantaan.
- (14) Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset ovat tärkeä väline, jonka avulla on mahdollista seurata lääkkeen turvallisuutta sen jälkeen, kun lääke on saatettu unionin markkinoille, riski-hyöty-suhteen integroitu (uudelleen)arviointi mukaan luettuna. Jotta kyseisiä katsauksia olisi helpompi käsitellä ja arvioida, olisi vahvistettava yhteiset muoto- ja sisältövaatimukset.
- (15) Kaikkien uusien myyntilupahakemusten yhteydessä vaaditaan riskinhallintasuunnitelma. Riskinhallintasuunnitelmat sisältävät yksityiskohtaisen kuvauksen myyntiluvan haltijan käyttämästä riskinhallintajärjestelmästä. Jotta riskinhallintasuunnitelmia olisi helpompi laatia ja arvioida, olisi vahvistettava yhteiset muoto- ja sisältövaatimukset.
- (16) Kun toimivaltaisilla viranomaisilla on lääkkeen turvallisuutta koskevia epäilyjä, niiden olisi pystyttävä asettamaan myyntiluvan haltijoille velvoite tehdä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia. Myyntiluvan haltijan olisi esitettävä alustava tutkimussuunnitelma ennen kyseisten tutkimusten tekemistä. Lisäksi myyntiluvan haltijan olisi toimitettava asianmukaisessa vaiheessa tutkimuksen tiivistelmä ja lopullinen tutkimusraportti. On asianmukaista säätää, että tutkimussuunnitelmassa, tiivistelmässä ja lopullisessa tutkimusraportissa on noudatettava yhteistä muotoa, jotta lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tai – kun kyse on vain yhdessä tutkimusta direktiivin 2001/83/EY 22 a artiklan mukaisesti pyytäneessä jäsenvaltiossa tehtävistä tutkimuksista – toimivaltaisten viranomaisten olisi helpompi hyväksyä ja valvoa kyseisiä tutkimuksia.
- (17) Tämän asetuksen soveltaminen ei saisi rajoittaa yksilöiden suojelusta henkilötietojen käsittelyssä ja näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta 24 päivänä lokakuuta 1995 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 95/46/EY ⁽¹⁾ eikä yksilöiden suojelusta yhteisöjen toimielinten ja elinten suorittamassa henkilötietojen käsittelyssä ja näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta 18 päivänä joulukuuta 2000 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 45/2001 ⁽²⁾ soveltamista. Henkilötietojen suojaa koskeva perusoikeus olisi turvattava täysimääräisesti ja tehokkaasti kaikessa lääketurvatoiminnassa. Kansanterveyden suojeleminen on huomattavassa määrin yleisen edun mukaista, joten henkilötietojen käsittelemisen pitäisi olla perusteltua silloin, kun tunnistettavia henkilötietoja käsitellään ainoastaan, kun se on välttämätöntä ja vain kun osapuolet arvioivat kyseisen välttämättömyyden lääketurvatoiminnan kaikissa vaiheissa. Toimivaltaiset kansalliset viranomaiset ja myyntiluvan haltijat voivat tarvittaessa käyttää salanimiä eli korvata tunnistettavat henkilötiedot salanimillä.
- (18) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon mukaiset,

⁽¹⁾ EYVL L 281, 23.11.1995, s. 31.

⁽²⁾ EYVL L 8, 12.1.2001, s. 1.

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

I LUKU

Lääketurvajärjestelmän kantatiedosto

1 artikla

Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston rakenne

1. Lääketurvajärjestelmän kantatiedostossa olevien tietojen on oltava täsmällisiä ja vastattava käytössä olevaa lääketurvajärjestelmää.

2. Myyntiluvan haltija voi tarvittaessa käyttää erillisiä lääketurvajärjestelmiä eri lääkeryhmiä varten. Kukin tällainen järjestelmä on kuvattava erillisessä lääketurvajärjestelmän kantatiedostossa.

Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston on katettava kaikki lääkkeet, joille myyntiluvan haltija on saanut direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisen myyntiluvan.

2 artikla

Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston sisältö

Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston on sisällettävä vähintään kaikki seuraavat tiedot:

1) pätevyysvaatimukset täyttävää lääketurvatoiminnasta vastaavaa henkilöä koskevat seuraavat tiedot:

a) tehtävien kuvaus, joka osoittaa, että pätevyysvaatimukset täyttävällä lääketurvatoiminnasta vastaavalla henkilöllä on riittävä toimivalta lääketurvajärjestelmään nähden voidakseen edistää, pitää yllä ja parantaa lääketurvatoimintatehtävien ja -vastuiden noudattamista;

b) pätevyysvaatimukset täyttävän lääketurvatoiminnasta vastaavan henkilön ansioluettelon tiivistelmä, mukaan lukien osoitus Eudragilance-tietokantaan rekisteröitymisestä;

c) pätevyysvaatimukset täyttävän lääketurvatoiminnasta vastaavan henkilön yhteystiedot;

d) yksityiskohtaiset tiedot pätevyysvaatimukset täyttävän lääketurvatoiminnasta vastaavan henkilön poissaolojen aikana sovellettavista varajärjestelyistä;

e) lääketurvatoiminnasta vastaavan yhteyshenkilön tehtävät sekä yhteystiedot, jos tällainen henkilö on nimetty kansallisella tasolla direktiivin 2001/83/EY 104 artiklan 4 kohdan mukaisesti;

2) myyntiluvan haltijan organisaatorakenteen kuvaus, myös luettelo paikoista, joissa seuraavat lääketurvatoimintatehtävät toteutetaan: yksittäistapauksia koskevien turvallisuusraporttien keruu, arviointi, tapauksen kirjaaminen turvallisuustieto-

kantaan, määräaikaisen turvallisuuskatsauksen laadinta, signaalien havaitseminen ja arvioiminen, riskinhallintasuunnitelman hallinnointi, myyntiluvan myöntämistä edeltävien ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisten tutkimusten hallinnointi sekä myyntiluvan ehtoihin tehtävien turvallisuusmuutosten hallinnointi;

3) kuvaus turvallisuustietojen vastaanottamiseen, käsittelyyn, kirjaamiseen ja ilmoittamiseen käytettyjen it-järjestelmien ja -tietokantojen sijainnista ja toiminnoista ja kyseisiä järjestelmiä ja tietokantoja koskevasta operatiivisesta vastuusta sekä arviointi niiden soveltuvuudesta käyttötarkoitukseensa;

4) kuvaus tietojen käsittelystä ja kirjaamisesta sekä prosessista, jota käytetään kunkin seuraavan lääketurvatoimintatehtävän osalta:

a) lääkkeen (lääkkeiden) riski-hyötysuhteen jatkuva seuranta, seurantatulos sekä tarpeellisten toimenpiteiden toteuttamista koskeva päätöksenteko;

b) riskinhallintajärjestelmien toiminta ja riskinminimointitoimenpiteistä saatujen tulosten seuranta;

c) yksittäistapauksia koskevien turvallisuusraporttien keruu, arviointi ja ilmoittaminen;

d) määräaikaisten turvallisuuskatsausten laatiminen ja toimittaminen;

e) menettelyt turvallisuusepäilyjen ja valmisteyhteenvedon ja pakkauselostetta koskevien turvallisuusmuutosten ilmoittamiseksi terveydenhuollon ammattihenkilöille ja väestölle;

5) kuvaus lääketurvatoimintaa koskevasta laatuajrjestelmästä, kaikki seuraavat tiedot mukaan luettuina:

a) 10 artiklassa tarkoitettua henkilöresurssien hallintaa käsittelevä kuvaus, joka sisältää seuraavat tiedot: lääketurvatoiminnan toteuttamiseen tarkoitetun organisaatorakenteen kuvaus sekä viittaus henkilöstön pätevyyttä koskevien asiakirjojen sijaintiin; lyhyt kuvaus koulutusperiaatteista, koulutusasiakirjojen sijaintia koskevat tiedot mukaan luettuina; kriittisiä prosesseja koskevat ohjeet;

b) kuvaus 12 artiklassa tarkoitettua asiakirjahallintojärjestelmästä, lääketurvatoiminnassa käytettyjen asiakirjojen sijainti mukaan luettuna;

c) kuvaus järjestelmästä, jolla seurataan lääketurvajärjestelmän toimivuutta ja varmistetaan 11 artiklan vaatimusten noudattaminen;

6) soveltuviissa tapauksissa kuvaus toiminnoista ja/tai palveluista, jotka myyntiluvan haltija on 6 artiklan 1 kohdan mukaisesti antanut suoritettaviksi alihankintana.

3 artikla

Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston liitteen sisältö

Lääketurvajärjestelmän kantatiedostolla on oltava liite, joka sisältää seuraavat asiakirjat:

- 1) luettelo lääketurvajärjestelmän kantatiedoston kattamista lääkkeistä, myös lääkkeen nimi, lääkkeen vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) kansainvälinen yleisnimi (INN-nimi) sekä jäsenvaltiot, joissa lupa on voimassa;
- 2) luettelo 11 artiklan 1 kohdan noudattamiseksi laadituista kirjallisista toimintatavoista ja menettelyistä;
- 3) 6 artiklan 2 kohdassa tarkoitettu luettelo alihankintasopimuksista;
- 4) luettelo tehtävistä, jotka pätevyysvaatimukset täyttävä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö on siirtänyt;
- 5) luettelo kaikista suunnitelluista ja suoritetuista tarkastuksista;
- 6) soveltuviissa tapauksissa luettelo 9 artiklassa tarkoitetuista suoritusindikaattoreista;
- 7) soveltuviissa tapauksissa luettelo muista saman myyntiluvan haltijan pitämistä lääketurvajärjestelmän kantatiedoista;
- 8) 5 artiklan 4 kohdassa tarkoitetut tiedot sisältävä päiväkirja.

