

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) 2015/EES/16/19
nr. 520/2012**

frá 19. júní 2012

**um framkvæmd lyfjagátarstarfsemi sem kveðið er á um í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB)
nr. 726/2004 og tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 frá 31. mars 2004 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir manna- og dýralyfjum og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu⁽¹⁾, einkum 87. gr. a,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum⁽²⁾, einkum 108. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1235/2010 frá 15. desember 2010 um breytingu, að því er varðar lyfjagát vegna mannalyfja, á reglugerð (EB) nr. 726/2004 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir manna- og dýralyfjum og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu og á reglugerð (EB) nr. 1394/2007 um hátæknimeðferðarlyf⁽³⁾ leiddi til eflingar og hagræðingar eftirlits með öryggi lyfja sem hafa verið sett á markað innan Sambandsins. Svipuð ákvæði voru sett í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/84/ESB frá 15. desember 2010 um breytingu, að því er varðar lyfjagát, á tilskipun 2001/83/EB um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum⁽⁴⁾ í tilskipun 2001/83/EB.
- 2) Lyfjagátarstarfsemi nær yfir stjórnun alls lífsferils mannalyfja með tilliti til öryggis.
- 3) Hugtakið grunnskjal lyfjagátarkerfis var innleitt með reglugerð (ESB) nr. 1235/2010 og tilskipun 2010/84/ESB. Til þess að grunnskjal lyfjagátarkerfisins endurspegli nákvæmlega lyfjagátarkerfið sem markaðsleyfis-

hafi notar skal það innihalda helstu upplýsingar og skjöl sem taka til allra þátta lyfjagátarstarfseminnar, þ.m.t. upplýsingar um verkefni sem hafa verið falin undirverktökum. Grunnskjalið á að auðvelda markaðsleyfishafa að skipuleggja og gera úttektir og auðvelda einstaklingi með tilskilda menntun og hæfi, sem ber ábyrgð á lyfjagát, að hafa eftirlit með lyfjagátarstarfseminni. Jafnframt skal það gera lögbærum landsyfirvöldum kleift að sannreyna hlítinu (e. compliance) varðandi alla þætti kerfisins.

- 4) Viðhalda skal upplýsingunum í grunnskjali lyfjagátarkerfisins með þeim hætti að fram komi hvaða breytingar hafa verið gerðar á þeim og sjá skal til þess að þær séu tiltækar og aðgengilegar fyrir eftirlitsúttektir lögbærra landsyfirvalda.
- 5) Gæðakerfi skulu vera óaðskiljanlegur hluti af lyfjagátarkerfinu. Lágmarkskröfurnar varðandi gæðakerfi fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfsemi skulu tryggja að markaðsleyfishafar, lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu (heitið notað óstytt) komi á fót fullnægjandi og skilvirku gæðakerfi sem felur í sér vöktun hlítunar (e. compliance) og nákvæma og tilhlýðilega skjalfestingu á öllum ráðstöfunum sem gerðar eru. Lágmarkskröfurnar skulu einnig tryggja að markaðsleyfishafar, lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu hafi yfir nægum fjölda hæfra og tilhlýðilega menntaðra og þjálfaðra starfsmanna að ráða.
- 6) Tryggja skal, með því að fylgja vel skilgreindu gæðakerfi, að öll lyfjagátarstarfsemi fari fram á þann hátt að líklegt sé að tilætlaður árangur eða gæðamarkmið náist við lausn verkefna sem snúa að lyfjagát.
- 7) Lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu koma á fót tengiliðum, sem hluta af gæðakerfi sínu, til að auðvelda samskipti milli lögbærra landsyfirvalda, Lyfjastofnunar Evrópu framkvæmdastjórnarinnar, markaðsleyfishafa sem og aðila sem miðla upplýsingum um áhættu af völdum lyfja eins og um getur í annarri undirgrein 1. mgr. 101. gr. í tilskipun 2001/83/EB.
- 8) Ef markaðsleyfishafar, lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu nota árangursvísibenda til að fylgjast með því hvort framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar sé með góðum hætti skal skjalfesta þá.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 159, 20.6.2012, bls. 5. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 15/2015 frá 26. febrúar 2015 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 136, 30.4.2004, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 348, 31.12.2010, bls. 1.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 348, 31.12.2010, bls. 74.

- 9) Lyfjagátarstarfsemi stýðst í auknum mæli við reglubundna vöktun stórra gagnagrunna á borð við Eudravigilance-gagnagrunninn. Gert er ráð fyrir að Eudravigilance-gagnagrunnurinn sé helsta heimildin fyrir upplýsingum varðandi lyfjagát en einnig skal taka tillit til lyfjagátarupplýsinga sem koma frá öðrum heimildum.
- 10) Markaðsleyfishafar, lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu stöðugt vakta gögnin í Eudravigilance-gagnagrunninum til að staðfesta hvort ný áhætta hafi komið fram eða hvort áhætta hafi breyst og hvort áhættan hafi áhrif á samband áhættu og ávinnings af viðkomandi lyfi. Þau skulu sjá um að gilda og staðfesta ræsimerki á grundvelli athugana á tilkynningum um stök tilvik aukaverkana, samantekinna gagna úr virkum eftirlitskerfum eða rannsóknum eða upplýsinga úr ritum eða öðrum gagnalindum, eins og við á. Því er nauðsynlegt að setja fram sameiginlegar kröfur varðandi frumgreiningu ræsimerkja til að skýra nánar vöktunarhlutverk jafnt markaðsleyfishafa og lögbærra landsyfirvalda sem og Lyfjastofnunar Evrópu, til að skýra hvernig ræsimerki eru fullgilt og staðfest, eftir því sem við á, og til að lýsa nánar stjórnun ræsimerkjaferlisins.
- 11) Að meginreglu til skal beita viðurkenndum aðferðum við frumgreiningu ræsimerkja. Aðferðirnar geta þó verið breytilegar eftir gerð lyfsins sem ætlunin er að beita þeim á.
- 12) Notkun alþjóðlega viðurkenndra íðorða, sniða og staðla á að auðvelda rekstrarsamhæfi kerfa, sem eru notuð við framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar, og koma í veg fyrir að sömu upplýsingarnar séu kóðaðar oft. Notkunin á einnig að auðvelda upplýsingaskipti milli eftirlitsyfirvalda á alþjóðavettvangi.
- 13) Til að einfalda tilkynningar um aukaverkanir, sem grunur er um, skulu markaðsleyfishafar og aðildarríkin eingöngu tilkynna um þær til Eudravigilance-gagnagrunnsins. Eudravigilance-gagnagrunnurinn skal vera í stakk búinn til að framsenda tafarlaust tilkynningar um aukaverkanir, sem grunur er um, sem berast frá markaðsleyfishöfum til þeirra aðildarríkja þar sem aukaverkunin kom fram. Því er nauðsynlegt að útbúa sameiginlegt, rafrænt snið fyrir sendingar á tilkynningum um aukaverkanir, sem grunur er um, sem berast frá markaðsleyfishöfum og aðildarríkjunum til Eudravigilance-gagnagrunnsins.
- 14) Öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, eru mikilvægt tæki til að vakta breytingar með tilliti til öryggis lyfs eftir setningu þess á markað í Sambandinu, þ.m.t. samþætt mat eða endurmat á sambandi áhættu og ávinnings. Til að auðvelda úrvinnslu skýrslanna og mat á þeim skal setja fram sameiginlegar kröfur um snið þeirra og efni.
- 15) Gerð er krafa um að áætlanir um áhættustjórnun fylgi með öllum nýjum markaðsleyfisumsóknum. Í þeim skal vera ítarleg lýsing á áhættustjórnunarkerfinu sem markaðsleyfishafi notar. Til að auðvelda gerð áætlana um áhættustjórnun og mat lögbærra yfirvalda á þeim skal setja fram sameiginlegar kröfur um snið þeirra og efni.
- 16) Ef lögbær yfirvöld eru uggandi um öryggi lyfs skulu þau eiga þess kost að skylda markaðsleyfishafa til að gera öryggisrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfisins. Markaðsleyfishafi skal leggja fram drög að rannsóknaráætlun áður en þessar rannsóknir fara fram. Enn fremur skal markaðsleyfishafi leggja fram, á viðeigandi stigi, útdrátt úr lýsingu á rannsókninni og lokaskýrslu rannsóknarinnar. Rannsóknaráætlunin, útdrátturinn og lokaskýrslan skulu vera með sameiginlegu sniði til að gera það auðveldara fyrir nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar, eða lögbær yfirvöld ef um er að ræða rannsóknir sem verðar gerðar eingöngu í einu aðildarríki sem óskar eftir rannsókn í samræmi við 22. gr. a í tilskipun 2001/83/EB, að samþykka þessar rannsóknir og hafa eftirlit með þeim.
- 17) Þessi reglugerð gildir með fyrirvara um tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB frá 24. október 1995 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga og um fjálsa miðlun slíkra upplýsinga⁽⁵⁾ og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 45/2001 frá 18. desember 2000 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga, sem stofnanir og aðilar Bandalagsins hafa unnið, og um fjálsa miðlun slíkra upplýsinga⁽⁶⁾. Grundvallarréttindin um verndun persónuupplýsinga skulu tryggð að fullu og í reynd í allri lyfjagátarstarfsemi. Markmiðið, að standa vörð um lýðheilsu, telst vera mikilvægt hagsmunamál fyrir almenning og af þeim sökum er vinnsla persónuupplýsinga réttlætunleg, svo framarlega sem persónugreinanleg gögn um einstaklinga eru eingöngu unnin þegar nauðsyn krefur og eingöngu þegar hlutaðeigandi aðilar meta þessa nauðsyn á hverju stigi lyfjagátarferlisins. Lögbær landsyfirvöld og markaðsleyfishafar geta nýtt dulnefni eftir því sem við á og sett þau í stað persónugreinanlegra gagna um einstaklinga.
- 18) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um mannalyf.

⁽⁵⁾ Stjtið. EB L 281, 23.11.1995, bls. 31.

⁽⁶⁾ Stjtið. EB L 8, 12.1.2001, bls. 1.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

I. KAFLI

Grunnskjal lyfjagátarkerfis

1. gr.

Uppbygging á grunnskjali lyfjagátarkerfis

1. Upplýsingarnar, sem gefnar eru í grunnskjali lyfjagátarkerfisins, skulu vera nákvæmar og endurspeglar lyfjagátarkerfið sem er fyrir hendi.

2. Markaðsleyfishafa er heimilt að nota sérstök lyfjagátarkerfi fyrir mismunandi flokka lyfja eftir því sem við á. Lýsa skal hverju slíku kerfi fyrir sig í sérstöku grunnskjali fyrir lyfjagátarkerfið.

Öll lyf, sem markaðsleyfishafi hefur fengið markaðsleyfi fyrir í samræmi við tilskipun 2001/83/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004, heyra undir grunnskjal lyfjagátarkerfis.

2. gr.