4 artikla

Ylläpito

1. Myyntiluvan haltijan on pidettävä lääketurvajärjestelmän kantatiedosto ajan tasalla ja tarvittaessa tarkistettava sitä saatujen kokemusten, teknisen ja tieteellisen kehityksen sekä direktiiviin 2001/83/EY ja asetukseen (EY) N:o 726/2004 tehtyjen muutosten huomioon ottamiseksi.
2. Lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon ja sen liitteeseen on sovellettava versionhallintaa, ja niissä on ilmoitettava päivä, jona myyntiluvan haltija on niitä viimeksi päivittänyt.
3. Kaikki poikkeamat lääketurvatoimintamenettelyistä, niiden vaikutukset ja niiden hallinta on dokumentoitava lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon, kunnes tapaukset on selvitetty.
4. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava viipymättä virastolle kaikista lääketurvajärjestelmän kantatiedoston sijaintipaikan muutoksista tai pätevyysvaatimukset täyttävän lääketurvatoiminnasta vastaavan henkilön yhteystietoja ja nimeä koskevista muutoksista, sanotun kuitenkaan rajoittamatta ihmisille ja eläimille

tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen muutosten tutkimisesta 24 päivänä marraskuuta 2008 annetussa komission asetuksessa (EY) N:o 1234/2008 ⁽¹⁾ asetettujen vaatimusten soveltamista. Virasto päivittää asetuksen (EY) N:o 726/2004 24 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua Eudragigilance-tietokantaa ja tarvittaessa myös asetuksen (EY) N:o 726/2004 26 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua Euroopan lääkkeitä käsittelevää www-portaalia.

5 artikla

Lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon sisältyvien asiakirjojen muoto

1. Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston asiakirjojen on oltava täydellisiä ja luettavia. Tarvittaessa tiedot voidaan esittää kaavioiden tai vuokaavioiden muodossa. Kaikki asiakirjat on luetteloitava ja arkistoitava niin, että niiden haku on täsmällistä ja nopeaa koko säilytysajan.
2. Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston tiedot ja asiakirjat voidaan esittää moduuleina lääketurvatoiminnan hyvistä toimintatavoista annetuissa ohjeissa yksityiskohtaisesti kuvatun järjestelmän mukaisesti.
3. Lääketurvajärjestelmän kantatiedosto voidaan tallentaa sähköisessä muodossa edellyttäen, että tallennusväline pysyy luettavissa ja että tarkastuksia ja tutkimuksia varten voidaan asettaa saataville selkeä tuloste.
4. Myyntiluvan haltijan on kirjattava 3 artiklan 8 kohdassa tarkoitettuun päiväkirjaan kaikki lääketurvajärjestelmän kantatiedoston sisältöä koskevat muutokset, jotka on tehty viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana, lukuun ottamatta 2 artiklan 1 kohdan b–e alakohdassa ja 3 artiklassa tarkoitettuja tietoja. Myyntiluvan haltijan on merkittävä päiväkirjaan muutoksen päivämäärä, muutoksesta vastaava henkilö sekä tarvittaessa muutoksen syy.

6 artikla

Alihankinta

1. Myyntiluvan haltija voi antaa tiettyjä lääketurvajärjestelmän toimia alihankintana kolmansien osapuolten suoritettaviksi. Sillä on kuitenkin täysi vastuu lääketurvajärjestelmän kantatiedoston täydellisyydestä ja oikeellisuudesta.
2. Myyntiluvan haltijan on laadittava sen ja 1 kohdassa tarkoitettujen kolmansien osapuolten välisistä olemassa olevista alihankintasopimuksista luettelo, jossa määritetään kyseiset lääkkeet ja alueet.

7 artikla

Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston saatavuus ja sijainti

1. Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston on sijaittava joko sellaisessa unionin alueella olevassa paikassa, jossa myyntiluvan

⁽¹⁾ EUVL L 334, 24.11.2008, s. 7.

haltijan pääasiallinen lääketurvatoiminta toteutetaan, tai sellaisessa unionin alueella olevassa paikassa, jossa pätevyysvaatimukset täyttävä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö toimii.

2. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että pätevyysvaatimukset täyttävällä lääketurvatoiminnasta vastaavalla henkilöllä on jatkuva pääsy lääketurvajärjestelmän kantatiedostoon.

3. Lääketurvajärjestelmän kantatiedoston on oltava jatkuvasti ja välittömästi saatavilla tarkastusta varten paikassa, jossa se sijaitsee.

Jos lääketurvajärjestelmän kantatiedosto on tallennettu sähköisessä muodossa 5 artiklan 3 kohdan mukaisesti, tätä artiklaa sovellettaessa riittää, että sähköisessä muodossa säilytetyt tiedot ovat suoraan saatavilla paikassa, jossa lääketurvajärjestelmän kantatiedosto sijaitsee.

4. Sovellettaessa direktiivin 2001/83/EY 23 artiklan 4 kohtaa kansallinen toimivaltainen viranomainen voi rajoittaa pyyntönsä tiettyihin lääketurvajärjestelmän kantatiedoston osiin tai moduuleihin, ja myyntiluvan haltijan on vastattava kustannuksista, jotka aiheutuvat lääketurvajärjestelmän kantatiedoston kopion toimittamisesta.

5. Kansallinen toimivaltainen viranomainen ja virasto voivat pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan säännöllisin väliajoin kopion 3 artiklan 8 kohdassa tarkoitetusta päiväkirjasta.

II LUKU

Lääketurvatoimintaa koskeville laatujärjestelmille asetettavat vähimmäisvaatimukset

1 jakso

Yleiset säännökset

8 artikla

Laatujärjestelmä

1. Myyntiluvan haltijoiden, kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on perustettava laatujärjestelmä, joka on riittävä ja tehokas niiden lääketurvatoiminnan toteuttamista varten, ja käytettävä kyseistä järjestelmää.

2. Laatujärjestelmän on katettava organisaatorakenne, vastuut, menettelyt, prosessit ja voimavarat, asianmukainen voimavarojen hallinnointi, velvoitteiden noudattamisen varmistaminen ja asiakirjahallinto.

3. Laatujärjestelmän on perustuttava kaikkiin seuraaviin toimintoihin:

- a) laadunsuunnittelu: rakenteiden perustaminen ja integroitujen ja johdonmukaisten prosessien suunnittelu;
- b) laatuvaatimusten noudattaminen: tehtävien suorittaminen ja velvoitteiden täyttäminen laatuvaatimusten mukaisesti;
- c) laadunvalvonta ja -varmistus: sen seuranta ja arviointi, miten tehokkaasti rakenteet ja prosessit on perustettu ja miten tehokkaasti prosessit toteutetaan;

d) laadun parantaminen: rakenteiden ja prosessien korjaaminen ja parantaminen tarpeen mukaan.

4. Kaikki laatujärjestelmää varten valitut tekijät, vaatimukset ja säännökset on esitettävä järjestelmällisesti ja selvästi kirjallisina toimintatapoina ja menettelyinä, kuten laatusuunnitelmina, laatukäsikirjoina ja laatutallenteina.

5. Kaikilta niiltä henkilöiltä, jotka osallistuvat kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston lääketurvatoimintaa varten perustamien laatujärjestelmien menettelyihin ja prosesseihin, edellytetään, että he ovat vastuussa kyseisten laatujärjestelmien moitteettomasta toiminnasta ja varmistavat järjestelmällisen lähestymistavan soveltamisen laatuksien myyntiin sekä laatujärjestelmän toteuttamiseen ja ylläpitämiseen.

9 artikla

Suoritusindikaattorit

1. Myyntiluvan haltija, kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ja virasto voivat käyttää suoritusindikaattoreita, joiden avulla ne voivat jatkuvasti seurata, toteutetaanko lääketurvatoimintaa moitteettomasti.

2. Virasto voi julkaista luettelon suoritusindikaattoreista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteella.

2 jakso

Myyntiluvan haltijoiden lääketurvatoimintaa koskeville laatujärjestelmille asetettavat vähimmäisvaatimukset

10 artikla

Henkilöresurssien hallinta

1. Myyntiluvan haltijalla on oltava lääketurvatoimintaa varten käytettävissään riittävästi asiantuntevaa henkilöstöä, jolla on asianmukainen pätevyys ja koulutus.

Ensimmäistä alakohtaa sovellettaessa myyntiluvan haltijan on varmistettava, että pätevyysvaatimukset täyttävällä lääketurvatoiminnasta vastaavalla henkilöllä on riittävä teoreettinen ja käytännön tietämys lääketurvatoiminnasta. Jos pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö ei ole suorittanut ammattipätevyyden tunnustamisesta 7 päivänä syyskuuta 2005 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2005/36/EY ⁽¹⁾ 24 artiklan mukaista lääkärin peruskoulutusta, myyntiluvan haltijan on varmistettava, että pätevyysvaatimukset täyttävää lääketurvatoiminnasta vastaavaa henkilöä avustaa lääkärin koulutuksen saanut henkilö. Kyseinen avustaminen on dokumentoitava asianmukaisesti.

2. Johto- ja valvontatehtävissä toimivan henkilöstön, myös pätevyysvaatimukset täyttävän lääketurvatoiminnasta vastaavan henkilön, tehtävät on määriteltävä toimenkuvauksissa. Kyseisen

⁽¹⁾ EUVL L 255, 30.9.2005, s. 22.

henkilöstön hierarkkiset suhteet on määriteltävä organisaatio-kaaviossa. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että pätevyysvaatimukset täyttävällä lääketurvatoiminnasta vastaavalla henkilöllä on riittävä toimivalta vaikuttaa laatujärjestelmän suorituskykyyn ja myyntiluvan haltijan lääketurvatoimintaan.

3. Kaikkien lääketurvatoimintaan osallistuvan henkilöstön jäsenen on saatava perus- ja jatkokoulutusta tehtäviinsä ja velvollisuuksiinsa. Myyntiluvan haltijan on säilytettävä koulutussuunnitelmia ja tiedostoja, jotka koskevat henkilöstön pätevyyden dokumentointia, ylläpitoa ja kehittämistä, ja asetettava kyseiset suunnitelmat ja tiedostot saataville tarkastuksia ja tutkimuksia varten.

4. Myyntiluvan haltijan on annettava asianmukaiset menettelyohjeet hätätilanteiden varalta, mukaan lukien toiminnan jatkuvuutta koskevat ohjeet.