Efni grunnskjals lyfjagátarkerfis

Í grunnskjali lyfjagátarkerfis skulu a.m.k. öll eftirfarandi atriði koma fram:

1) Upplýsingar sem hér fara á eftir og varða menntaða og hæfa einstaklinginn sem ber ábyrgð á lyfjagát:

- a) lýsing á ábyrgðarsviðum sem sýnir að menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem ber ábyrgð á lyfjagát, hafi nægilegt vald, með tilliti til lyfjagátarkerfisins, til að efla, viðhalda og bæta hlítinu í tengslum við þau verkefni og ábyrgðarsvið sem heyra undir lyfjagát,
- b) samantekt úr ferilskrá menntaða og hæfa einstaklingsins sem ber ábyrgð á lyfjagát, þ.m.t. sönnun fyrir skráningu í Eudravigilance-gagnagrunninum,
- c) samskiptaupplýsingar um menntaða og hæfa einstaklinginn sem ber ábyrgð á lyfjagát,
- d) ítarlegar upplýsingar um fyrirkomulagið sem gildir í fjarveru menntaða og hæfa einstaklingsins sem ber ábyrgð á lyfjagát,
- e) ábyrgð tengiliðar á málefnum sem varða lyfjagát, ef slíkur einstaklingur hefur verið tilnefndur á landsstigi, í samræmi við 4. mgr. 104. gr. tilskipunar 2001/83/EB, þ.m.t. samskiptaupplýsingar.

2) Lýsing á stjórnskipulagi hjá markaðsleyfishafa, þ.m.t. skrá yfir staðinn eða staðina þar sem eftirfarandi lyfjagátarstarfsemi fer fram: söfnun tilkynninga um stök tilvik

aukaverkana, mat, skráning tilvika í öryggisgagnagrunnin, gerð reglulega uppfærðra öryggisskýrsla, frumgreining og greining ræsimerkja, stjórnun áætlana um áhættustjórnun, stjórnun rannsókna fyrir og eftir veitingu markaðsleyfis og stjórnun breytinga, sem varða öryggi, á skilmálum markaðsleyfis.

3) Lýsing á staðsetningu, virkni og rekstrarábyrgð að því er varðar tölvukerfi og gagnagrunna sem eru notaðir til að taka við, flokka, skrá og miðla öryggisupplýsingum, ásamt mati á hæfni þeirra til þess.

4) Lýsing á meðhöndlun og skráningu gagna og á ferlinu í tengslum við eftirfarandi þætti lyfjagátarstarfseminnar:

- a) stöðuga vöktun á sambandi áhættu og ávinnings af lyfinu eða lyfjunum, niðurstöður úr þeirri vöktun og ferlið við töku ákvarðana um viðeigandi ráðstafanir,
- b) beitingu áhættustjórnunarkerfis eða -kerfa og vöktun árangurs af ráðstöfunum til að lágmarka áhættu,
- c) söfnun, mat og miðlun tilkynninga um stök tilvik aukaverkana,
- d) gerð og afhendingu reglulega uppfærðra öryggisskýrsla,
- e) aðferðir við að tilkynna heilbrigðisstarfsmönnum og almennungi um öryggisvanda og um breytingar, sem varða öryggi, á samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli.

5) Lýsing á gæðakerfinu fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar, þ.m.t. öll eftirfarandi atriði:

- a) lýsing á stjórnun mannauðs, sem um getur í 10. gr., sem nær yfir eftirfarandi atriði: lýsingu á stjórnskipulagi fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar með tilvísun til þess hvar skrár yfir menntun og hæfi starfsfólks eru geymdar, stutta lýsingu á hugmyndum um þjálfun, þ.m.t. upplýsingar um hvar skrár um þjálfun eru varðveittar, og fyrirmæli um hætta ferli (e. critical processes),
- b) lýsing á skjalastjórnunarkerfinu, sem um getur í 12. gr., þ.m.t. staðsetning skjala sem eru notuð í lyfjagátarstarfsemi,
- c) lýsing á kerfinu sem er notað til vöktunar á framkvæmd lyfjagátarkerfisins og til að fylgjast með hlítinu við ákvæði 11. gr.,

6) eftir atvikum, lýsing á starfsemi og/eða þjónustu sem markaðsleyfishafi hefur falið undirverktaka í samræmi við 1. mgr. 6. gr.

3. gr.

Efni viðaukans við grunnskjal lyfjagátarkerfis

Í grunnskjali lyfjagátarkerfis skal vera viðauki með eftirfarandi skjölum:

- 1) skrá yfir lyf sem falla undir grunnskjal lyfjagátarkerfisins, þ.m.t. heiti lyfsins, alþjóðlegt samheiti (INN-heiti) virka efnisins eða efnanna og aðildarríkið eða -ríkin þar sem leyfið gildir,
- 2) skrá yfir skriflegar stefnur og verklagsreglur til að hlíta ákvæðum 1. mgr. 11. gr.
- 3) skránni yfir undirverktaka sem um getur í 2. mgr. 6. gr.,
- 4) skrá yfir verkefni, sem menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem ber ábyrgð á lyfjagát, hefur úthlutað,
- 5) skrá yfir allar fyrirhugaðar úttektir og úttektir sem búið er að gera,
- 6) eftir atvikum, skrá yfir árangursvisbendana sem um getur í 9. gr.,
- 7) eftir atvikum, skrá yfir önnur grunnskjöl lyfjagátarkerfis sem sami markaðsleyfishafi hefur í sinni vörslu,
- 8) færslubók með upplýsingunum sem um getur í 4. mgr. 5. gr.

4. gr.

Viðhald

1. Markaðsleyfishafi skal sjá um að uppfæra grunnskjal lyfjagátarkerfisins og, ef nauðsyn krefur, endurskoða það með hliðsjón af fenginni reynslu, framförum á sviði tækni og vísinda og breytingum á tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004.
2. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins og viðauki þess skulu falla undir útgáfuftirlit og í því skal tilgreina daginn þegar markaðsleyfishafi uppfærði það síðast.
3. Öll frávik frá verklagsreglum við lyfjagát, áhrif frávikanna og stjórn á þeim skulu skjalfest í grunnskjali lyfjagátarkerfisins þar til greitt er úr þeim.
4. Með fyrirvara um kröfurnar, sem settar eru fram í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1234/2008 frá 24. nóvember 2008 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannalyfjum og dýralyfjum⁽⁷⁾, skal markaðsleyfishafi tafarlaust tilkynna Lyfjastofnun Evrópu um allar breytingar á staðsetningu grunnskjals lyfja-

gátarkerfisins eða breytingar á samskiptaupplýsingum og nafni menntaða og hæfa einstaklingsins sem ber ábyrgð á lyfjagát. Lyfjastofnun Evrópu skal sjá um að uppfæra Eudragilance-gagnagrunninn, sem um getur í 1. mgr. 24. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, og, ef þörf krefur, evrópsku lyfjavefgáttina, sem um getur í 1. mgr. 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, til samræmis við það.

5. gr.

Framsetning á skjölum sem eru undir grunnskjali lyfjagátarkerfis

1. Skjöl, sem eru undir grunnskjali lyfjagátarkerfis, skulu vera fullgerð og læsileg. Hægt er að setja fram upplýsingar með töflum eða flæðiritum eftir því sem við á. Öll skjöl skulu hafa efnislykla og vera geymd í skjalasöfnum svo tryggt sé að hægt sé að nálgast þau hratt og örugglega yfir allt varðveislutímabilið.
2. Heimilt er að setja upplýsingarnar og skjölin úr grunnskjali lyfjagátarkerfisins fram í einingum í samræmi við kerfið sem lýst er ítarlega í leiðbeiningunum um góðar starfsvenjur við lyfjagát.
3. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins má vista í rafrænu formi, að því tilskildu að miðillinn, sem varðveitir það, haldist læsilegur eftir því sem fram líða stundir og að hægt sé að hafa vel skipulagt og útprentað afrit tiltækt fyrir úttektir og eftirlitsúttektir.
4. Markaðsleyfishafi skal skrá allar breytingar á efni grunnskjals lyfjagátarkerfisins, sem gerðar hafa verið undanfarin fimm ár, í færslubókina sem um getur í 8. lið 3. gr., að undanskildum upplýsingunum sem um getur í b- til e-liðum 1. liðar 2. gr. og í 3. gr. Í færslubókinni skal markaðsleyfishafi taka fram dagsetningu breytingarinnar, tilgreina þann sem er ábyrgur fyrir henni og, eftir því sem við á, ástæðuna fyrir breytingunni.

6. gr.

Undirverktakastarfsemi

1. Markaðsleyfishafi getur falið þriðju aðilum að annast tiltekna starfsemi undir lyfjagátarkerfinu í undirverktöku. Markaðsleyfishafi skal samt sem áður bera fulla ábyrgð á því að grunnskjal lyfjagátarkerfisins sé fullgert og nákvæmt.
2. Markaðsleyfishafi skal geraskrá yfir undirverktakasamninga, sem í gildi eru milli hans og þriðju aðilanna sem um getur í 1. mgr., og tilgreina viðkomandi lyf og yfirráðasvæði.

7. gr.

Aðgengi að grunnskjali lyfjagátarkerfis og staðsetning þess

1. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins skal annaðhvort vera staðsett á þeim stað í Sambandinu, þar sem helsta lyfjagátarstarfsemi markaðsleyfishafa fer fram, eða á þeim stað í Sambandinu

(7) Stjtið. ESB L 334, 24.11.2008, bls. 7.

þar sem menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem ber ábyrgð á lyfjagát, starfar.

2. Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem ber ábyrgð á lyfjagát, hafi varanlegan aðgang að grunnskjali lyfjagátarkerfisins.

3. Grunnskjal lyfjagátarkerfisins skal vera varanlega og tafarlaust aðgengilegt til eftirlitsúttektar þar sem það er varðveitt.

Ef grunnskjal lyfjagátarkerfisins er varðveitt í rafrænu formi, í samræmi við 3. mgr. 5. gr., er nægilegt, að því er þessa grein varðar, að beinn aðgangur að gögnum, sem eru vistuð í rafrænu formi, sé fyrir hendi þar sem grunnskjal lyfjagátarkerfisins er varðveitt.

4. Að því er varðar 4. mgr. 23. gr. tilskipunar 2001/83/EB getur lögbært landsyfirvald takmarkað beiðni sína við tiltekna hluta eða einingar í grunnskjali lyfjagátarkerfisins og markaðsleyfishafinn skal bera kostnaðinn af því að leggja fram afrit af grunnskjalinu.

5. Lögbært landsyfirvald og Lyfjastofnun Evrópu geta beðið markaðsleyfishafann að leggja fram afrit af færslubókinni, sem um getur í 8. lið 3. gr., með reglulegu millibili.

II. KAFLI

Lágmarkskröfur um gæðakerfi fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfsemi

1. þáttur

Almenn ákvæði

8. gr.

Gæðakerfi

1. Markaðsleyfishafar, lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu setja á fót og nota fullnægjandi og skilvirk gæðakerfi fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfsemi sinnar.

2. Gæðakerfið skal ná yfir stjórnskipulag, ábyrgðarsvið, verklagsreglur, ferli og tilföng, viðeigandi fjármagnsstýringu, hlítningarstjórn (e. compliance management) og skjalastjórn.