11 artikla

Velvoitteiden noudattamisen varmistaminen

1. Käytössä on oltava erityisiä laatujärjestelmän menettelyjä ja prosesseja, jotta voidaan varmistaa seuraavat:

- a) lääketurvatoimintatietojen jatkuva seuranta, riskien minimointia ja ehkäisemistä koskevien vaihtoehtojen tarkastelu sekä sen varmistaminen, että myyntiluvan haltija on toteuttanut asianmukaisia toimenpiteitä;
- b) myyntiluvan haltijan suorittama tieteellinen arviointi, joka kattaa kaikki direktiivin 2001/83/EY 101 artiklan 1 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitetut lääkkeiden vaaroja koskevat tiedot;
- c) vakavia ja muita kuin vakavia haittavaikutuksia koskevien täsmällisten ja todennettavissa olevien tietojen toimittaminen Eudravigilance-tietokantaan direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 3 kohdan ensimmäisessä ja toisessa alakohdassa säädettyjen määräaikojen mukaisesti;
- d) lääkkeiden vaaroja käsittelevien toimitettujen tietojen laatu, oikeellisuus ja täydellisyys, mukaan lukien menettelyt, joiden tarkoituksena on välttää päällekkäiset toimitukset ja validoida signaalit 21 artiklan 2 kohdan mukaisesti;
- e) myyntiluvan haltijan tehokas viestintä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston kanssa, myös aiheista, jotka koskevat uusia riskejä tai muuttuneita riskejä, lääketurvajärjestelmän kantatiedostoa, riskinhallintajärjestelmiä, riskinminimointitoimenpiteitä, määräaikaista turvallisuuskatsauksia, korjaavia ja ehkäiseviä toimia ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia;
- f) myyntiluvan haltijan suorittamat tuotetietojen päivitykset, jotka perustuvat tieteelliseen tietämykseen, Euroopan lääkkeitä käsittelevän www-portaalin kautta julkaistut arvioinnit ja suositukset mukaan luettuina, ja myyntiluvan haltijan suorittamaan Euroopan lääkkeitä käsittelevässä www-portaalissa julkaistujen tietojen jatkuvaan seurantaan;

g) myyntiluvan haltijan suorittama merkittävien turvallisuustietojen asianmukainen välittäminen terveydenhuollon ammattihenkilöille ja potilaille.

2. Jos myyntiluvan haltija on antanut joitakin lääketurvatoimintaansa kuuluvia tehtäviä suoritettaviksi alihankintana, sen vastuulla on varmistaa, että kyseisiin tehtäviin sovelletaan tehokasta laatujärjestelmää.

12 artikla

Asiakirjahallinto ja tietojen säilyttäminen

1. Myyntiluvan haltijoiden on kirjattava kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot ja varmistettava, että tiedot käsitellään ja säilytetään siten, että mahdollistetaan niiden täsmällinen raportointi, tulkinta ja tarkastaminen.

Myyntiluvan haltijoiden on otettava käyttöön kaikkien lääketurvatoiminnassa käytettyjen asiakirjojen hallintojärjestelmä, jolla varmistetaan kyseisten asiakirjojen löydettävyyttä sekä sen jäljittäminen, millaisin toimenpitein turvallisuusepäilyjä on tutkittu, millaisin määräajoin kyseiset tutkimukset on suoritettu ja mitä päätöksiä turvallisuusepäilyistä on tehty, päätösten päivämäärä ja päätöksentekoprosessi mukaan luettuina.

Myyntiluvan haltijoiden on otettava käyttöön mekanismeja, joilla mahdollistetaan haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten jäljitettävyyttä ja seuranta.

2. Myyntiluvan haltijoiden on huolehdittava, että 2 artiklassa tarkoitetut tiedot säilytetään vähintään viiden vuoden ajan siitä, kun myyntiluvan haltija on virallisesti lakkauttanut lääketurvajärjestelmän kantatiedostossa kuvattua järjestelmän.

Luvan saaneita yksittäisiä lääkkeitä koskevia lääketurvatoimintatietoja ja -asiakirjoja on säilytettävä niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa ja vähintään kymmenen vuoden ajan luvan päättymisestä. Asiakirjoja on kuitenkin säilytettävä pidempään, jos sitä vaaditaan unionin tai kansallisessa lainsäädännössä.

13 artikla

Tarkastukset

1. Säännöllisin väliajoin on suoritettava riskianalyysiin perustuvia laatujärjestelmän tarkastuksia järjestelmän tehokkuuden määrittämiseksi ja sen varmistamiseksi, että laatujärjestelmä vastaa 8, 10, 11 ja 12 artiklassa määritettyjä laatujärjestelmävaatimuksia. Kyseisiä tarkastuksia suorittavat henkilöt eivät saa olla suoraan osallisina tarkastettaviin kysymyksiin tai prosesseihin eivätkä vastuussa niistä.

2. Tarvittaessa on tehtävä korjauksia, mukaan lukien puutteita koskevat seurantatarkastukset. Kunkin tarkastuksen ja seurantatarkastuksen tuloksista on laadittava raportti. Tarkastusraportti on lähetettävä tarkastetuista kysymyksistä vastaavalle johdolle. Laatujärjestelmää koskevien tarkastusten ja seurantatarkastusten päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava direktiivin 2001/83/EY 104 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan mukaisesti.

3 j a k s o

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston lääketurvatoimintaa koskeville laatujärjestelmille asetettavat vähimmäisvaatimukset

14 artikla

Henkilöresurssien hallinta

1. Kansallisilla toimivaltaisilla viranomaisilla ja virastolla on oltava lääketurvatoimintaa varten käytettävissään riittävästi asiantuntevaa henkilöstöä, jolla on asianmukainen pätevyys ja koulutus.

Organisaatorakenteiden sekä tehtävien ja vastuualueiden jaon on oltava selkeitä ja tarvittavissa määrin saatavilla. On perustettava yhteyspisteitä.

2. Kaikkien lääketurvatoimintaan osallistuvan henkilöstön jäsenten on saatava perus- ja jatkokoulutusta. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on säilytettävä koulutussuunnitelmia ja tiedostoja, jotka koskevat henkilöstön pätevyyden dokumentointia, ylläpitoa ja kehittämistä, ja asetettava kyseiset suunnitelmat ja tiedostot saataville tarkastuksia varten.

3. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on annettava henkilöstölleen asianmukaiset menettelyohjeet hätätilanteiden varalta, mukaan lukien toiminnan jatkuvuutta koskevat ohjeet.

15 artikla

Velvoitteiden noudattamisen varmistaminen

1. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on otettava käyttöön erityisiä menettelyjä ja prosesseja kaikkien seuraavien tavoitteiden saavuttamiseksi:

- a) varmistetaan toimitettujen lääketurvatoimintatietojen laadun, myös täydellisyyden, arviointi;
- b) huolehditaan lääketurvatoimintatietojen arvioinnista ja käsittelystä direktiivissä 2001/83/EY ja asetuksessa (EY) N:o 726/2004 säädettyjen määräaikojen rajoissa;
- c) varmistetaan riippumattomuus lääketurvatoimintatehtävien suorittamisessa;
- d) varmistetaan tehokas viestintä kansallisten toimivaltaisten viranomaisten välillä, kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston välillä sekä potilaiden, terveydenhuollon ammattihenkilöiden, myyntiluvan haltijoiden ja väestön kanssa;
- e) varmistetaan, että kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ja virasto ilmoittavat toisilleen sekä komissiolle aikomuksestaan antaa direktiivin 2001/83/EY 106 a artiklan mukaisesti tiedonantoja, jotka koskevat useissa jäsenvaltioissa luvan saaneen lääkkeen tai sellaisen lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen turvallisuutta;
- f) suoritetaan tarkastuksia, myös ennen luvan myöntämistä.

2. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on otettava 1 kohdassa tarkoitettujen menettelyjen lisäksi käyttöön menettelyjä, joiden avulla kerätään ja kirjataan kaikki niiden alueella ilmenevät epäillyt haittavaikutukset.

3. Virasto ottaa käyttöön menettelyjä lääketieteellisen kirjallisuuden seurantaan varten asetuksen (EY) N:o 726/2004 27 artiklan mukaisesti.

16 artikla

Asiakirjahallinto ja tietojen säilyttäminen

1. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on kirjattava kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot ja varmistettava, että tiedot käsitellään ja säilytetään siten, että mahdollistetaan niiden täsmällinen raportointi, tulkinta ja tarkastaminen.

Niiden on otettava käyttöön kaikkien lääketurvatoiminnassa käytettyjen asiakirjojen hallintojärjestelmä, jolla varmistetaan kyseisten asiakirjojen löydettävyyden sekä sen jäljittäminen, millaisin toimenpitein turvallisuusepäilyjä on tutkittu, millaisin määräjain kyseiset tutkimukset on suoritettu ja mitä päätöksiä turvallisuusepäilyistä on tehty, päätösten päivämäärä ja päätöksentekoprosessi mukaan luettuina.

2. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on huolehdittava, että lääketurvajärjestelmää kuvaavat keskeiset asiakirjat säilytetään vähintään viiden vuoden ajan siitä, kun järjestelmä on virallisesti lakkautettu.

Luvan saaneita yksittäisiä lääkkeitä koskevia lääketurvatoimintatietoja ja -asiakirjoja on säilytettävä niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa ja vähintään kymmenen vuoden ajan luvan päättymisestä. Asiakirjoja on kuitenkin säilytettävä pidempään, jos sitä vaaditaan unionin tai kansallisessa lainsäädännössä.

17 artikla

Tarkastukset

1. Säännöllisin väliajoin on suoritettava yhteisten menetelmien mukaisesti riskianalyysiin perustuvia laatujärjestelmän tarkastuksia järjestelmän tehokkuuden varmistamiseksi ja sen todentamiseksi, että laatujärjestelmä vastaa 8, 14, 15 ja 16 artiklassa määritettyjä vaatimuksia.

2. Tarvittaessa on tehtävä korjauksia, mukaan lukien puutteita koskevat seurantatarkastukset. Tarkastusraportti on lähetettävä tarkastetuista kysymyksistä vastaavalle johdolle. Tarkastusten ja seurantatarkastusten päivämäärät ja tulokset on dokumentoitava.

III LUKU

Eudravigilance-tietokannan tietojen seurantaan koskevat vähimmäisvaatimukset

18 artikla

Yleiset vaatimukset

1. Viraston ja kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on tehtävä yhteistyötä Eudravigilance-tietokannassa saatavilla olevien tietojen seurannassa.

2. Myyntiluvan haltijoiden on seurattava Eudravigilance-tietokannassa saatavilla olevia tietoja siltä osin kuin niillä on pääsy kyseiseen tietokantaan.

3. Myyntiluvan haltijoiden, kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on varmistettava Eudravigilance-tietokannan jatkuva seuranta tiheydellä, joka on oikeassa suhteessa tunnistettuun riskiin, potentiaalisiin riskeihin sekä lisätietojen tarpeeseen nähden.

4. Kunkin jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset vastaavat niiden alueelta peräisin olevien tietojen seurannasta.

19 artikla

Muuttuneiden riskien ja uusien riskien tunnistaminen

1. Uusien riskien tai muuttuneiden riskien tunnistamisen on perustuttava lääkettä tai vaikuttavaa ainetta koskevien signaalien havaitsemiseen ja arvioimiseen.

Tätä lukua sovellettaessa 'signaalilla' tarkoitetaan yhdestä tai useammasta lähteestä peräisin olevaa informaatiota, huomiot ja kokeilut mukaan luettuina, joka viittaa uuteen mahdolliseen syy-yhteyteen, tai toimenpiteen ja tapahtuman tai useamman asiaan liittyvän tapahtuman välisen tunnetun yhteyden uutta – joko haitallista tai hyödyllistä – näkökohtaa, jonka katsotaan riittävällä todennäköisyydellä antavan aiheen tarkistamiseen.

Eudravigilance-tietokannan tietojen seurannassa on otettava huomioon ainoastaan haittavaikutuksiin liittyvät signaalit.

2. Signaalin havaitsemisen on perustuttava monialaiseen toimintamalliin. Eudravigilance-tietokannan puitteissa tapahtuvaa tietojen havaitsemista on tarvittaessa täydennettävä tilastollisin analyysin. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa kuultuaan virasto voi julkaista luettelon lääketieteellisistä tapahtumista, jotka on otettava huomioon signaalien havaitsemisen yhteydessä.

20 artikla

Signaalin todistusarvon määrittämisessä käytettävät menetelmät

1. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, myyntiluvan haltijoiden ja viraston on määritettävä signaalin todistusarvo käyttämällä tunnustettuja menetelmiä ottaen huomioon kliininen merkitys, yhteyden määrällinen vahvuus, tietojen johdonmukaisuus, altistumisen ja vasteen välinen suhde, biologinen uskottavuus, tutkimustulokset, mahdolliset vastaavuudet sekä tietojen luonne ja laatu.

2. Signaalien priorisoinnissa voidaan ottaa huomioon erityyppisiä tekijöitä, etenkin yhteyden tai lääkkeen uutuus, yhteyden vahvuuteen liittyvät tekijät, kyseisen haittavaikutuksen vakavuuteen liittyvät tekijät sekä Eudravigilance-tietokantaan tehtyjen ilmoitusten asiakirja-aineistoon liittyvät tekijät.

3. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean on arvioitava käytettyjä menetelmiä säännöllisesti ja julkaistava tarvittaessa suosituksia.

21 artikla

Signaalien hallinnointi

1. Signaalien hallinnointi käsittää seuraavat toimet: signaalien havaitseminen, signaalien validointi, signaalien vahvistus, signaalien analysointi ja priorisointi, signaalien arviointi ja toimintasuositukset.

Tätä artiklaa sovellettaessa 'signaalien validoinnilla' tarkoitetaan prosessia, jossa arvioidaan havaittua signaalia tukevat tiedot sen varmistamiseksi, että käytettävissä oleva aineisto sisältää riittävästi näyttöä uudesta mahdollisesta syy-yhteydestä tai tunnetun yhteyden uudesta näkökohdasta ja antaa näin ollen aiheen arvioida signaalia tarkemmin.

2. Jos myyntiluvan haltija havaitsee Eudravigilance-tietokantaa seurattaessaan uuden signaalin, sen on validoitava signaali ja ilmoitettava siitä viipymättä virastolle ja kansallisille toimivaltaisille viranomaisille.

3. Jos validoidun signaalin lisäarviointia pidetään tarpeellisena, signaali on vahvistettava mahdollisimman pian ja enintään 30 päivän kuluessa sen vastaanottamisesta seuraavasti:

- a) jos signaali koskee direktiivin 2001/83/EY mukaisesti luvan saanutta lääkettä, signaalin vahvistaminen kuuluu sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa lääke on saatettu markkinoille, tai 22 artiklan 1 kohdan mukaisesti johtavaksi jäsenvaltioksi tai avustavaksi jäsenvaltioksi nimetyn jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle;
- b) jos signaali koskee asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti luvan saanutta lääkettä, signaalin vahvistaa virasto yhteistyössä jäsenvaltioiden kanssa.

Kansalliset toimivaltaiset viranomaiset ja virasto voivat validoida signaalia arvioidessaan ottaa huomioon muita lääkkeestä saatavilla olevia tietoja.

Jos signaalin validointia ei vahvisteta, on kiinnitettävä erityistä huomiota lääkettä koskeviin vahvistamattomiin signaaleihin, jos kyseisten signaalien jälkeen ilmenee samaa lääkettä koskevia uusia signaaleja.

4. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on validoitava ja vahvistettava kaikki sellaiset signaalit, jotka ne ovat havainneet Eudravigilance-tietokannan jatkuvan seurannan aikana, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 2 ja 3 kohdan soveltamista.

5. Kaikki vahvistetut signaalit on kirjattava viraston hallinnoimaan jäljitysjärjestelmään ja toimitettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle direktiivin 2001/83/EY 107 h artiklan 2 kohdan ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 28 a artiklan 2 kohdan mukaista signaalien alustavaa arviointia ja priorisointia varten.

6. Virasto ilmoittaa kyseiselle myyntiluvan haltijalle (kyseisille myyntiluvan haltijoille) viipymättä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean päätelmistä vahvistettujen signaalien arvioinnin osalta.

22 artikla

Signaalien hallinnointia koskeva työnjako

1. Kun kyseessä ovat direktiivin 2001/83/EY mukaisesti useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa luvan saaneet lääkkeet tai moniin lääkkeisiin sisältyvät vaikuttavat aineet, joiden tapauksessa ainakin yksi myyntilupa on myönnetty direktiivin 2001/83/EY mukaisesti, jäsenvaltiot voivat sopia direktiivin 2001/83/EY 27 artiklassa säädetystä koordinoitiryhmässä, että nimetään johtava jäsenvaltio ja tarvittaessa avustava jäsenvaltio. Kaikkia tällaisia nimeämisiä on tarkasteltava uudelleen vähintään joka neljäs vuosi.

Johtavan jäsenvaltion on seurattava Eudravigilance-tietokantaa sekä validoitava ja vahvistettava signaaleja 21 artiklan 3 ja 4 kohdan mukaisesti muiden jäsenvaltioiden puolesta. Avustavaksi jäsenvaltioksi nimetyn jäsenvaltion on avustettava johtavaa jäsenvaltiota tämän tehtävien hoitamisessa.

2. Nimetessään johtavan jäsenvaltion ja tapauksen mukaan myös avustavan jäsenvaltion koordinoitiryhmä voi ottaa huomioon, toimiiko jokin jäsenvaltio viitejäsenvaltiona direktiivin 2001/83/EY 28 artiklan 1 kohdan mukaisesti tai raporttoijana määräämisten turvallisuuskatsausten arvioinnissa kyseisen direktiivin 107 e artiklan mukaisesti.

3. Virasto julkaisee Euroopan lääkkeitä käsittelevässä www-portaalissa luettelon, josta käyvät ilmi tämän artiklan mukaisen työnjaon piiriin kuuluvat vaikuttavat aineet sekä niitä koskevaa Eudravigilance-tietokannan seurantaan varten nimetty johtava jäsenvaltio ja avustava jäsenvaltio.

4. Kaikki jäsenvaltiot ovat vastuussa Eudravigilance-tietokantaan sisältyvien tietojen seurannasta direktiivin 2001/83/EY 107 h artiklan 1 kohdan c alakohdan ja 107 h artiklan 3 kohdan mukaisesti, sanotun kuitenkin rajoittamatta 1 kohdan soveltamista.

5. Kun kyseessä ovat asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti myyntiluvan saaneet lääkkeet, virastoa avustaa Eudravigilance-tietokannan tietojen seurannassa esittelijä, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea nimeää asetuksen (EY) N:o 726/2004 62 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

23 artikla

Signaalien havaitsemisen tukeminen

Virasto tukee Eudravigilance-tietokannan seurantaan antamalla kansallisille toimivaltaisille viranomaisille mahdollisuuden tutustua seuraaviin tietoihin:

a) tulosteet ja tilastoraportit, joiden avulla on mahdollista arvioida kaikkia haittavaikutuksia, jotka on tietyn vaikuttavan aineen tai lääkkeen osalta ilmoitettu Eudravigilance-tietokantaan;

b) yksittäistapauksia koskevien turvallisuusraporttien tai tapaus-sarjojen arviointia tukevat räätälöidyt selvitykset;

c) räätälöity tietojen ryhmitys ja ositus, joiden avulla on mahdollista tunnistaa sellaiset potilasryhmät, joilla on suurempi haittavaikutusten esiintymisriski tai vakavampien haittavaikutusten riski;

d) tilastolliset signaalien havaitsemismenetelmät.

Virasto tukee asianmukaisella tavalla myös myyntiluvan haltijoiden suorittamaa Eudravigilance-tietokannan seurantaan.

24 artikla

Signaalien havaitsemista koskeva kirjausketju

1. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten ja viraston on säilytettävä kirjausketju Eudravigilance-tietokannassa suorittamista signaalien havaitsemistoimista sekä asiaankuuluvista selvityksistä ja niiden tuloksista.

2. Kirjausketjun on mahdollistettava sen jäljittäminen, miten signaalit on havaittu ja miten validoidut ja vahvistetut signaalit on arvioitu.