3. Byggja skal gæðakerfið á allri eftirfarandi starfsemi:

- gerð gæðaáætlana: að koma á fót skipulagi og skipuleggja samþætt og samræmd ferli,
- fylgni við gæðakröfur: að annast verkefni og ábyrgðarsvið í samræmi við gæðakröfur,
- gæðaeftirlit og gæðatrygging: að vakta og meta hversu vel hefur tekist að koma á fót skipulagi og ferlum og hversu skilvirk framkvæmd ferlanna er,

d) úrbætur á gæðum: að leiðrétta og bæta skipulag og ferli eftir þörfum.

4. Skjalfesta skal alla þá þætti, kröfur og ákvæði, sem eru samþykkt fyrir gæðakerfið, á kerfisbundinn og skipulegan hátt í formi skriflegra stefna og aðferða, eins og gæðaáætlana, gæðahandbóka og gæðaskýrslna.

5. Allir aðilar, sem koma að verklagsreglum og ferlum gæðakerfa, sem lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu hafa komið á fót fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar, skulu bera ábyrgð á góðri framkvæmd þessara gæðakerfa og sjá til þess að kerfisbundinni aðferð sé beitt til að tryggja gæði og framkvæmd og viðhald gæðakerfisins.

9. gr.

Árangursvísindar

1. Markaðsleyfishafa, lögbærum landsyfirvöldum og Lyfjastofnun Evrópu er heimilt að nota árangursvísindar til að vakta stöðugt hvort framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar sé með góðum hætti.

2. Lyfjastofnun Evrópu getur birt skrá yfir árangursvísindar á grundvelli ráðlegginga frá nefndinni um áhættumat á sviði lyfjagátar.

2. þáttur

Lágmarkskröfur um gæðakerfi fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfsemi af hálfu markaðsleyfishafa

10. gr.

Stjórnun mannauðs

1. Markaðsleyfishafi skal hafa nægan fjölda hæfra og tilhlýðilega menntaðra og þjálfðra starfsmanna tiltækan til að annast lyfjagát.

Að því er varðar fyrstu undirgrein skal markaðsleyfishafi sjá til þess að menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem ber ábyrgð á lyfjagát, hafi aflað sér fullnægjandi, fræðilegrar og verklegar þekkingar fyrir framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar. Hafi menntaði og hæfi einstaklingurinn ekki lokið grunnnámi í læknisfræði, í samræmi við 24. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2005/36/EB frá 7. september 2005 um viðurkenningu á faglegri menntun og hæfi⁽⁸⁾, skal markaðsleyfishafi sjá til þess að menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem ber ábyrgð á lyfjagát, njóti aðstoðar aðila með læknisfræðilega menntun. Þessi aðstoð skal vera tilhlýðilega skjalfest.

2. Í starfslýsingum skal skilgreina skyldur stjórnenda og yfirmanna, þ.m.t. menntaða og hæfa einstaklingsins sem ber ábyrgð á lyfjagát. Innbyrðis tengsl þeirra og staða skal skilgreind í skipuriti. Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að

⁽⁸⁾ Stjtið. ESB L 255, 30.9.2005, bls. 22.

menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem ber ábyrgð á lyfjagát, hafi nægilegt vald til að hafa áhrif á framkvæmd gæðakerfisins og lyfjagátarstarfsemi markaðsleyfishafans.

3. Allt starfsfólk, sem fæst við framkvæmd lyfjagátarstarfsemi, skal hljóta grunn- og framhaldsþjálfun í tengslum við hlutverk sitt og ábyrgðarsvið. Markaðsleyfishafi skal varðveita þjálfunaráætlanir og þjálfunarskrár til að skjalfesta, viðhalda og þróa áfram hæfni starfsfólks og hafa þær til taks fyrir úttektir eða eftirlitsúttektir.

4. Markaðsleyfishafi skal leggja fram viðeigandi fyrirmæli um þau ferli sem fylgja skal í bráðatilvikum, þ.m.t. varðandi áframhaldandi rekstur.

11. gr.

Hlitingarstjórn

1. Sérstækar verklagsreglur og ferli varðandi gæðakerfið skulu vera fyrir hendi í því skyni að tryggja eftirfarandi:

- a) að markaðsleyfishafi sinni stöðugri vöktun lyfjagátargagna, rannsaki möguleika á að lágmarka og fyrirbyggja áhættu og geri viðeigandi ráðstafanir,
- b) að markaðsleyfishafi láti fara fram vísindalegt mat á öllum upplýsingum um áhættu af lyfjum eins og um getur í annarri undirgrein 1. mgr. 101. gr. í tilskipun 2001/83/EB,
- c) að nákvæm og sannprófanleg gögn um alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir, sem eru ekki alvarlegar, séu send í Eudravigilance-gagnagrunninn innan þeirra fresta sem kveðið er á um í fyrstu og annarri undirgrein 3. mgr. 107. gr. tilskipunar 2001/83/EB eftir því sem við á,
- d) gæði, heilleika og heildstæðni upplýsinga, sem lagðar eru fram um áhættu af lyfjum, auk aðferða til að koma í veg fyrir að sömu upplýsingar séu lagðar fram oftast en einu sinni og til að gilda ræsimerki í samræmi við 2. mgr. 21. gr.,
- e) skilvirk samskipti markaðsleyfishafa við lögbær landsyfírvöld og Lyfjastofnun Evrópu, þ.m.t. um nýja eða breytta áhættu, um grunnskjal lyfjagátarkerfisins, áhættustjórnarkerfi, ráðstafanir til að lágmarka áhættu, reglulega uppfærðar öryggisskýrslur, aðgerðir til úrbóta og forvarna sem og um rannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis,
- f) að markaðsleyfishafi sjái til þess að lyfjaupplýsingar séu uppfærðar reglulega í samræmi við vísindabekkingu, þ.m.t. hvers kyns mat og ráðleggingar sem hafa verið birt opinberlega á evrópsku lyfjagátinni, og á grundvelli stöðugar vöktunar markaðsleyfishafa á upplýsingum sem birtar eru á vefgáttinni,

g) að markaðsleyfishafi miðli öryggisupplýsingum, sem máli skipta, með viðeigandi hætti til heilbrigðisstarfsmanna og sjúklinga.

2. Ef markaðsleyfishafi hefur falið undirverktökum einhver verkefni sín sem varða lyfjagát ber markaðsleyfishafi ábyrgðina á því að tryggja að skilvirku gæðakerfi sé beitt í tengslum við þau verkefni.

12. gr.

Skjalastjórn og varðveisla gagna

1. Markaðsleyfishafar skulu skrá allar upplýsingar um lyfjagát og sjá til þess að þær séu meðhöndlaðar og geymdar þannig að unnt sé að miðla þeim, túlka þær og sannprófa með nákvæmum hætti.

Markaðsleyfishafar skulu koma á fót skjalastjórnarkerfi fyrir öll skjöl, sem eru notuð í lyfjagátarstarfsemi, sem tryggir að skjölin séu endurheimtanleg auk þess að tryggja að unnt sé að rekja ráðstafanir, sem eru gerðar til að rannsaka öryggisvanda, rekja tímaröð þessara rannsókna og rekja ákvarðanir um öryggisvanda, þ.m.t. dagsetningar þeirra og ferlið við ákvarðanatökuna.

Markaðsleyfishafar skulu koma á fyrirkomulagi sem gerir kleift að rekja tilkynningar um aukaverkanir og fylgja þeim eftir.

2. Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að skjölin, sem um getur í 2. gr., séu varðveitt í a.m.k. fimm ár eftir að markaðsleyfishafi hefur fellt kerfið, eins og því er lýst í grunnskjali lyfjagátarkerfisins, formlega úr gildi.

Varðveita skal gögn og skjöl um lyfjagát og skjöl, sem varða einstök lyf með markaðsleyfi, svo lengi sem lyfið er með markaðsleyfi og í a.m.k. 10 ár eftir að markaðsleyfið fellur úr gildi. Skjölin skulu þó varðveitt lengur ef þess er krafist í lögum Sambandsins eða landslögum.

13. gr.

Úttekt

1. Gera skal áhættumiðaðar úttektir á gæðakerfinu með reglulegu millibili til að tryggja að það samræmist kröfum um gæðakerfi, sem settar eru fram í 8., 10., 11. og 12. gr., og til að ákvarða skilvirkni þess. Einstaklingar, sem eiga enga beina hlutdeild í þeim málum eða ferlum sem verið er að taka út, skulu gera úttektirnar.

2. Ef nauðsyn krefur skal ráðist í aðgerðir til úrbóta, þ.m.t. eftirfylgniúttekt á annmörkum. Gera skal skýrslu um niðurstöður úttektarinnar fyrir hverja úttekt og eftirfylgniúttekt. Senda skal úttektarskýrsluna til stjórnenda sem bera ábyrgð á málunum sem tekin voru út. Skjalfesta skal dagsetningar og niðurstöður úttekta og eftirfylgniúttekta í samræmi við aðra undirgrein 2. mgr. 104. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

3. þáttur

**Lágmarkskröfur um gæðakerfi fyrir
framkvæmd lyfjagátarstarfsemi af hálfu
lögbærra landsyfivalda og Lyfjastofnunar
Evrópu**

14. gr.

Stjórnun mannaúðs

1. Lögbær landsyfivöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu hafa nægan fjölda hæfra og tilhlýðilega menntaðra og þjálfaðra starfsmanna tiltækan til að framkvæma lyfjagátarstarfsemi.

Stjórnskipulag og skipting verkefna og ábyrgðasviða skulu vera skýr og, eftir því sem þurfa þykir, aðgengileg. Koma skal á fót tengiliðum.

2. Allt starfsfólk, sem fæst við framkvæmd lyfjagátarstarfsemi, skal hljóta grunn- og framhaldsþjálfun. Lögbær landsyfivöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu varðveita þjálfunaráætlanir og þjálfunarskrár til að skjalfesta, viðhalda og þróa áfram hæfni starfsfólks og hafa þær tiltækar fyrir úttektir.

3. Lögbær landsyfivöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu veita starfsfólki sínu viðeigandi fyrirmæli um þau ferli sem fylgja skal í bráðatilvikum, þ.m.t. varðandi áframhaldandi rekstur.

15. gr.

Hlítingarstjórn

1. Lögbær landsyfivöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu fastsetja sértækar verklagsreglur og ferli til að uppfylla öll eftirfarandi markmið:

- a) að tryggja að framlögð gögn um lyfjagát séu metin með tilliti til gæða, þ.m.t. heildstæði þeirra,
- b) að tryggja að mat á gögnum um lyfjagát og úrvinnsla þeirra fari fram innan þeirra fresta sem kveðið er á um í tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004,
- c) að tryggja óhæði í framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar,
- d) að tryggja skilvirk samskipti á milli lögbærra landsyfivalda og milli þeirra og Lyfjastofnunar Evrópu, sem og við sjúklinga, heilbrigðisstarfsmenn, markaðsleyfishafa og almenning,
- e) að tryggja að lögbær landsyfivöld og Lyfjastofnun Evrópu upplýsi hvert annað og framkvæmdastjórnina um fyrirætlanir sínar varðandi tilkynningar sem tengjast öryggi lyfs með markaðsleyfi í nokkrum aðildarríkjum eða um virkt efni í slíku lyfi í samræmi við 106. grein a í tilskipun 2001/83/EB,
- f) að gerðar séu eftirlitsúttektir, þ.m.t. eftirlitsúttektir fyrir leyfisveitingu.

2. Auk verklagsreglnanna, sem um getur í 1. mgr., skulu lögbær landsyfivöld setja verklagsreglur um samantekt og skráningu á öllum aukaverkunum sem grunur er um og koma fram á yfirráðasvæði þeirra.

3. Lyfjastofnun Evrópu skal setja verklagsreglur um vöktun læknisfræðirita í samræmi við 27. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

16. gr.

Skjalastjórn og varðveisla gagna

1. Lögbær landsyfivöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu skrá allar upplýsingar um lyfjagát og sjá til þess að þær séu meðhöndlaðar og geymdar þannig að hægt sé að miðla þeim, túlka þær og sannprófa með nákvæmum hætti.

Þau skulu koma á fót skjalastjórnarkerfi fyrir öll skjöl, sem eru notuð í lyfjagátarstarfsemi, sem tryggir að skjölin séu endurheimtanleg auk þess að tryggja að unnt sé að rekja ráðstafanir, sem eru gerðar til að rannsaka öryggisvanda, rekja tímaröð þessara rannsókna og rekja ákvarðanir um öryggisvanda, þ.m.t. dagsetningar þeirra og ferlið við ákvarðanatökuna.

2. Lögbær landsyfivöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu sjá til þess að grundvallarskjöl, sem lýsa lyfjagátarkerfi þeirra, séu varðveitt í a.m.k. fimm ár eftir að kerfið hefur verið formlega fellt úr gildi.

Geyma skal gögn um lyfjagát og skjöl, sem tengjast einstökum lyfjum með markaðsleyfi, svo lengi sem lyfið er með markaðsleyfi og í a.m.k. 10 ár eftir að markaðsleyfið fellur úr gildi. Skjölin skulu þó varðveitt lengur ef þess er krafist í lögum Sambandsins eða landslögum.

17. gr.

Úttekt

1. Gera skal áhættumiðaðar úttektir á gæðakerfinu með reglulegu millibili með sameiginlegri aðferðafræði til að tryggja að það samræmist kröfunum, sem settar eru fram í 8., 14., 15. og 16. gr., og til að tryggja skilvirkni þess.

2. Ef nauðsyn krefur skal ráðast í aðgerðir til úrbóta þ.m.t. eftirfylgniúttekt á annmörkum. Senda skal úttektarskýrsluna til stjórnenda sem bera ábyrgð á málunum sem tekin voru út. Skjalfesta skal dagsetningar og niðurstöður úttekta og eftirfylgniúttekta.

III. KAFLI

**Lágmarkskröfur varðandi vöktun gagna í Eudravigilance-
gagnagrunninum**

18. gr.

Almennar kröfur

1. Lyfjastofnun Evrópu og lögbær landsyfivöld skulu starfa saman að vöktun gagna sem eru tiltæk í Eudravigilance-gagnagrunninum.

2. Markaðsleyfishafar skulu vakta gögnin sem eru tiltæk í Eudravigilance-gagnagrunninum, að því marki sem þeir hafa aðgang að honum.

3. Markaðsleyfishafar, lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu tryggja stöðuga vöktun gagna í Eudravigilance-gagnagrunninum og tíðni vöktunar skal vera í réttu hlutfalli við greinda áhættu, hugsanlega áhættu og þörfina á viðbótarupplýsingum.

4. Lögbær yfirvöld í hverju aðildarríki skulu bera ábyrgð á vöktun gagna sem eru upprunnin á yfirráðasvæði aðildarríkisins.

19. gr.

Greining breyttrar og nýrrar áhættu

1. Sanngreiningu nýrrar eða breyttrar áhættu skal grundvallast á frumgreiningu og greiningu ræsimerkja sem varða lyf eða virkt efni.

Að því er þennan kafla varðar merkir „ræsimerki“ upplýsingar frá einni eða mörgum heimildum, þ.m.t. úr athugunum og tilraunum, sem benda til nýs, hugsanlegs orsakasambands eða nýrrar hliðar á þekktum tengslum milli inngrips og atburðar eða raða af tengdum atburðum, annaðhvort óæskilegum eða gagnlegum, sem teljast nægilega líklegar til að réttlæta aðgerðir til sannprófunar.

Að því er varðar vöktun gagna í Eudravigilance-gagnagrunninum skal aðeins huga að ræsimerkjum sem tengjast aukaverkunum.

2. Frumgreining ræsimerkis skal byggjast á þverfaglegri nálgun. Tölfræðileg greining skal koma til viðbótar við frumgreiningu ræsimerkis í Eudravigilance-gagnagrunninum, eftir því sem við á. Lyfjastofnun Evrópu getur birt skrá yfir læknisfræðilega atburði sem taka skal tillit til við frumgreiningu ræsimerkis, að höfðu samráði við nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar.

20. gr.

Aðferðir við að ákvarða sönnunargildi ræsimerkis

1. Lögbær landsyfirvöld, markaðsleyfishafar og Lyfjastofnun Evrópu skulu ákvarða sönnunargildi ræsimerkis með viðurkenndri aðferð þar sem tekið er tillit til klínísks mikilvægis og meginlegs styrkleika tengslanna, samkvæmni gagnanna, sambandsins milli váhrifa og svörunar, áreiðanleika í líffræðilegu tilliti, niðurstaðna úr tilraunum, hugsanlegra samsvarana og eðlis og gæða gagnanna.

2. Við forgangsröðun ræsimerkja er unnt að taka tillit til ólíkra þátta, einkum hvort tengslin séu ný eða hvort lyfið sé nýtt, þátta sem varða styrkleika tengslanna, þátta sem varða alvarleika verkana og þátta sem varða skráningu tilkynninga í Eudravigilance-gagnagrunninum.

3. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal endurskoða reglulega aðferðina eða aðferðirnar, sem eru notaðar, og birta ráðleggingar eins og við á.

21. gr.

Stjórnun ræsimerkjaferlisins

1. Stjórnun ræsimerkjaferlisins nær yfir eftirfarandi starfsemi: frumgreiningu ræsimerkja, gildingu ræsimerkja, staðfestingu ræsimerkja, greiningu og forgangsröðun ræsimerkja, mat á ræsimerkjum og ráðleggingum um aðgerðir.

Að því er varðar þessa grein er með „gildingu ræsimerkis“ átt við ferlið til að meta gögn, sem renna stöðum undir frumgreint ræsimerki, í því skyni að sannreyna hvort tiltækar heimildir innihaldi nægar, rökstuddar vísbendingar um tilvist nýs, hugsanlegs orsakasambands eða nýja hlið á þekktum tengslum og réttlæti því frekari greiningu á ræsimerkinu.

2. Þegar markaðsleyfishafi frumgreinir nýtt ræsimerki við vöktun sína á Eudravigilance-gagnagrunninum skal hann gilda það og tilkynna það þegar í stað til Lyfjastofnunar Evrópu og lögbærra landsyfirvalda.

3. Ef talin er þörf á frekari greiningu á giltu ræsimerki skal staðfesta það svo fljótt sem auðið er, og eigi síðar en 30 dögum eftir viðtöku þess, sem hér segir:

- þegar ræsimerki varðar lyf sem veitt hefur verið leyfi fyrir í samræmi við tilskipun 2001/83/EB skal lögbært yfirvald í aðildarríki, þar sem lyfið er sett á markað, eða lögbært yfirvald í einhverju ábyrgðaraðildarríki (e. lead Member State) eða meðábyrgðaraðildarríki (e. co-leader), sem hefur verið skipað í samræmi við 1. mgr. 22. gr., staðfesta það,
- þegar ræsimerki varðar lyf sem hlotið hefur leyfi í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal Lyfjastofnun Evrópu staðfesta það í samstarfi við aðildarríkin.

Við greiningu á giltu ræsimerki geta lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu tekið tillit til annarra upplýsinga um lyfið sem eru tiltækar.

Ef gildi ræsimerkis er óstaðfest skal gefa sérstakan gaum að óstaðfestum ræsimerkjum sem varða tiltekið lyf ef í kjölfar þeirra koma ný ræsimerki sem varða sama lyfið.

4. Með fyrirvara um 2. og 3. mgr. skulu lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu gilda og staðfesta öll ræsimerki sem þau frumgreina við samfellda vöktun sína á Eudravigilance-gagnagrunninum.

5. Öll staðfest ræsimerki skulu færð inn í rakningarkerfið, sem Lyfjastofnun Evrópu stýrir, og skulu send til fyrstu greiningar og forgangsröðunar hjá nefndinni um áhættumat á sviði lyfjagátar í samræmi við 2. mgr. 107. gr. h í tilskipun 2001/83/EB og 2. mgr. 28. gr. a í reglugerð (EB) nr. 726/2004.

6. Lyfjastofnun Evrópu skal þegar í stað tilkynna hlutaðeigandi markaðsleyfishafa eða markaðsleyfishöfum um þær niðurstöður nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar sem varða mat á staðfestum ræsimerkjum.

22. gr.

Verkdeiling í tengslum við stjórnun ræsimerkjafærlisins

1. Þegar um er að ræða lyf sem veitt hefur verið leyfi fyrir í samræmi við tilskipun 2001/83/EB í fleiri en einu aðildarríki og þegar um er að ræða virk innihaldsefni sem eru í nokkrum lyfjum sem a.m.k. eitt markaðsleyfi hefur verið veitt fyrir í samræmi við tilskipun 2001/83/EB geta aðildarríkin samþykkt, innan samræmingarhópsins sem kveðið er á um í 27. gr. tilskipunar 2001/83/EB, að tilnefna ábyrgðaraðildarríki og, eftir því sem við á, meðábyrgðaraðildarríki. Allar slíkar tilnefningar skal endurskoða a.m.k. á fjögurra ára fresti.

Ábyrgðaraðildarríki skal fylgjast með Eudravigilance-gagnagrunninum og gilda og staðfesta ræsimerki, í samræmi við 3. og 4. mgr. 21. gr., fyrir hönd annarra aðildarríkja. Aðildarríkið, sem tilnefnt er sem meðábyrgðaraðildarríki, skal aðstoða ábyrgðaraðildarríkið við að leysa verkefni sín.

2. Þegar ábyrgðaraðildarríki er tilnefnt ásamt, eins og við á, meðábyrgðaraðildarríki getur samræmingarhópurinn tekið tillit til þess hvort eitthvert aðildarríki starfi sem tilvísunaraðildarríki, í samræmi við 1. mgr. 28. gr. tilskipunar 2001/83/EB, eða sem skýrslugjafi fyrir mat á reglulega uppfærðri öryggisskýrslu í samræmi við 107. gr. e í þeirri tilskipun.

3. Lyfjastofnun Evrópu skal birta skrá á evrópsku lyfjagáttinni yfir virku efnin, sem falla undir verkdeilingu í samræmi við þessa grein, og ábyrgðaraðildarríkið og meðábyrgðaraðildarríkið sem hafa verið tilnefnd til að vakta þessi efni í Eudravigilance-gagnagrunninum.

4. Með fyrirvara um 1. mgr. skulu öll aðildarríki áfram bera ábyrgð á vöktun gagna í Eudravigilance-gagnagrunninum í samræmi við c-lið 1. mgr. 107. gr. h og 3. mgr. 107. gr. h í tilskipun 2001/83/EB.