IV LUKU

Termien, muotojen ja standardien käyttö

25 artikla

Kansainvälisesti sovittujen termien käyttö

1. Jäsenvaltioiden, myyntiluvan haltijoiden ja viraston on sovellettava seuraavaa terminologiaa lääketurvatoimintaa ja lääkkeitä koskevien tietojen luokitteluun, hakuun, esittämiseen, riski-hyötysuhteen arviointiin, sähköiseen vaihtamiseen ja ilmoittamiseen:

a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), jonka International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) on kehittänyt, monialainen ohjeisto M1;

b) Euroopan farmakopeakomission julkaisemat Standard Terms -luettelot;

c) termit, jotka on vahvistettu EN ISO 11615:2012 -standardissa Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information" (ISO/FDIS 11615:2012);

d) termit, jotka on vahvistettu EN ISO 11616:2012 -standardissa Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information" (ISO/FDIS 11616:2012);

- e) termit, jotka on vahvistettu EN ISO 11238:2012 -standardissa Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on substances" (ISO/FDIS 11238:2012);
- f) termit, jotka on vahvistettu EN ISO 11239:2012 -standardissa Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation and routes of administration" (ISO/FDIS 11239:2012);
- g) termit, jotka on vahvistettu EN ISO 11240:2012 -standardissa Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP), "Data elements and structures for unique identification and exchange of units of measurement" (ISO/FDIS 11240:2012).
2. Jäsenvaltioiden, kansallisten toimivaltaisten viranomaisten tai myyntiluvan haltijoiden on tarvittaessa pyydettävä, että International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Euroopan farmakopeakomissio, Euroopan standardointikomitea tai Kansainvälinen standardisointijärjestö täydentävät 1 kohdassa tarkoitettua terminologiaa uudella termillä. Tällöin niiden on ilmoitettava asiasta virastolle.
3. Jäsenvaltioiden, myyntiluvan haltijoiden ja viraston on seurattava 1 kohdassa tarkoitetun terminologian käyttöä joko järjestelmällisesti tai suorittamalla säännöllisiä satunnaisotantaan perustuvia arviointoja.

26 artikla

Kansainvälisesti sovittujen muotojen ja standardien käyttö

1. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, myyntiluvan haltijoiden ja viraston on sovellettava seuraavia muotoja ja standardeja lääketurvatoimintaa ja lääkkeitä koskevien tietojen kuvaamiseen, hakuun, esittämiseen, riski-hyötysuhteen arviointiin, sähköiseen vaihtamiseen ja ilmoittamiseen:
- a) laajennettu Eudravigilance-tietokannan lääkeraporttiviesti (Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message, XEVPRM), joka on kaikkia unionissa myyntiluvan saaneita ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevien tietojen sähköiseen toimittamiseen käytettävä esitysmuoto asetuksen (EY) N:o 726/2004 57 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan mukaisesti, sellaisena kuin virasto on kyseisen esitysmuodon julkistanut;
- b) ICH E2B(R2) "Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports";
- c) ICH M2 -standardi "Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification".
2. Edellä olevaa 1 kohtaa sovellettaessa kansalliset toimivaltaiset viranomaiset, myyntiluvan haltijat ja virasto voivat soveltaa myös seuraavia muotoja ja standardeja:
- a) EN ISO 27953-2:2011 Health Informatics, Individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance – Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR (ISO 27953-2:2011);
- b) EN ISO 11615:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information" (ISO/FDIS 11615:2012);
- c) EN ISO 11616:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information" (ISO/FDIS 11616:2012);
- d) EN ISO 11238:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on substances" (ISO/FDIS 11238:2012);
- e) EN ISO 11239:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, "Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation and routes of administration" (ISO/FDIS 11239:2012);
- f) EN ISO 11240:2012, Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP) standard, "Data elements and structures for unique identification and exchange of units of measurement" (ISO/FDIS 11240:2012).

V LUKU

Epäiltyjä haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten toimittaminen

27 artikla

Yksittäistapauksia koskevat turvallisuusraportit

Yksittäistapauksia koskevia turvallisuusraportteja on käytettävä, kun Eudravigilance-tietokantaan ilmoitetaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista yksittäisessä potilaassa tietynä ajankohtana.

28 artikla

Yksittäistapausta koskevan turvallisuusraportin sisältö

1. Jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijoiden on varmistettava, että yksittäistapauksia koskevat turvallisuusraportit ovat mahdollisimman täydelliset, ja niiden on toimitettava kyseisten raporttien päivitykset Eudravigilance-tietokantaan täsmällisesti ja luotettavasti.

Kun kyseessä on nopeutettu ilmoittaminen, yksittäistapausta koskevassa turvallisuusraportissa on mainittava ainakin yksi tunnistettavissa oleva ilmoittaja, yksi tunnistettavissa oleva potilas, yksi epäilty haittavaikutus sekä kyseinen lääke (lääkkeet).

2. Jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijoiden on kirjattava yksityiskohtaiset tiedot, joita tarvitaan yksittäistapauksia koskeviin turvallisuusraportteihin liittyvien seurantatietojen saamiseksi. Raporttien seuranta on dokumentoitava asianmukaisesti.

3. Epäiltyjä haittavaikutuksia raportoidessaan jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijoiden on toimitettava kaikki saatavilla olevat tiedot kustakin yksittäistapauksesta, seuraavat tiedot mukaan luettuina:

- a) hallinnolliset tiedot: raportin tyyppi, päivämäärä ja maa-ilmanlaajuinen yksilöllinen tapaustunnistenumero sekä yksilöllinen lähettäjän tunniste ja lähettäjätyyppi; lähteen toimitettaman raportin ensimmäinen vastaanottopäivämäärä ja uusimpien tietojen vastaanottopäivämäärä, joissa on käytettävä tarkkaa päivämäärää; muut tapauskohtaiset tunnisteet ja niiden lähteet sekä viittaukset yksittäistapausta koskevan turvallisuusraportin lähettäjän hallussa oleviin muihin käytävissä oleviin asiakirjoihin soveltuvin osin;
- b) International Committee of Medical Journal Editors -komitean kehittämän Vancouverin järjestelmän ⁽¹⁾ mukainen kirjallisuusviite haittavaikutuksille, joista on raportoitu maa-ilmanlaajuisessa kirjallisuudessa, mukaan lukien kattava englanninkielinen tiivistelmä artikkelista;
- c) tutkimuksen tyyppi, tutkimuksen nimi ja toimeksiantajan tutkimusnumero tai tutkimuksen rekisteröintinumero sellaisiin tutkimuksiin perustuvien raporttien osalta, joihin ei sovelleta hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten

määräysten lähentämisestä 4 päivänä huhtikuuta 2001 annettua Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviä 2001/20/EY ⁽²⁾;

- d) ensisijaista lähdettä (lähteitä) koskevat tiedot: tiedot ilmoittajan yksilöimiseksi, mukaan lukien asuinjäsenvaltio ja ammatillinen pätevyys;
- e) tiedot potilaan (ja vanhemman, jos kyseessä on vanhempaa ja lasta käsittelevä raportti) yksilöimiseksi, mukaan lukien ikä, jolloin haittavaikutus ilmeni ensimmäisen kerran, ikäryhmä, raskauden vaihe, jolloin vaikutus/tapahtuma havaittiin sikiössä, paino, pituus tai sukupuoli, viimeisten kuukautisten alkamispäivä ja/tai raskauden vaihe altistumisajankohdaksi;
- f) asiaankuuluvat tiedot sairaushistoriasta ja yleistilasta;
- g) haittavaikutuksen esiintymiseen liittyvän epäillyn lääkkeen (lääkkeiden) nimi, sellaisena kuin se määritelty direktiivin 2001/83/EY 1 artiklan 20 kohdassa, ottaen huomioon myös lääkkeiden ristikkäisvaikutus, tai jos nimi ei ole tiedossa, lääkkeen vaikuttava aine (vaikuttavat aineet) ja kaikki lääkkeen (lääkkeiden) tunnistamisen mahdollistavat muut ominaisuudet, kuten myyntiluvan haltijan nimi, myyntiluvan numero, myyntiluvan maa, lääkemuoto ja antoreitti (parentaalinen), käyttöaihe (käyttöaiheet) kyseisessä tapauksessa, annos, lääkkeen annon alkamis- ja päättymispäivä, lääkkeen osalta toteutetut toimet, epäiltyjen lääkkeiden altistuksen lopettamisen ja altistuksen uudelleen aloittamisen vaikutukset;
- h) biologisten lääkkeiden tapauksessa eränumero(t);
- i) g alakohdan mukaisesti yksilöidyt samanaikaisesti käytetyt lääkkeet, joiden ei epäillä liittyvän haittavaikutuksen esiintymiseen, ja potilaan (ja vanhemman) aiempi lääkehoito soveltuvin osin;
- j) tiedot epäillyistä haittavaikutuksista: epäiltyjen haittavaikutusten alkamis- ja päättymispäivä tai kesto, vakavuus, epäiltyjen haittavaikutusten seuraukset viimeksi suoritettua havainnoinnin ajankohtana, epäillyn lääkkeen annon ja haittavaikutuksen alkamisen väliset ajanjaksot, vaikutuksia kuvaavat alkuperäisen ilmoittajan käyttämät ilmaisut tai lyhyet lauseet sekä jäsenvaltio tai kolmas maa, jossa epäilty haittavaikutus on ilmennyt;
- k) potilaan tutkimuksen kannalta olennaisten testien ja menetelyjen tulokset;
- l) potilaan kuoleman tapauksessa kuolinpäivä ja ilmoitettu kuolinsyy, mukaan lukien ruumiinavauksen perusteella määritetyt syyt;
- m) mahdollisuuksien mukaan tapausselostus, josta ilmenevät kaikki merkitykselliset tiedot yksittäisistä tapauksista, muut kuin vakavat haittavaikutukset pois luettuina;
- n) syyt yksittäistapausta koskevan turvallisuusraportin peruuttamiseen tai muuttamiseen.

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

⁽²⁾ EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

Sovellettaessa b alakohtaa ensimmäisen raportin toimittaneen myyntiluvan haltijan on viraston pyynnöstä toimitettava jäljennös asiaan liittyvästä artikkelista tekijänoikeusrajoitukset huomioiden ottaen sekä englanninkielinen käännös koko artikkelista.

Sovellettaessa h alakohtaa käytössä on oltava seurantamenettely, jonka avulla hankitaan eränumero, mikäli sitä ei ole ilmoitettu ensimmäisessä raportissa.

Sovellettaessa m alakohtaa tiedot on esitettävä johdonmukaisesti edeten potilaan kokemuksen mukaisessa aikajärjestyksessä, kliininen kulku, hoitotoimenpiteet, tulokset ja saadut seurantatiedot mukaan luettuina; selostuksessa on myös esitettävä yhteenveto kaikista asiaankuuluvista ruumiinavaus- tai post mortem -löydöksistä.

4. Jos epäiltyjä haittavaikutuksia käsittelevät selostukset ja sanalliset kuvaukset esitetään muulla unionin virallisella kielellä kuin englanniksi, myyntiluvan haltijan on toimitettava alkupe-
räinen teksti sekä sen englanninkielinen tiivistelmä.