5. Að því er varðar lyf sem veitt hefur verið leyfi fyrir í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal Lyfjastofnun Evrópu njóta aðstoðar skýrslugjafans, sem nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar tilnefndi í samræmi við 1. mgr. 62. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, við vöktun gagna í Eudravigilance-gagnagrunninum.

23. gr.

Stuðningur við frumgreiningu ræsimerkja

Lyfjastofnun Evrópu skal styðja vöktun Eudravigilance-gagnagrunnsins með því að veita lögbærum landsyfirvöldum aðgang að eftirfarandi upplýsingum:

- a) gagnafrálagi og tölfræðiskýrslum sem gefa yfirlit yfir allar aukaverkanir sem tilkynntar eru til Eudravigilance-gagnagrunnsins í tengslum við virkt efni eða lyf,
- b) sérsniðnum fyrirspurnum sem renna stöðum undir mat á tilkynningum um stök tilvik aukaverkana og mat á raðir tilvika,

c) sérsniðinni flokkun og lagskiptingu gagna sem gera kleift að ákvarða sjúklingahópa þar sem áhætta á aukaverkunum er mikil eða þar sem áhætta er á alvarlegum aukaverkunum,

d) tölfræðilegar aðferðir við frumgreiningu ræsimerkja

Lyfjastofnun Evrópu skal einnig sjá til þess að markaðsleyfishafar styðji vöktun Eudravigilance-gagnagrunnsins með viðeigandi hætti.

24. gr.

Skoðunarskrá yfir frumgreiningu ræsimerkja

1. Lögbær landsyfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu halda skoðunarskrá yfir þá starfsemi sína viðvíkjandi frumgreiningu ræsimerkja, sem fer fram í Eudravigilance-gagnagrunninum, og sömuleiðis um fyrirspurnir því viðkomandi og niðurstöður þeirra.

2. Skoðunarskráin skal gera kleift að rekja hvernig ræsimerki hafa verið frumgreind og hvernig mati á giltum og staðfestum ræsimerkjum er háttað.

IV. KAFLI

Notkun íðorða, sniða og staðla

25. gr.

Alþjóðlega viðurkennd íðorðanotkun

1. Til að flokka upplýsingar um lyfjagát og lyf, til að nálgast þær, setja þær fram, meta samband áhættu og ávinnings samkvæmt þeim og skiptast á rafrænum gögnum og eiga samskipti um þær skulu aðildarríkin, markaðsleyfishafar og Lyfjastofnun Evrópu nota íðorð í samræmi við eftirfarandi:

- a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), sem var þróuð á vegum alþjóðaráráðstefnunnar um samhæfingu á tæknilegum kröfum varðandi skráningu mannalýfja (e. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)),
- b) listana yfir stöðluð íðorð sem framkvæmdastjórn Evrópsku lyfjaskrárinnar birtir,
- c) íðorð sem sett eru fram í EN ISO 11615:2012, Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála – Auðkenning lyfja – Gagnaeyningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um lyf (ISO/FDIS 11615:2012),
- d) íðorð sem sett eru fram í EN ISO 11616:2012 Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála – Auðkenning lyfja – Gagnaeyningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um lækningavörur (ISO/FDIS 11616:2012),

e) iðorð sem sett eru fram í EN ISO 11238:2012 Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um efni (ISO/FDIS 11238:2012),

f) iðorð sem sett eru fram í EN ISO 11239:2012 Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um lyfjaskammta, framleiðslueiningar, inngjafarleiðir og innþökkun (ISO/FDIS 11239:2012),

g) iðorð sem sett eru fram í EN ISO 11240:2012 Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á mælieiningum (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Aðildarríkin, lögbær landsyfirvöld eða markaðsleyfishafar skulu fara fram á að alþjóðaráðstefnan um samþæfingu á tæknilegum kröfum varðandi skráningu mannalyfja, framkvæmdastjórn Evrópsku lyfjaskrárinnar, Staðlasamtök Evrópu eða Alþjóðlegu staðlasamtökin bæti nýju iðorði við iðorðin sem um getur í 1. mgr. ef nauðsyn krefur. Í því tilviki skulu þau tilkynna Lyfjastofnun Evrópu um það.

3. Aðildarríkin, markaðsleyfishafar og Lyfjastofnun Evrópu skulu fylgjast með iðorðanotkuninni sem um getur í 1. mgr., annaðhvort með kerfisbundnum hætti eða reglulegu slimbimati.

26. gr.

Notkun alþjóðlega viðurkenndra sniða og staðla

1. Til að lýsa upplýsingum um lyfjagát og lyf, til að nálgast þær, setja þær fram, meta samband áhættu og ávinnings samkvæmt þeim og skiptast á rafrænum gögnum og eiga samskipti um þær skulu lögbær landsyfirvöld, markaðsleyfishafar og Lyfjastofnun Evrópu beita eftirfarandi sniðum og stöðlum:

a) Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM), sem er sniðið fyrir rafræn skil á upplýsingum um öll mannalyf með markaðsleyfi í Sambandinu í samræmi við aðra undirgrein 2. mgr. 57. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, eins og Lyfjastofnun Evrópu birtir sniðið,

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 staðlinum „Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification“.

2. Að því er varðar 1. mgr. geta lögbær landsyfirvöld, markaðsleyfishafar og Lyfjastofnun Evrópu einnig notað eftirfarandi snið og staðla:

a) EN ISO 27953-2:2011 Health Informatics, Individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance — 2. hluti: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR (ISO 27953-2:2011),

b) EN ISO 11615:2012, Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um lyf (ISO/FDIS 11615:2012),

c) EN ISO 11616:2012, Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um lækningavörur (ISO/FDIS 11616:2012),

d) EN ISO 11238:2012, Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um efni (ISO/FDIS 11238:2012),

e) EN ISO 11239:2012, Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á eftirlitsskyldum upplýsingum um lyfjaskammta, framleiðslueiningar, inngjafarleiðir og innþökkun (ISO/FDIS 11239:2012),

f) EN ISO 11240:2012, Upplýsingatækni á sviði heilbrigðismála - Auðkenning lyfja - Gagnaeiningar og kerfi til einkvæmrar auðkenningar og skipta á mælieiningum (ISO/FDIS 11240:2012).

V. KAFLI

Afhending tilkynninga um aukaverkanir sem grunur er um

27. gr.

Tilkynningar um stök tilvik aukaverkana

Tilkynningar um stök tilvik aukaverkana eru notaðar til að tilkynna til Eudravigilance-gagnagrunnsins um aukaverkanir lyfs sem grunur er um og koma fram hjá einum sjúklingi á tilteknum tíma.

28. gr.

Efni tilkynninga um stök tilvik aukaverkana

1. Aðildarríkin og markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að tilkynningar um stök tilvik aukaverkana séu eins fullgerðar og unnt er og skulu einnig tilkynna um uppfærslur slíkra tilkynninga til Eudravigilance-gagnagrunnsins með nákvæmum og áreiðanlegum hætti.

Ef um er að ræða hraðtilkynningu skal í tilkynningu um stakt tilvik aukaverkana geta a.m.k. um einn persónugreinanlegan tilkynnanda, einn persónugreinanlegan sjúkling, eina aukaverkun, sem grunur er um, og lyfið eða lyfin sem um er að ræða.

2. Aðildarríkin og markaðsleyfishafar skulu skrá allar nauðsynlegar upplýsingar til að unnt sé að afla eftirfylgni-upplýsinga varðandi tilkynningar um stök tilvik aukaverkana. Skjal festa skal eftirfylgni með tilkynningum á fullnægjandi hátt.

3. Þegar aukaverkanir, sem grunur er um, eru tilkynntar skulu aðildarríkin og markaðsleyfishafar veita allar fánlegar upplýsingar um hvert einstakt tilvik, þ.m.t. eftirfarandi:

- stjórnsýsluupplýsingar: tegund tilkynningar, dagsetning, alþjóðlegt og einkvæmt kenninúmer tilviks auk einkvæms auðkennis sendandans og upplýsingar um gerð sendanda, dagsetningin þegar skýrslan barst fyrst frá heimildinni og viðtökudagur nýjustu upplýsinganna, með nákvæmri dagsetningu, önnur tilviksauðkenni og heimildir fyrir þeim auk tilvísana í önnur skjöl sem eru tiltæk og í vörslu þess sem sendir tilkynningu um stakt tilvik aukaverkana, eftir atvikum,
- tilvísanir í heimildir í samræmi við „Vancouver-kerfið“ sem alþjóðanefnd ritstjóra læknatímarita⁽⁹⁾ þróaði fyrir aukaverkanir sem skýrt er frá í alþjóðlegum heimildum, þ.m.t. ítarleg samantekt á ensku úr greininni,
- tegund rannsóknar og heiti, rannsóknarnúmer bakhjarls eða skráningarnúmer rannsóknar, fyrir skýrslur úr rannsóknum sem falla ekki undir tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/20/EB frá 4. apríl 2001 um samræmingu á lögum og

stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum⁽¹⁰⁾,

- upplýsingar um frumheimild eða -heimildir: upplýsingar sem auðkenna tilkynnandann, þ.m.t. búsetuaðildarríki hans og faglega menntun hans og hæfi,
- upplýsingar sem auðkenna sjúklinginn (og foreldri ef um er að ræða tilkynningu um aukaverkun hjá barni eftir lyfjanotkun foreldris), þ.m.t. aldur hans þegar aukaverkun kom fyrst fram, aldursflokkur, tímabil meðgöngu þegar aukaverkun eða atburður kom í ljós hjá fósttri, þyngd, hæð og kyn sjúklings, síðasti dagur tíðablæðinga og/eða tímabil meðgöngu þegar váhrif áttu sér stað,
- heilsufarssaga sem skiptir máli og undirliggjandi sjúkdómar,
- heiti lyfsins eða lyfjanna, samkvæmt skilgreiningu í 20. mgr. 1. gr. tilskipunar 2001/83/EB, sem grunur er um að tengist tilvikum aukaverkana, þ.m.t. milliverkandi lyf eða, ef heitið er ekki þekkt, heiti virka efnisins eða efnanna og allir aðrir eiginleikar sem auðkenna lyfið eða lyfin, þ.m.t. nafn markaðsleyfishafans, markaðsleyfisnúmerið, landið þar sem markaðsleyfið var veitt, lyfjaformið og íkomuleið eða -leiðir (foreldris), ábending eða ábendingar um notkun í viðkomandi tilvik, lyfjaskammtar, upphafs- og lokadagur lyfjagjafar, hvaða ráðstafanir hafa verið gerðar vegna lyfsins eða lyfjanna, áhrif þess að stöðva meðferð og þess að hefja aftur meðferð með lyfjum sem grunur er um að valdi aukaverkunum,
- lotunúmer líffræðilegs lyfs eða lyfja,
- lyf sem tekin eru samhliða, auðkennd í samræmi við g-lið, og sem ekki leikur grunur á að tengist tilviki aukaverkunar og fyrri lyfjameðferð sjúklings (og foreldris), eftir atvikum,
- upplýsingar um aukaverkun eða aukaverkanir sem grunur er um: upphafs- og lokadagur eða lengd þeirra, alvarleiki þeirra, niðurstöður úr síðasta eftirliti með aukaverkun eða aukaverkunum sem grunur er um, tímabil milli gjafa á lyfi sem grunur er um að valdi aukaverkunum og hvenær aukaverkana verður fyrst vart, lýsingar upphaflegs tilkynnanda á aukaverkun eða aukaverkunum og aðildarríki eða þriðja land þar sem aukaverkunin, sem grunur er um, kemur fram,
- niðurstöður úr prófunum og ferlum sem skipta máli fyrir rannsóknina á sjúklingnum,
- við andlát sjúklings, dánardagur og tilkynnt dánarorsök, þ.m.t. orsakir sem eru staðfestar með krufningu,
- lýsing á tilviki, eftir því sem við verður komið, með öllum viðeigandi upplýsingum um einstök tilvik, að undanskildum aukaverkunum sem eru ekki alvarlegar,
- ástæðurnar fyrir því að ógilda eða breyta tilkynningu um stakt tilvik aukaverkana.