Jäsenvaltiot voivat esittää tapausselostukset virallisella kielellään (virallisilla kielillään). Kyseisten raporttien yhteydessä on toimitettava tapauskohtaiset käännökset, jos virasto tai muut jäsenvaltiot niitä pyytävät mahdollisten signaalien arviointia varten.

Unionin ulkopuolelta peräisin olevista epäillyistä haittavaikutuksista on raportoitava englanniksi.

29 artikla

Epäiltyjä haittavaikutuksia koskevan sähköisen raportoinnin muoto

Jäsenvaltioiden ja myyntiluvan haltijoiden on käytettävä 26 artiklassa säädettyjä muotoja ja 25 artiklassa säädettyä terminologiaa epäiltyjä haittavaikutuksia koskevassa sähköisessä raportoinnissa.

VI LUKU

Riskinhallintasuunnitelmat

30 artikla

Riskinhallintasuunnitelman sisältö

1. Myyntiluvan haltijan laatimassa riskinhallintasuunnitelmassa on oltava seuraavat tiedot:

- asianomaisen lääkkeen (asianomaisten lääkkeiden) turvallisuuden yksilöinti tai luonnehdinta;
- osoitus siitä, miten asianomaisen lääkkeen (asianomaisten lääkkeiden) turvallisuutta voidaan luonnehtia tarkemmin;
- niiden toimenpiteiden dokumentointi, joilla ehkäistään tai minimoidaan lääkkeisiin liittyviä riskejä, mukaan luettuna kyseisten toimenpiteiden tehokkuuden arvioiminen;
- niiden myyntiluvan myöntämisen jälkeisten velvoitteiden dokumentointi, jotka on asetettu myyntiluvan ehdoksi.

2. Lääkkeisiin, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta ja kuuluvat samalle myyntiluvan haltijalle, voidaan tarvittaessa soveltaa samaa riskinhallintasuunnitelmaa.

3. Jos riskinhallintasuunnitelmassa viitataan myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, siinä on ilmoitettava,

ovatko kyseiset tutkimukset myyntiluvan haltijan alulle pane-mia, hallinnoimia tai rahoittamia joko vapaaehtoisesti taikka kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, viraston tai komission asettamien velvoitteiden johdosta. Riskinhallintasuunnitelman yhteenvedossa on lueteltava kaikki myyntiluvan myöntämisen jälkeiset velvoitteet sekä aikataulu.

31 artikla

Riskinhallintasuunnitelman yhteenveto

1. Direktiivin 2001/83/EY 106 artiklan c alakohdan ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 26 artiklan 1 kohdan c alakohdan mukaisesti julkisesti saataville asetettavassa riskinhallintasuunnitelman yhteenvedossa on esitettävä riskinhallintasuunnitelman keskeiset osat ja ennen kaikkea riskinminimointitoimenpiteet sekä tarjottava kyseisen lääkkeen turvallisuusselosteen osalta tärkeitä tietoja mahdollisista ja tunnistetuista riskeistä sekä puuttuvia tietoja.

2. Jos riskinhallintasuunnitelma koskee useampaa kuin yhtä lääkettä, kustakin lääkkeestä on toimitettava erillinen riskinhallintasuunnitelman yhteenveto.

32 artikla

Riskinhallintasuunnitelman päivitykset

1. Kun myyntiluvan haltija päivittää riskinhallintasuunnitelmaa, sen on toimitettava päivitetty riskinhallintasuunnitelma kansallisille toimivaltaisille viranomaisille tai virastolle tapauksen mukaan. Tapauksen mukaan kansallisten toimivaltaisten viranomaisten tai viraston suostumuksella myyntiluvan haltija voi toimittaa ainoastaan ne moduulit, joita päivitys koskee. Myyntiluvan haltijan on tarvittaessa toimitettava toimivaltaisille viranomaisille tai virastolle päivitetty riskinhallintasuunnitelman yhteenveto.

2. Jokainen riskinhallintasuunnitelman päivitys on varustettava uudella versionumerolla ja päivättävä.

33 artikla

Riskinhallintasuunnitelman muoto

Riskinhallintasuunnitelman on vastattava liitteessä I vahvistettua muotoa.

VII LUKU

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

34 artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten sisältö

1. Määräaikaisen turvallisuuskatsauksen on perustuttava kaikkiin saatavilla oleviin tietoihin, ja siinä on keskityttävä uusiin tietoihin, joita on ilmennyt viimeksi esitetyn määräaikaisen turvallisuuskatsauksen kattaman ajanjakson päättymisen jälkeen.

2. Määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa on esitettävä tarkka arvio lääkkeelle altistuneesta väestöstä, kaikki myynnin määrää ja lääkemääräysten lukumäärää koskevat tiedot mukaan luettuina. Altistusta koskevaan arvioon on liitettävä tosiasiallista käyttöä koskeva laadullinen ja määrällinen analyysi, jossa tarvittaessa esitetään, miten tosiasiallinen käyttö eroaa aiotusta käytöstä, ja joka perustuu kaikkiin myyntiluvan haltijan käytettävissä oleviin tietoihin, kuten havainnoivien tutkimusten ja lääkkeen käyttöä koskevien tutkimusten tuloksiin.

3. Määräaikaisen turvallisuuskatsauksen on sisällettävä ne riskiminimointitoimenpiteiden tehokkuutta koskevien arviointien tulokset, jotka ovat riskien ja hyötyjen arvioinnin kannalta merkityksellisiä.

4. Myyntiluvan haltijoiden ei tarvitse järjestelmällisesti sisällyttää määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen yksittäisiä tapauksia käsitteleviä yksityiskohtaisia luetteloja, tapausselostukset mukaan luettuina. Niiden on kuitenkin esitettävä tapausselostukset määräaikaisen turvallisuuskatsauksen asianomaisessa riskinarviointia koskevassa kohdassa, jos ne kuuluvat kiinteästi signaalin tai turvallisuusepäilyn tieteelliseen analyysiin asianomaisessa riskinarviointia koskevassa kohdassa.

5. Kumulatiivisten turvallisuustietojen arvioinnin sekä riskien ja hyötyjen arvioinnin pohjalta myyntiluvan haltijan on esitettävä määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa päätelmiä siitä, onko tarvetta toteuttaa muutoksia ja/tai toimia, ottaen huomioon myös vaikutukset, jotka kohdistuvat määräaikaisen turvallisuuskatsauksen kohteena olevan tuotteen (olevien tuotteiden) hyväksyttävyyden valmisteyhteenvetoon.

6. Jollei direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklassa tarkoitetussa unionin viitepäiviä ja toimitustiheyttä koskevassa luettelossa toisin mainita tai tapauksen mukaan kansallisten toimivaltaisten viranomaisten tai viraston kanssa toisin sovita, on laadittava yksi yhteinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kaikista samaa vaikuttavaa ainetta sisältävistä ja samalle myyntiluvan haltijalle myönnetyn luvan piiriin kuuluvista lääkkeistä. Määräaikaisen turvallisuuskatsauksen on katettava kaikki käyttöaiheet, antoreitit, annostustavat ja annosteluohjelmat riippumatta siitä, onko myyntilupa myönnetty eri nimillä ja erillisillä menettelyillä. Tiettyä käyttöaihetta, annostustapaa, antoreittiä tai annosteluohjelmaa koskevia tietoja on tarvittaessa esitettävä varsinaisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen erillisessä kohdassa, ja mahdolliset turvallisuusepäilyt on esitettävä vastaavasti.

7. Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen kohteena oleva aine on saanut myyntiluvan myös yhdistelmä lääkkeen osana, myyntiluvan haltijan on joko toimitettava erillinen määräaikainen turvallisuuskatsaus siitä vaikuttavien aineiden yhdistelmästä, jonka osalta sama myyntiluvan haltija on saanut myyntiluvan – ristiviittauksia yhtä vaikuttavaa ainetta käsitteleviin määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin – tai esitettävä yhdistelmää koskevat tiedot yhdessä yhtä vaikuttavaa ainetta käsittelevistä määräaikaisista turvallisuuskatsauksista, jollei direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklassa tarkoitetussa unionin viitepäiviä ja toimitustiheyttä koskevassa luettelossa toisin mainita.

35 artikla

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten muoto

1. Sähköiset määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava liitteen II mukaisessa muodossa.

2. Virasto voi julkaista malleja liitteessä II määritettyä muotoa varten.

VIII LUKU

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimukset

36 artikla

Soveltamisala

1. Tätä lukua sovelletaan sellaisiin myyntiluvan haltijan alulle panemiin, hallinnoimiin tai rahoittamiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia ja jotka perustuvat kansallisen toimivaltaisen viranomaisen, viraston tai komission direktiivin 2001/83/EY 21 a artiklan ja 22 a artiklan ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 10 ja 10 a artiklan mukaisesti asettamiin velvoitteisiin.

2. Myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimussuunnitelma, lopullisen tutkimusraportin tiivistelmä ja lopullinen tutkimusraportti, jotka on toimitettu direktiivin 2001/83/EY 107 n ja 107 p artiklan mukaisesti, englannin kielellä lukuun ottamatta tutkimuksia, jotka on tarkoitus tehdä vain yhdessä jäsenvaltiossa, joka edellyttää direktiivin 2001/83/EY 22 a artiklan mukaista tutkimusta. Viimeksi mainitun kaltaisten tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on toimitettava englanninkielinen käännös tutkimussuunnitelman otsikosta ja tiivistelmästä sekä englanninkielinen käännös lopullisen tutkimusraportin tiivistelmästä.

3. Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikki tutkimuksen tiedot käsitellään ja säilytetään siten, että ne voidaan raportoida, tulkita ja tarkistaa täsmällisesti, ja varmistettava tutkittavien koskevien tietojen luottamuksellisuuden säilyttämisen. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että lopulliseen tutkimusraporttiin sisältyvien tietojen tuottamiseen käytetyt analyttiset tiedot ja tilasto-ohjelmat säilytetään sähköisessä muodossa ja että ne ovat saatavilla tarkastuksia ja tutkimuksia varten.

4. Virasto voi julkaista asianmukaisia malleja tutkimussuunnitelmaa, tiivistelmää ja lopullista tutkimusraporttia varten.

37 artikla

Määritelmät

Tätä lukua sovellettaessa tarkoitetaan:

(1) 'tietojen keruun aloittamisella' päivää, josta alkaen ensimmäistä tutkittavaa koskevia tietoja kirjataan ensimmäisen kerran tutkimustiedostoon, ja tietojen toissijaisen käytön kyseessä olleessa päivää, josta tietojen poiminta aloitetaan;

(2) 'tietojen keruun päättymisellä' päivää, jona analyttiset tiedot ovat kokonaisuudessaan käytettävissä.

38 artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten turvallisuustutkimusten muoto

Tutkimussuunnitelmat, tiivistelmät ja lopulliset tutkimusraportit, jotka koskevat sellaisia myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, on toimitettava liitteen III mukaisessa muodossa.

IX LUKU

Loppusäännökset

39 artikla

Tietosuoja

Tämän asetuksen soveltaminen ei rajoita kansallisilla toimivaltaisilla viranomaisilla ja myyntiluvan haltijoilla direktiivin 95/46/EY mukaisesti olevia henkilötietojen käsittelyä koskevia velvoitteita eikä virastolla asetuksen (EY) N:o 45/2001 mukaisesti olevia henkilötietojen käsittelyä koskevia velvoitteita.

40 artikla

Siirtymäsäännökset

1. Myyntiluvan haltijoille, kansallisille toimivaltaisille viranomaisille ja virastolle asetettua velvoitetta käyttää 25 artiklan

c–g alakohdassa säädettyä terminologiaa sovelletaan 1 päivästä heinäkuuta 2016.

2. Edellä olevaa 26 artiklan 2 kohtaa sovelletaan 1 päivästä heinäkuuta 2016.

3. Myyntiluvan haltijalle asetettua velvoitetta noudattaa 29–38 artiklassa säädettyä muotoa ja sisältöä sovelletaan 10 päivästä tammikuuta 2013.

41 artikla

Voimaantulo ja soveltaminen

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 10 päivästä heinäkuuta 2012.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 19 päivänä kesäkuuta 2012.

Komission puolesta

José Manuel BARROSO

Puheenjohtaja

LIITE I

Riskinhallintasuunnitelmat*Riskinhallintasuunnitelman muoto*

Riskinhallintasuunnitelman on käsitettävä seuraavat moduulit:

Osa I: Tuotteen (Tuotteiden) yleiskatsaus

Osa II: Turvallisuukseloste

Moduuli SI: Epidemiologia: käyttöaihe(et) ja kohdeväestö(t)

Moduuli SII: Turvallisuukselosteen ei-kliininen osa

Moduuli SIII: Altistus kliinisessä tutkimuksessa

Moduuli SIV: Populaatiot, joita ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa

Moduuli SV: Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tiedot

Moduuli SVI: Turvallisuukselostetta koskevat EU:n lisävaatimukset

Moduuli SVII: Tunnistetut ja potentiaaliset riskit

Moduuli SVIII: Tiivistelmä turvallisuusepäilyistä

Osa III: Lääketurvatoimintasuunnitelma (mukaan lukien myyntiluvan myöntämisen jälkeiset turvallisuustutkimukset)

Osa IV: Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tehokkuustutkimuksia koskevat suunnitelmat

Osa V: Riskinminimointitoimenpiteet (mukaan lukien riskinminimoinnin tehokkuuden arviointi)

Osa VI: Riskinhallintasuunnitelman yhteenveto

Osa VII: Liitteet

LIITE II

Sähköisten määräaikaisten turvallisuuskatsausten muoto

Määräaikaisten turvallisuuskatsauksen on käsitettävä seuraavat moduulit:

Osa I Allekirjoituksen sisältävä kansilehti

Osa II Tiivistelmä

Osa III Sisällysluettelo

1. Johdanto
2. Maailmanlaajuinen myyntilutilanne
3. Raportointijakson aikana turvallisuussyistä toteutetut toimet
4. Muutokset turvallisuutta koskeviin viitetietoihin
5. Arvio altistuksesta ja käyttötavoista
 - 5.1 Tutkittavien kumulatiivinen altistus kliinisissä tutkimuksissa
 - 5.2 Kumulatiivinen ja raportointijakson aikainen potilasaltistus markkinoilta saaduista tiedoista
6. Yhteenvetotaulukoiden tiedot
 - 6.1 Viitetiedot
 - 6.2 Kumulatiiviset yhteenvetotaulukot kliinisten tutkimusten vakavista haittapahtumista
 - 6.3 Kumulatiiviset ja raportointijaksoa koskevat yhteenvetotaulukot myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä tiedoista
7. Tiivistelmät kliinisten tutkimusten merkittävistä tuloksista raportointijaksolta
 - 7.1 Loppuun saatetut kliiniset tutkimukset
 - 7.2 Keskeneräiset kliiniset tutkimukset
 - 7.3 Pitkän aikavälin seuranta
 - 7.4 Lääkkeen muu terapeuttilinen käyttö
 - 7.5 Kiinteitä yhdistelmähoitoja koskevat uudet turvallisuustiedot
8. Muiden kuin interventiotutkimusten tulokset
9. Tiedot muista kliinisistä tutkimuksista ja lähteistä
10. Ei-kliiniset tiedot
11. Kirjallisuus
12. Muut määräaikaisten katsaukset
13. Vertailevien kliinisten tutkimusten tehokkuuspuutteet
14. Viime hetken tiedot

15. Katsaus signaaleihin: uudet, avoimet ja päätetyt
 16. Signaalien ja riskien arviointi
 - 16.1 Tiivistelmät turvallisuusepäilyistä
 - 16.2 Signaalien arviointi
 - 16.3 Riskien ja uusien tietojen arviointi
 - 16.4 Riskien luonnehdinta
 - 16.5 Riskinminimoinnin tehokkuus (tarvittaessa)
 17. Hyötyjen arviointi
 - 17.1 Tärkeitä perustietoja tehokkuudesta ja vaikuttavuudesta
 - 17.2 Vastikään havaittuja tietoja tehokkuudesta ja vaikuttavuudesta
 - 17.3 Hyötyjen luonnehdinta
 18. Integroitu riski–hyötyanalyysi hyväksyttyjen käyttöaiheiden osalta
 - 18.1 Taustatietoja riskeistä ja hyödyistä – lääketieteellinen tarve ja merkittävät vaihtoehdot
 - 18.2 Riski–hyötyanalyysin arviointi
 19. Päätelmät ja toimet
 20. Määräaikaisen turvallisuuskatsauksen lisäykset
-

LIITE III

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia koskevat tutkimussuunnitelmat, tiivistelmät ja lopulliset tutkimusraportit1. *Tutkimussuunnitelman muoto*

1. Otsikko: informatiivinen otsikko, joka sisältää tutkimusasetelmaa kuvaavan yleisesti käytetyn termin ja kyseessä olevan lääkkeen, aineen tai lääkeryhmän, ja alaotsikko, jossa on version numero ja viimeisimmän version päiväys.
2. Myyntiluvan haltija.
3. Tutkimuksesta vastaavat osapuolet, mukaan lukien luettelo kaikista osallistuvista laitoksista ja muista asiaan liittyvistä tutkimuspaikoista.
4. Tiivistelmä: erillinen tutkimussuunnitelman yhteenveto, jossa on seuraavat kohdat:
 - a) Otsikko sekä alaotsikot, joissa on tutkimussuunnitelman versionumero ja päiväys sekä pääasiallisen laatijan nimi ja organisaatio
 - b) Perustelut ja tausta
 - c) Tutkimuksen kysymyksenasettelu ja tavoitteet
 - d) Tutkimusasetelma
 - e) Tutkittava populaatio
 - f) Muuttujat
 - g) Tietolähteet
 - h) Tutkimuksen koko
 - i) Tietojen analysointi
 - j) Vaiheet.
5. Muutokset ja päivitykset: kaikki tutkimussuunnitelmaan tietojen keruun aloittamisen jälkeen tehdyt merkittävät muutokset sekä päivitykset, mukaan lukien muutoksen tai päivityksen perustelut, muutospäivämäärä sekä viittaus siihen tutkimussuunnitelman kohtaan, johon muutos on tehty.
6. Vaiheet: taulukko, jossa mainitaan seuraavien vaiheiden suunnitellut ajankohdat:
 - a) tietojen keruun aloittaminen
 - b) tietojen keruun päättymisen
 - c) direktiivin 2001/83/EY 107 m artiklan 5 kohdassa tarkoitetut tutkimuksen edistymistä kuvaavat raportit
 - d) tutkimustuloksia käsittelevät väliraportit soveltuvissa tapauksissa
 - e) tutkimustuloksia koskeva loppuraportti.
7. Perustelut ja tausta: kuvaus turvallisuusvaaroista, turvallisuudesta tai riskinhallintatoimenpiteistä, joiden vuoksi tutkimus on asetettu myyntilupaan liittyväksi velvoitteeksi.
8. Tutkimuksen kysymyksenasettelu ja tavoitteet tutkimusta vaatineen kansallisen toimivaltaisen viranomaisen päätöksen mukaisesti.
9. Tutkimusmenetelmät: tutkimusmenetelmiä koskeva kuvaus, josta käyvät ilmi seuraavat:
 - a) Tutkimusasetelma
 - b) Tutkimusympäristö: Tutkittavan populaation määrittely: henkilöt, paikka, ajanjakso ja valintakriteerit, mukaan lukien mahdollisten valinta- ja poissulkukriteerien perustelut. Jos tutkittavasta väestöstä poimitaan otos, on esitettävä tutkittavan väestön kuvaus sekä yksityiskohtaiset tiedot otantamenetelmistä. Jos kyseessä on järjestelmällinen katsaus tai meta-analyysi, on selostettava tutkimusten valintaan ja soveltuvuuteen liittyvät kriteerit.
 - c) Muuttujat

- d) Tietolähteet: Strategiat ja tietolähteet, joiden avulla määritetään altistus, tulokset ja kaikki muut tutkimuksen tavoitteiden kannalta tärkeät muuttujat. Jos tutkimuksessa käytetään olemassa olevaa tietolähdettä, kuten sähköisiä potilastietoja, on esitettävä kaikki tiedot kyseisten potilastietojen kirjaamisen ja koodauksen oikeellisuudesta. Jos kyseessä on järjestelmällinen katsaus tai meta-analyysi, on selostettava hakustrategia ja -prosessit sekä kaikki menetelmät, joita on käytetty tutkijoilta saatujen tietojen varmistamiseen.
 - e) Tutkimuksen koko: suunniteltu tutkimuksen koko, tutkimuksessa käytetyiltä estimaateilta vaadittu tarkkuustaso ja laskelma tutkimuksen vähimmäiskoosta, joka mahdollistaa ennalta määritetyn riskin havaitsemisen ennalta määritetyllä tulkintatasolla.
 - f) Tiedonhallinta
 - g) Tietojen analysointi
 - h) Laadunvalvonta
 - i) Tutkimusmenetelmien rajoitukset.
10. Tutkimushenkilöiden suojele: suojatoimenpiteet niiden kansallisten ja unionin vaatimusten noudattamiseksi, joilla on tarkoitus turvata myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin turvallisuustutkimuksiin, jotka eivät ole interventiotutkimuksia, osallistuvien hyvinvointi ja oikeudet.
11. Haittatapahtumien/haittavaikutusten ja muiden lääketieteellisesti merkittävien tapahtumien hallinnointi ja raportointi tutkimuksen kuluessa.
12. Tutkimustulosten levittämistä ja tiedottamista koskevat suunnitelmat
13. Viittaukset.