⁽⁹⁾ Alþjóðanefnd ritstjóra læknatímarita. Samræmiskröfur fyrir handrit sem send eru til líffæknisfræðilegra tímarita. N Engl J Med 1997; 336:309-15.

⁽¹⁰⁾ Stjtið. EB L 121, 1.5.2001, bls. 34.

Við beitingu b-liðar, að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu, skal markaðsleyfishafinn, sem sendi inn frumskýrsluna, leggja fram afrit af viðkomandi grein, að teknu tilliti til takmarkana vegna höfundaréttar, og heildarþýðingu greinarinnar á ensku.

Að því er varðar h-lið skal vera fyrir hendi eftirfylgniferli til að finna lotunúmer þegar það er ekki tilgreint í frumskýrslunni.

Að því er varðar m-lið skal setja upplýsingarnar fram í rökréttri tímaröð sem sýnir reynslu sjúklings, þ.m.t. klíniska framvindu, meðferðarráðstafanir, niðurstöður og framhaldsupplýsingar sem hafa fengist, allar niðurstöður úr krufningu eða rannsóknum eftir andlát sem skipta máli, í samantekt lýsingarinnar.

4. Þegar tilkynnt er um aukaverkanir, sem grunur er um, í lýsingu og textalýsingu á öðru opinberu tungumáli Sambandsins en ensku skal markaðsleyfishafi láta fylgja með upphaflegan, orðréttan texta og samantekt úr honum á ensku.

Aðildarríkin geta lagt fram lýsingar á tilvikum á opinberu tungumáli eða tungumálum sínum. Þegar Lyfjastofnun Evrópu eða önnur aðildarríki óska eftir því skulu þýðingar á tilvikum fylgja slíkum tilkynningum svo hægt sé að leggja mat á hugsanleg ræsimerki.

Nota skal ensku þegar tilkynnt er um aukaverkanir sem grunur er um og koma fram utan Sambandsins.

29. gr.

Snið rafrænna tilkynninga um aukaverkanir sem grunur er um

Aðildarríki og markaðsleyfishafar skulu nota sniðin, sem kveðið er á um í 26. gr., og íðorðin, sem kveðið er á um í 25. gr., í rafrænum tilkynningum um aukaverkanir sem grunur er um.

VI. KAFLI

Áætlunir um áhættustjórnun

30. gr.

Efni áætlunar um áhættustjórnun

1. Áætlunin um áhættustjórnun, sem markaðsleyfishafi kemur á, skal fela í sér eftirfarandi efnisþætti:

- auðkenningu eða lýsingu á öryggiseiginleikum viðkomandi lyfs eða lyfja,
- upplýsingar um hvernig megi lýsa enn frekar öryggiseiginleikum viðkomandi lyfs eða lyfja,
- skjalfesting á ráðstöfunum sem gerðar eru til að lágmarka áhættu sem tengd er við lyfið, þ.m.t. mat á skilvirkni þessara aðgerða,
- skjalfestingu á skyldum sem ber að uppfylla eftir veitingu markaðsleyfis og hafa verið settar sem skilyrði í markaðsleyfinu.

2. Lyf sem innihalda sama virka efnið og tilheyra sama markaðsleyfishafanum kunna að falla undir sömu áætlunina um áhættustjórnun, eftir því sem við á.

3. Þegar áætlun um áhættustjórnun vísar til rannsókna eftir veitingu markaðsleyfis skal tilgreina í henni hvort markaðsleyfishafi hafi átt frumkvæði að rannsóknunum, haft umsjón með þeim eða fjármagnað þær af fúsum og fjálsam

vilja eða hvort lögbær landsyfirvöld, Lyfjastofnun Evrópu eða framkvæmdastjórnin hafi skyldað hann til þess. Allar skyldur eftir veitingu markaðsleyfis skulu skráðar í samantekt áætlunarinnar um áhættustjórnun, ásamt tímaramma þeirra.

31. gr.

Samantekt áætlunar um áhættustjórnun

1. Samantekt áætlunarinnar um áhættustjórnun, sem verður gerð öllum aðgengileg í samræmi við c-lið 106. gr. tilskipunar 2001/83/EB og c-lið 1. mgr. 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, skal fela í sér meginþætti áætlunarinnar um áhættustjórnun með sérstakri áherslu á aðgerðir til að lágmarka áhættu og, með tilliti til skilgreiningar á öryggi viðkomandi lyfs, mikilvægar upplýsingar um hugsanlega og greinda áhættu, auk þeirra upplýsinga sem vantar.

2. Þegar áætlun um áhættustjórnun varðar fleiri en eitt lyf skal leggja fram sérstaka samantekt úr henni fyrir hvert lyf.

32. gr.

Uppfærslur á áætlun um áhættustjórnun

1. Þegar markaðsleyfishafi uppfærir áætlun um áhættustjórnun skal hann leggja uppfærðu áætlunina fyrir lögbær landsyfirvöld eða Lyfjastofnun Evrópu, eins og við á. Að fengnu samþykki lögbærra landsyfirvalda og Lyfjastofnunar Evrópu getur markaðsleyfishafi valið þann kost að leggja aðeins fram þær einingar sem uppfærslan á við um. Ef nauðsyn krefur skal markaðsleyfishafi leggja fram uppfærða samantekt á áætluninni um áhættustjórnun fyrir lögbær landsyfirvöld eða Lyfjastofnun Evrópu.

2. Hver framlagning á áætlun um áhættustjórnun skal hafa sérstakt útgáfunúmer og vera dagsett.

33. gr.

Snið áætlunar um áhættustjórnun

Áætlun um áhættustjórnun skal vera með sniðinu sem sett er fram í I. viðauka.

VII. KAFLI

Reglulega uppfærðar öryggisskýrslur

34. gr.

Efni reglulega uppfærðra öryggisskýrslna

1. Reglulega uppfærð öryggisskýrsla skal byggjast á öllum tiltækum gögnum og skal í henni leggja áherslu á nýjar upplýsingar sem hafa komið fram eftir gagnalæsingu (e. data lock point) síðustu öryggisskýrslunnar á undan.

2. Í reglulega uppfærðu öryggisskýrslunni skal vera nákvæmt mat á þýðinu sem getur orðið fyrir váhrifum af lyfinu, þ.m.t. öll gögn sem varða solumagn og fjölda ávísana. Þessu váhrifamati skal fylgja eigindleg og megindleg greining á raunverulegri notkun þar sem tilgreina skal, eftir því sem við á, muninn á raunverulegri notkun og tilgreindri notkun, á grundvelli allra gagna sem markaðsleyfishafi hefur aðgang að, þ.m.t. niðurstaðna úr athugunarrannsóknum eða rannsóknum um lyfjanotkun.

3. Í reglulega uppfærðu öryggisskýrslunni skulu vera niðurstöður úr mati á skilvirkni aðgerða sem miða að því að lágmarka áhættu og skipta máli fyrir matið á sambandinu milli áhættu og ávinnings.

4. Ekki skal krefjast þess að markaðsleyfishafar láti kerfisbundið fylgja með ítarlegar skrár yfir einstök tilvik, þ.m.t. lýsingar á tilvikum í reglulega uppfærðu öryggisskýrslunni. Samt sem áður skulu þeir leggja fram tilfella lýsingar í viðeigandi kafla um áhættumat í reglulega uppfærðu öryggisskýrslunni ef þær eru órjúfanlegur þáttur í vísindalegri greiningu á ræsimerki eða öryggisvanda í viðkomandi kafla um áhættumat.

5. Á grundvelli matsins á uppsöfnuðum gögnum um öryggi og á grundvelli greiningarinnar á sambandinu milli áhættu og ávinnings skal markaðsleyfishafi draga ályktanir í reglulega uppfærðu öryggisskýrslunni um það hvort nauðsynlegt sé að gera breytingar og/eða gripa til aðgerða, þ.m.t. varðandi áhrifin á samþykktu samantektina á eiginleikum lyfsins eða lyfjanna sem öryggisskýrslan varðar.

6. Ef ekki eru fyrirmæli um annað í skrá Sambandsins yfir viðmiðunardagsetningar og skilatiðni, sem um getur í 107. grein c í tilskipun 2001/83/EB, eða samkvæmt samkomulagi við lögbær landsyfirvöld eða Lyfjastofnun Evrópu, eins og við á, skal gera eina reglulega uppfærða öryggisskýrslu fyrir öll lyf sem innihalda sama virka efnið og sem sami markaðsleyfishafi hefur hlotið leyfi fyrir. Reglulega uppfærð öryggisskýrsla skal ná yfir allar ábendingar, íkomuleiðir, lyfjaform og tilhögun á gjöf skammta, án tillits til þess hvort þau séu samþykkt undir öðrum nöfnum eða með öðrum aðferðum. Þar sem við á skulu gögn, sem varða sérstakar ábendingu, lyfjaform, íkomuleiðir eða tilhögun á gjöf skammta, lögð fram í aðskildum lið í reglulega uppfærðu öryggisskýrslunni og fjallað skal um hugsanlegan öryggisvanda til samræmis við það.

7. Ef ekki eru fyrirmæli um annað í skrá Sambandsins yfir viðmiðunardagsetningar og skilatiðni, sem um getur í 107. grein c í tilskipun 2001/83/EB, og efnið, sem reglulega uppfærða öryggisskýrslan fjallar um, er jafnframt leyft sem efnisþáttur í lyfi í fastri samsetningu skal markaðsleyfishafi annaðhvort leggja fram sérstaka reglulega uppfærða öryggisskýrslu fyrir samsetningu virkra efna, sem sami markaðsleyfishafi hefur fengið leyfi fyrir, með millivísunum í reglulega uppfærða öryggisskýrslu eða -skýrslur fyrir eitt efni eða leggja fram gögnin um samsetninguna í einni af reglulega uppfærðu öryggisskýrslunum um eitt efni.

35. gr.

Snið reglulega uppfærðra öryggisskýrslna

1. Rafrænar, reglulega uppfærðar öryggisskýrslur skulu lagðar fram samkvæmt sniðinu í II. viðauka.
2. Lyfjastofnun Evrópu getur birt sniðmát fyrir einingarnar sem settar eru fram í II. viðauka.

VIII. KAFLI

Öryggisrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis

36. gr.