2. Lopullisen tutkimusraportin tiivistelmän muoto

- 1. Otsikko sekä alaotsikot, joissa on tiivistelmän päiväys sekä pääasiallisen laatijan nimi ja organisaatio
- 2. Asiasanat (enintään viisi asiasanaa, jotka ilmaisevat tutkimuksen pääpiirteet)
- 3. Perustelut ja tausta
- 4. Tutkimuksen kysymyksenasettelu ja tavoitteet
- 5. Tutkimusasetelma
- 6. Tutkimusympäristö
- 7. Tutkittavat ja tutkimuksen koko, myös tutkimuksen keskeyttäneet henkilöt
- 8. Muuttujat ja tietolähteet
- 9. Tulokset
- 10. Pohdinta (tarvittaessa myös arvio tutkimustulosten vaikutuksesta lääkkeen riski-hyötysuhteeseen)
- 11. Myyntiluvan haltija
- 12. Päättäjien nimet ja organisaatiot

3. Lopullisen tutkimusraportin muoto

- 1. Otsikko: otsikko, joka sisältää tutkimusasetelmaa kuvaavan yleisesti käytetyn termin; alaotsikot, jotka sisältävät loppuraportin päiväyksen ja pääasiallisen laatijan nimen ja organisaation.
- 2. Tiivistelmä: tässä liitteessä olevassa 2 jaksossa tarkoitettu erillinen yhteenveto.
- 3. Myyntiluvan haltija: myyntiluvan haltijan nimi ja osoite.
- 4. Tutkijat: päättäjien ja kaikkien tutkimukseen osallistuvien tutkijoiden nimet, asemat, oppiarvot, osoitteet ja organisaatiot sekä luettelo kaikista osallistuvista ensisijaisista laitoksista ja muista asiaan liittyvistä tutkimuspaikoista.
- 5. Vaiheet: seuraavien vaiheiden ajankohdat:
 - a) tietojen keruun aloittaminen (suunniteltu ja tosiasiallinen päivä)
 - b) tietojen keruun päättymisen (suunniteltu ja tosiasiallinen päivä)
 - c) tutkimuksen edistymistä kuvaavat raportit

- d) tutkimustuloksia käsittelevät väliraportit soveltuviin tapauksiin
 - e) tutkimustuloksia koskeva loppuraportti (suunniteltu ja tosiasiallinen päivä)
 - f) mahdolliset muut tutkimuksen kannalta tärkeät vaiheet, myös päivä, jona tutkimus on rekisteröity sähköiseen tutkimusrekisteriin.
6. Perustelut ja tausta: kuvaus tutkimuksen aloittamiseen johtaneista turvallisuusepäilyistä sekä asiaankuuluvia julkaistuja ja julkaisemattomia tietoja käsittelevä kriittinen katsaus, jossa arvioidaan olennaisia tietoja sekä tietopuutteita, jotka on määrää korjata tutkimuksen avulla.
7. Tutkimuksen kysymyksenasettelu ja tavoitteet.
8. Tutkimussuunnitelman muutokset ja päivitykset: luettelo kaikista alkuperäiseen tutkimussuunnitelmaan tietojen keruun aloittamisen jälkeen tehdyistä merkittävistä muutoksista sekä päivityksistä, mukaan lukien kunkin muutoksen tai päivityksen perustelut.
9. Tutkimusmenetelmät
- 9.1 Tutkimusasetelma: tutkimusasetelman keskeiset osat ja kyseisen valinnan perustelut.
- 9.2 Tutkimusympäristö: Tutkimusympäristö, paikat ja tutkimuksen kannalta tärkeät ajankohdat, myös valinta-, seuranta- ja tiedonkeruujaksot. Jos kyseessä on järjestelmällinen katsaus tai meta-analyysi, ilmoitetaan valintakelpoisuuskeriteereinä käytetyt tutkimuspiirteet perusteluineen.
- 9.3 Tutkittavat: mahdolliset tutkittavaa väestöä ja tutkittavien valintakelpoisuutta koskevat kriteerit. On ilmoitettava osallistujien valinnassa käytetyt lähteet ja menetelmät, tarpeen mukaan myös tapausten varmistamiseen sovelletut menetelmät sekä tutkimuksen keskeyttäneiden henkilöiden määrä ja keskeyttämisen syyt.
- 9.4 Muuttujat: Kaikki tulokset, altistukset, seurausmuuttujat, mahdolliset sekoittavat tekijät ja vaikutuksen muovaajat, myös käytössä olevat määritelmät. Diagnoosikriteerit on ilmoitettava soveltuviin tapauksiin.
- 9.5 Tietolähteet ja mittausmenetelmät: Kunkin olennaisen muuttujan osalta tietolähteet sekä arviointi- ja mittausmenetelmiä koskevat yksityiskohtaiset tiedot. Jos tutkimuksessa on käytetty olemassa olevaa tietolähdettä, kuten sähköisiä potilastietoja, on esitettävä kaikki tiedot kyseisten potilastietojen kirjaamisen ja koodauksen oikeellisuudesta. Jos kyseessä on järjestelmällinen katsaus tai meta-analyysi, kuvataan kaikki tietolähteet, hakustrategia, tutkimusten valinnassa käytetyt menetelmät, tietojen poiminnassa käytetyt menetelmät ja tutkijoilta saatujen tietojen hankintaan ja varmistamiseen liittyvät prosessit.
- 9.6 Harha.
- 9.7 Tutkimuksen koko: tutkimuksen koko, perustelut mahdolliselle tutkimuksen koon laskennalle sekä mahdolliset suunnitellun tutkimuskoon saavuttamiseksi sovelletut menetelmät.
- 9.8 Tiedon muuntaminen: tiedon muuntaminen, laskeminen ja käsittely, mukaan lukien selostus siitä, miten määrällisiä tietoja on käsitelty analyyseissä ja mitkä ryhmitykset on valittu ja miksi.
- 9.9 Tilastolliset menetelmät: seuraavien kuvaus:
- a) tärkeimmät summamuuttujat
 - b) kaikki tutkimuksessa sovelletut tilastolliset menetelmät
 - c) kaikki alaryhmien ja yhteisvaikutusten tutkimiseen käytetyt menetelmät
 - d) puuttuvien tietojen käsittelytapa
 - e) kaikki herkkyysanalyysit
 - f) mahdolliset muutokset, jotka on tehty tutkimussuunnitelmaan sisältyvään tietojen analysointia koskevaan suunnitelmaan, sekä muutosten perustelut.
- 9.10 Laadunvalvonta: mekanismit, joilla varmistetaan tietojen laatu ja oikeellisuus.
10. Tulokset: sisällettävä seuraavat kohdat:
- 10.1 Osallistujat: Tutkittavien määrät kussakin tutkimusvaiheessa. Jos kyseessä on järjestelmällinen katsaus tai meta-analyysi, ilmoitetaan, montako tutkimusta on käyty läpi, arvioitu valintakelpoisuuden kannalta ja sisällytetty arviointiin, ja mainitaan poissulkemisen syyt vaihekohtaisesti.
- 10.2 Kuvaavat tiedot: Tutkimukseen osallistuvien henkilöiden ominaisuudet, tiedot altistuksesta ja mahdollisista sekoittavista tekijöistä sekä niiden osallistujien lukumäärä, joiden osalta puuttuu tietoja. Jos kyseessä on järjestelmällinen katsaus tai meta-analyysi, ilmoitetaan jokaisen sellaisen tutkimuksen ominaisuudet, josta tiedot poimittiin.

- 10.3 Tulostiedot: tutkittavien lukumäärät eriteltyinä pääasiallisten tulosten mukaisiin luokkiin.
 - 10.4 Tärkeimmät tulokset: Korjaamattomat estimaatit ja tapauksen mukaan sekoittavien tekijöiden perusteella korjatut estimaatit ja niiden tarkkuustaso. Suhteellista riskiä koskevat estimaatit on tarvittaessa muunnettava ilmaisemaan absoluuttinen riski merkityksellisenä aikajaksona.
 - 10.5 Muut analyysit.
 - 10.6 Haittatapahtumat ja haittavaikutukset.
 - 11. Pohdinta
 - 11.1 Tärkeimmät tulokset: tärkeimmät tulokset tutkimuksen tavoitteiden kannalta, suoritetusta myyntiluvan jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta saatuja tuloksia tukevat ja niiden kanssa ristiriitaiset aiemmat tutkimukset ja tapauksen mukaan tulosten vaikutukset lääkkeen riski-hyötysuhteeseen.
 - 11.2 Rajoitukset: Tutkimusta koskevat rajoitukset ottaen huomioon seikat, jotka ovat mahdollisesti vaikuttaneet tietojen laatuun tai oikeellisuuteen, tutkimustapaa koskevat rajoitukset ja niiden ratkaisemiseksi sovelletut menetelmät, mahdollisen harhan ja epätarkkuuden lähteet sekä tapahtumien validointi. Mahdollisten harhojen suunta ja suuruusluokka on otettava pohdinnassa huomioon.
 - 11.3 Tulkinta: tulosten tulkinta ottaen huomioon tavoitteet, rajoitukset, analyysien monimuotoisuus, samanlaisista tutkimuksista saadut tulokset sekä muu merkityksellinen näyttö.
 - 11.4 Yleistettävyyys.
 - 12. Viittaukset.
-