Gildissvið

1. Þessi kafli gildir um öryggisrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis sem fela ekki í sér inngrip og sem markaðsleyfishafi hefur átt frumkvæði að, hefur umsjón með eða fjármagnar samkvæmt skyldum sem lögbær landsyfirvöld, Lyfjastofnun Evrópu eða framkvæmdastjórnin leggja á í samræmi við 21. gr. a og 22. gr. a í tilskipun 2001/83/EB og í samræmi við 10. gr. og 10. gr. a í reglugerð (EB) nr. 726/2004.

2. Markaðsleyfishafi skal leggja fram rannsóknaráætlun, útdrátt úr lokaskýrslu rannsóknarinnar og lokaskýrsluna í samræmi við 107. gr. n og 107. gr. p í tilskipun 2001/83/EB, á ensku nema þegar um er að ræða rannsóknir sem verða eingöngu gerðar í einu aðildarríki sem óskar eftir að rannsóknin verði gerð í samræmi við 22. gr. a í tilskipun 2001/83/EB. Að því er varðar síðastnefndu rannsóknirnar skal markaðsleyfishafi leggja fram enska þýðingu á fyrirsögn og útdrætti rannsóknaráætlunarinnar ásamt enskri þýðingu á útdrættinum úr lokaskýrslu rannsóknarinnar.

3. Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að allar upplýsingar úr rannsókn séu meðhöndlaðar og geymdar þannig að unnt sé að miðla þeim, túlka þær og sannprófa með nákvæmum hætti og sjá um að viðhalda trúnaðarleynd á skráum um þátttakendur rannsóknarinnar. Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að gagnasafn greiningarinnar og tölfraeðiáætlanirnar, sem notuð voru til að framleiða gögnin í lokaskýrslu rannsóknarinnar, séu varðveitt með rafrænu sniði og aðgengileg fyrir úttektir og eftirlitsúttektir.

4. Lyfjastofnun Evrópu getur birt viðeigandi sniðmát fyrir rannsóknaráætlunina, útdráttinn og lokaskýrsluna.

37. gr.

Skilgreiningar

Í þessum kafla er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

- 1) „upphaf gagnasöfnunar“: dagurinn þegar upplýsingar um fyrsta þátttakandann í rannsókn eru færðar inn í gagnasafn rannsóknarinnar eða, ef um er að ræða gögn frá annarri hendi, dagurinn þegar útdráttur gagna hefst,
- 2) „lok gagnasöfnunar“: dagurinn þegar gagnasafn greiningarinnar verður aðgengilegt í heild sinni.

38. gr.

Snið öryggisrannsókna sem eru gerðar eftir veitingu markaðsleyfis

Rannsóknaráætlanir, útdrættir og lokaskýrslur öryggisrannsókna án inngrips eftir veitingu markaðsleyfis skulu lögð fram á sniðinu sem sett er fram í III. viðauka.

*IX. KAFLI***Lokaákvæði***39. gr.***Gagnavernd**

Þessi reglugerð gildir með fyrirvara um skyldur lögbærra landsyfirvalda og markaðsleyfishafa, að því er varðar vinnslu þeirra á persónuupplýsingum samkvæmt tilskipun 95/46/EB, eða skyldur Lyfjastofnunar Evrópu að því er varðar vinnslu hennar á persónuupplýsingum samkvæmt reglugerð (EB) nr. 45/2001.

*40. gr.***Umbreytingarákvæði**

1. Skylda markaðsleyfishafa, lögbærra landsyfirvalda og Lyfjastofnunar Evrópu til að nota íðorðin, sem kveðið er á um í c- til g-lið 25. gr., gildir frá 1. júlí 2016.

2. Ákvæði 2. mgr. 26. gr. gilda frá 1. júlí 2016.

3. Skylda markaðsleyfishafa til að gæta samræmis við sniðið og efnið, sem kveðið er á um í 29.–38. gr., gildir frá 10. janúar 2013.

*41. gr.***Gildistaka og beiting**

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún kemur til framkvæmda frá og með 10. júlí 2012.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel, 19. júní 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti

José Manuel BARROSO

*I. VIÐAUKI***Áætlunir um áhættustjórnun***Snið áætlunar um áhættustjórnun*

Áætlun um áhættustjórnun skal ná yfir eftirfarandi einingar:

I. hluti: Yfirlit yfir lyfið eða lyfin

II. hluti: Lýsing á öryggi

Eining SI: Faraldsfræði ábendingar eða ábendinga og markþýðis eða markþýða

Eining SII: Óklínískur hluti skilgreiningarinnar á öryggi

Eining SIII: Váhrif í klínískum rannsóknum

Eining SIV: Þýði sem voru ekki skoðuð í klínískum rannsóknum

Eining SV: Reynsla af lyfi eftir veitingu markaðsleyfis

Eining SVI: Viðbótarkröfur ESB varðandi lýsingu á öryggi

Eining SVII: Greind áhætta og hugsanleg áhætta

Eining SVIII: Samantekt um öryggisvanda.

III. hluti: Lyfjagátaráætlun (þ.m.t. öryggisrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis)

IV. hluti: Áætlunir fyrir verkunarrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis

V. hluti: Ráðstafanir til að lágmarka áhættu (þ.m.t. mat á skilvirkni starfsemi sem miðar að því að lágmarka áhættu)

VI. hluti: Samantekt um áætlunina um áhættustjórnun

VII. hluti: Viðaukar

*II. VIÐAUKI***Snið rafrænna, reglulega uppfærðra öryggisskýrsla**

Í reglulega uppfærðri öryggisskýrslu skulu vera eftirfarandi einingar:

I. hluti: Forsíða með undirskrift

II. hluti: Samantekt á aðalatriðum

III. hluti: Efnisyfirlit

1. Inngangur
2. Alþjóðleg staða markaðsleyfis
3. Aðgerðir sem gripið er til af öryggisástæðum á tilkynningartímabilinu
4. Breytingar á tilvísunarupplýsingum um öryggi
5. Áætluð mynstur váhrifa og notkunar
 - 5.1. Uppsöfnuð váhrif á þátttakendum í klínískum rannsóknum
 - 5.2. Uppsöfnuð váhrif á sjúkling og váhrif á sjúkling á tilkynningartímabilinu samkvæmt reynslu af setningu á markað
6. Samantekt gagna í töfluformi
 - 6.1. Upplýsingar um tilvísanir
 - 6.2. Uppsafnaðar samantektir, í töfluformi, á alvarlegum meintilvikum í klínískum rannsóknum
 - 6.3. Uppsafnaðar samantektir í töfluformi og samantektir í töfluformi frá tilkynningartímabilinu, fengnar úr gagnalindum eftir setningu á markað
7. Samantektir á mikilvægum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum á tilkynningartímabilinu
 - 7.1. Klínískar rannsóknir sem er lokið
 - 7.2. Yfirstandandi klínískar rannsóknir
 - 7.3. Langtímaeftirfylgni
 - 7.4. Önnur notkun á lyfi til meðferðar
 - 7.5. Ný gögn um öryggi sem tengjast meðferðum með lyfjum með fastri samsetningu
8. Niðurstöður úr rannsóknum án inngripa
9. Upplýsingar úr öðrum klínískum rannsóknum og heimildum
10. Óklínísk gögn
11. Heimildir
12. Aðrar reglubundnar skýrslur
13. Ófullnægjandi verkun í klínískum samanburðarprófunum
14. Upplýsingar sem berast seint

15. Yfirlit yfir ræsimerki: Ný, yfirstandandi eða lokið
 16. Mat á ræsimerkjum og áhættu
 - 16.1. Samantektir um öryggisvanda
 - 16.2. Mat á ræsimerkjum
 - 16.3. Mat á áhættu og nýjum upplýsingum
 - 16.4. Áhættulýsing
 - 16.5. Árangur af lágmörkun áhættu (ef við á)
 17. Mat á ávinningi
 - 17.1. Mikilvægar grunnupplýsingar um verkun og skilvirkni
 - 17.2. Nýlega greindar upplýsingar um verkun og skilvirkni
 - 17.3. Lýsing á ávinningi
 18. Samþætt greining á sambandinu milli áhættu og ávinnings fyrir samþykktar ábendingar
 - 18.1. Samhengi milli áhættu og ávinnings — Læknisfræðileg þörf og mikilvægir valkostir
 - 18.2. Mat á greiningu á sambandinu milli áhættu og ávinnings
 19. Niðurstöður og aðgerðir
 20. Viðbætur við reglulega uppfærðu öryggisskýrsluna
-

*III. VIÐAUKI***Rannsóknaráætlanir, útdráttir og lokaskýrslur öryggisrannsókna eftir veitingu markaðsleyfis***1. Sníð rannsóknaráætlunarinnar*

1. Fyrirsögn: lýsandi fyrirsögn með íðorði sem er almennt notað til að lýsa tilhögun rannsóknarinnar og lyfinu, efninu eða viðkomandi lyfjaflokki, auk undirfyrirsagnar með auðkenni útgáfunnar og dagsetningu nýjustu útgáfunnar.
2. Markaðsleyfishafi.
3. Ábyrgðaraðilar ásamt skrá yfir allar samstarfsstofnanir og aðra viðkomandi staði þar sem rannsóknir eru gerðar.
4. Útdráttur: sjálfstæð samantekt úr rannsóknaráætluninni, þ.m.t. eftirfarandi undirkaflar:
 - a) fyrirsögn með undirfyrirsögnum, þ.m.t. útgáfa og dagsetning rannsóknaráætlunarinnar ásamt nafni og tengslum aðalhöfundar hennar,
 - b) grunnforsenda og bakgrunnur,
 - c) rannsóknarspurning og markmið,
 - d) tilhögun rannsóknar,
 - e) þýði,
 - f) breytur,
 - g) gagnalindir,
 - h) stærð rannsóknar,
 - i) greining gagna,
 - j) mikilvægir áfangar.
5. Breytingar og uppfærslur: Allar mikilvægar breytingar og uppfærslur á rannsóknaráætluninni eftir að gagnasöfnun hefst, þ.m.t. rökstuðningur fyrir breytingu eða uppfærslu, breytingardagur og tilvisun í þann hluta rannsóknaráætlunarinnar þar sem breytingin var gerð.
6. Mikilvægir áfangar: tafla með áætluðum dagsetningum fyrir eftirfarandi mikilvæga áfanga:
 - a) upphaf gagnasöfnunar,
 - b) lok gagnasöfnunar,
 - c) framvinduskýrsla eða -skýrslur rannsóknar eins og um getur í 5. mgr. 107. gr. m í tilskipun 2001/83/EB,
 - d) bráðabirgðaskýrsla eða -skýrslur um niðurstöður rannsóknar ef við á,
 - e) lokaskýrsla um niðurstöður rannsóknar.
7. Grunnforsenda og bakgrunnur: lýsing á hættu eða hættum, sem varða öryggi, á öryggiseiginleikum lyfsins eða á ráðstöfunum við áhættustjórnun sem leiddu til þess að veiting markaðsleyfis var bundin skyldu um gerð rannsóknarinnar.
8. Rannsóknarspurning og -markmið í samræmi við ákvörðun lögbærs landsyfirvalds sem gerði rannsóknina að skyldu.
9. Rannsóknaraðferðir: lýsing á rannsóknaraðferðum, þ.m.t.:
 - a) tilhögun rannsóknar,
 - b) umgjörð: þýði rannsóknar, skilgreint með tilliti til einstaklinga, staðsetningar, tímabils og valviðmiðana, þ.m.t. rökstuðningur fyrir öllum viðmiðunum fyrir vali til þátttöku og útilokun. Ef tekið er úrtak úr uppsprettuþýði skal gefa lýsing á uppsprettuþýðinu og upplýsingar um úrtaksaðferðir. Ef tilhögun rannsóknarinnar er kerfisbundin rýni eða safngreining skal útskýra viðmiðanirnar fyrir vali og hæfi rannsókna,
 - c) breytur,

- d) gagnalindir: áætlanir og gagnalindir sem notaðar eru til að ákvarða váhrif, niðurstöður og allar aðrar breytur sem skipta máli fyrir markmið rannsóknarinnar. Ef notast er við fyrirbyggjandi gagnalind, s.s. rafrænar heilsufarsskrár, í rannsókninni skal tilkynna um hvers kyns upplýsingar sem varða lögmati skráningar og kóðunar gagna. Ef um er að ræða kerfisbundna rýni eða safngreiningu skal lýsa öllum áætlunum og aðferðum við leit og öllum aðferðum sem eru notaðar til að staðfesta gögn frá rannsakendum,
 - e) stærð rannsóknar: áætluð stærð rannsóknar, æskileg nákvæmni fyrir matsgildi rannsóknar og útreikningar á því hver þarf að vera lágmarksstærð rannsóknarinnar til að unnt sé að greina fyrirframskilgreinda áhættu með fyrirframskilgreindum styrk,
 - f) gagnastjórnun,
 - g) greining gagna,
 - h) gæðaeftirlit,
 - i) takmarkanir á rannsóknaraðferðum.
10. Verndun einstaklinga í rannsóknum: verndarráðstafanir í því skyni að hlíta landsbundnum kröfum og kröfum Sambandsins sem er ætlað að tryggja velferð og réttindi þátttakenda í rannsóknum á öryggi lyfja sem eru gerðar eftir veitingu markaðsleyfis og fela ekki í sér inngríp.
 11. Stjórnun og tilkynningar varðandi meintilvik eða aukaverkanir og alla aðra læknisfræðilega mikilvæga atburði meðan á rannsókninni stendur.
 12. Áætlanir fyrir dreifingu og miðlun rannsóknarniðurstaðna.
 13. Tilvísanir.

2. *Snið útdráttar úr lokaskýrslu rannsóknar*

1. Fyrirsögn með undirfyrirsögnum, þ.m.t. dagsetning útdráttarins ásamt nafni og tengslum aðalhöfundar hans.
2. Lykilorð (ekki fleiri en fimm lykilorð sem lýsa helstu einkennum rannsóknarinnar).
3. Grunnforsenda og bakgrunnur.
4. Rannsóknarspurning og markmið.
5. Tilhögun rannsóknar.
6. Umgjörð.
7. Þátttakendur og stærð rannsóknar, þ.m.t. þeir sem hætta þátttöku.
8. Breytur og gagnalindir.
9. Niðurstöður.
10. Umræður (þ.m.t., þar sem við á, mat á áhrifum af niðurstöðum rannsóknarinnar á jafnvægið milli ávinnings og áhættu af lyfinu).
11. Markaðsleyfishafi.
12. Nöfn og tengsl yfirrannsakenda.

3. *Snið lokaskýrslu rannsóknarinnar*

1. Fyrirsögn: fyrirsögn með iðorði sem er almennt notað til að lýsa tilhögun rannsóknarinnar, undirfyrirsagnir með dagsetningu lokaskýrslunnar ásamt nafni og tengslum aðalhöfundar hennar.
2. Útdráttur: sjálfstæð samantekt eins og getur í 2. lið þessa viðauka.
3. Markaðsleyfishafi: nafn og heimilisfang markaðsleyfishafa.
4. Rannsakendur: nöfn, starfsheiti, menntun, heimilisföng og tengsl yfirrannsakandans og allra meðrannsakenda ásamt skrá yfir allar helstu samstarfsstofnanir og aðra viðeigandi staði þar sem rannsóknir eru gerðar.
5. Mikilvægir áfangar: dagsetningar fyrir eftirfarandi mikilvæga áfanga:
 - a) upphaf gagnasöfnunar (áætlaðar og raunverulegar dagsetningar),
 - b) lok gagnasöfnunar (áætlaðar og raunverulegar dagsetningar),
 - c) framvinduskýrslur rannsóknar,

- d) bráðabirgðaskýrslur um niðurstöður rannsóknar, eftir atvikum,
 - e) lokaskýrsla um niðurstöður rannsóknar (áætluð og raunveruleg dagsetning),
 - f) allir aðrir mikilvægir áfangar sem eiga við um rannsóknina, þ.m.t. dagurinn þegar rannsóknin er skráð í rafrænu rannsóknaskrána.
6. Grunnforsenda og bakgrunnur: lýsing á öryggisvandnum sem leiddi til þess að rannsóknin var gerð og gagnrýnin athugun á birtum og óbirtum gögnum sem skipta máli við mat á viðeigandi upplýsingum og gloppum í þeim sem rannsókninni er ætlað að fylla upp í.
7. Rannsóknarspurning og markmið.
8. Breytingar og uppfærslur á rannsóknaráætluninni: skrá yfir allar mikilvægar breytingar og uppfærslur á upphaflegu rannsóknaráætluninni eftir að gagnasöfnun hófst, þ.m.t. rökstuðningur fyrir hverri breytingu eða uppfærslu.

9. Rannsóknaraðferðir

- 9.1. Tilhögun rannsóknar: meginþættir í tilhögun rannsóknarinnar og grunnforsenda þess að þeir voru valdir.
- 9.2. Umgjörð: umgjörð, staðsetningar og viðeigandi dagsetningar fyrir rannsóknina, þ.m.t. tímabil þegar ráðningar, eftirfylgni og gagnasöfnun fara fram. Ef um er að ræða kerfisbundna rýni eða safngreiningu skal tilgreina þau einkenni rannsóknarinnar sem eru notuð sem viðmiðanir fyrir hæfi, ásamt grunnforsendu.
- 9.3. Þátttakendur: uppsprettuþýði og viðmiðanir fyrir hæfi þátttakenda í rannsókn. Gefa skal upp heimildir og aðferðir við val á þátttakendum, þ.m.t. aðferðir til að staðfesta tilfelli þar sem við á, auk fjölda þeirra þátttakenda sem hætta og ástæðurnar fyrir því.
- 9.4. Breytur: allar niðurstöður, váhrif, forsagnarbreytur, hugsanlega misvísandi breytur og áhrifabreytar, þ.m.t. hagnýtar skilgreiningar. Gefa skal upp greiningarviðmiðanir eftir atvikum.
- 9.5. Gagnalindir og mælingar: fyrir allar mikilvægar breytur, gagnalindir og upplýsingar um aðferðir við mat og mælingar. Ef notuð hefur verið fyrirbyggjandi gagnalind í rannsókninni, s.s. rafrænar heilsufarsskrár, skal tilkynna um hvers kyns upplýsingar sem varða lögmæti skráningar og kóðunar gagna. Ef um er að ræða kerfisbundna rýni eða safngreiningu skal lýsa öllum upplýsingabrunnum, aðferðum við leit, val á rannsóknnum og útdrátt gagna og öllum aðferðum sem eru notaðar til að ná í gögn frá rannsakendum eða staðfesta þau.
- 9.6. Skekkjur.
- 9.7. Stærð rannsóknar: stærð rannsóknar, grunnforsenda allra útreikninga á stærð hennar og allar aðferðir við að ná áætlaðri stærð rannsóknar.
- 9.8. Umbreyting gagna: umbreytingar, útreikningar eða aðgerðir sem framkvæmdar eru á gögnum, þ.m.t. meðhöndlun meginlegra gagna í greiningum, hvaða hópmyndun var valin og af hvaða ástæðum.
- 9.9. Tölfræðiaðferðir: lýsing á eftirfarandi þáttum:
- a) helstu samantektarráðstöfunum,
 - b) öllum tölfræðiaðferðum sem beitt er í rannsókninni,
 - c) öllum aðferðum sem eru notaðar til að rannsaka undirhópa og milliverkanir,
 - d) hvernig brugðist var við þegar gögn vantaði,
 - e) öllum næmisgreiningum,
 - f) öllum breytingum sem gerðar eru á áætluninni um greiningu gagna í rannsóknaráætluninni, ásamt grunnforsendunni fyrir breytingunni.
- 9.10. Gæðaeftirlit: fyrirkomulag til að tryggja gæði gagna og heilleika þeirra.
10. Niðurstöður: sem samanstanda af eftirfarandi undirlíðum:
- 10.1. Þátttakendur: fjöldi þátttakenda á hverju stigi rannsóknarinnar. Ef um er að ræða kerfisbundna rýni eða safngreiningu skal setja fram upplýsingar um fjölda rannsókna, sem búið er að skima, meta með tilliti til hæfis og taka með í rýnina, ásamt ástæðum fyrir útilokun á hverju stigi.
- 10.2. Lýsandi gögn: einkenni þátttakenda í rannsókn, upplýsingar um váhrif, hugsanlega misvísandi breytur og fjöldi þátttakenda sem gögn vantar um. Ef um er að ræða kerfisbundna rýni eða safngreiningu skal setja fram einkenni hverrar rannsóknar sem gögn voru fengin úr.

- 10.3. Niðurstöðugögn: fjöldi þátttakenda í rannsókn úr öllum flokkum meginniðurstaðna.
- 10.4. Meginniðurstöður: óleiðrétt matsgildi og, ef við á, matsgildi, sem hafa verið leiðrétt með tilliti til misvisandi breyta, og nákvæmni þeirra. Þar sem við á skulu matsgildi fyrir hlutfallslega áhættu breytt í óvæfengjanlega áhættu fyrir viðeigandi tíma.
- 10.5. Aðrar greiningar.
- 10.6. Meintilvik og aukaverkanir.

11. Umræður

- 11.1. Meginniðurstöður: meginniðurstöður með tilvísanir í markmið rannsóknarinnar, fyrri rannsókn sem styrkir eða samrýmist ekki niðurstöðum úr öryggisrannsókninni eftir veitingu markaðsleyfis sem lokið er og, þar sem við á, áhrifin sem niðurstöðurnar hafa á jafnvægið milli ávinnings og áhættu af lyfinu.
 - 11.2. Takmarkanir: takmarkanir rannsóknarinnar með tilliti aðstæðna sem kunna að hafa haft áhrif á gæði og heilleika gagnanna, takmarkanir á rannsóknarnálguninni og aðferðir sem eru notaðar til að vinna úr því, uppsprettur fyrir hugsanlegar skekkjur og ónákvæmni ásamt gildingu atburða. Umræður skulu fara fram um bæði stefnu og stærð hugsanlegra skekkja.
 - 11.3. Túlkun: túlkun á niðurstöðum með hliðsjón af markmiðum, takmörkunum, fjölbreytni greininga, niðurstöðum úr svipuðum rannsóknum og öðrum vísbendingum.
 - 11.4. Möguleiki á alhæfingum.
 12. Tilvísanir.
-