

DIREKTIVER

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2010/84/EU

af 15. december 2010

om ændring, for så vidt angår lægemiddelovervågning, af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION
HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions
funktionsmåde, særlig artikel 114 og artikel 168, stk. 4, litra c),

under henvisning til forslag fra Europa-Kommissionen,

efter fremsendelse af udkast til lovgivningsmæssig retsakt til de
nationale parlamenter,

under henvisning til udtalelse fra Det Europæiske Økonomiske
og Sociale Udvalg ⁽¹⁾,

under henvisning til udtalelse fra Regionsudvalget ⁽²⁾,

under henvisning til udtalelse fra Den Europæiske Tilsynsfør-
ende for Databeskyttelse ⁽³⁾,

efter den almindelige lovgivningsprocedure ⁽⁴⁾, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) I Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ⁽⁵⁾ fastlægges harmoniserede bestemmelser for godkendelse og overvågning af samt tilsyn med humanmedicinske lægemidler i Unionen.
- (2) Af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er det nødvendigt med regler for lægemiddelovervågning for at kunne påvise, vurdere og forebygge bivirkninger ved

lægemidler, der markedsføres i Unionen, idet lægemidlers fuldstændige sikkerhedsprofil først kendes, efter de er kommet på markedet.

- (3) De indhentede erfaringer og Kommissionens vurdering af Unionens system for lægemiddelovervågning har tydeligt vist, at der er behov for foranstaltninger for at forbedre gennemførelsen af EU-retten om overvågning af lægemidler.
- (4) Selv om hovedformålet med reguleringen af lægemidler er beskyttelse af folkesundheden, bør dette mål nås ved hjælp af midler, der ikke hæmmer den frie bevægelighed for sikre lægemidler i Unionen. Evalueringen af Unionens system for overvågning af lægemidler har vist, at medlemsstaternes divergerende handlinger vedrørende lægemidlers sikkerhed skaber hindringer for lægemidlers frie bevægelighed. For at forebygge eller fjerne disse hindringer bør de eksisterende bestemmelser om lægemiddelovervågning på EU-plan styrkes og rationaliseres.
- (5) Af klarhedshensyn bør definitionen af »bivirkninger« ændres, så det sikres, at den ikke kun omfatter skadelige og utilsigtede virkninger, som indtræder ved normale doser af et godkendt lægemiddel, men også ved medicineringsfejl og anvendelse af lægemidlet, uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen, herunder forkert brug og misbrug af lægemidlet. Mistanke om bivirkninger ved et stof, det vil sige, at der i det mindste er en rimelig mulighed for, at der er en årsagssammenhæng mellem et lægemiddel og en uønsket hændelse bør være tilstrækkelig grund til, at der foretages bivirkningsindberetning. Udtrykket »formodede bivirkninger« bør derfor anvendes når der henvises til indberetningsforpligtelser. Uden at det berører Unionens og medlemsstaternes gældende bestemmelser om og fremgangsmåder med hensyn til lægelig fortrolighed, bør medlemsstaterne sikre, at indberetning og behandling af personoplysninger i forbindelse med formodede bivirkninger, herunder bivirkninger forbundet med medicineringsfejl, sker på fortrolig basis. Dette bør ikke berøre medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til indbyrdes udveksling af oplysninger om lægemiddelovervågning eller deres forpligtelse til at videregive vigtige oplysninger til offentligheden om bekymringer

⁽¹⁾ EUT L 306 af 16.12.2009, s. 28.

⁽²⁾ EUT C 79 af 27.3.2010, s. 50.

⁽³⁾ EUT C 229 af 23.9.2009, s. 19.

⁽⁴⁾ Europa-Parlamentets holdning af 22.9.2010 (endnu ikke offentliggjort i EUT) og Rådets afgørelse af 29.11.2010.

⁽⁵⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

- baseret på lægemiddelovervågning. Princippet om fortrolighed bør heller ikke berøre de berørte personers forpligtelse til at forelægge oplysninger i henhold til strafferetlige bestemmelser.
- (6) Forureningen af vand og jord med lægemiddelrester er ved at blive et nyt miljøproblem. Medlemsstaterne bør overveje at træffe foranstaltninger med henblik på at overvåge og evaluere risikoen for sådanne lægemidlers indvirkning på miljøet, herunder sådanne indvirkninger, som kan få følger for folkesundheden. Kommissionen bør, bl.a. på grundlag af data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur, Det Europæiske Miljøagentur og medlemsstaterne, udarbejde en rapport om problemets omfang samt foretage en vurdering af, hvorvidt der er behov for at foretage ændringer af EU-lovgivningen om lægemidler eller anden relevant EU-lovgivning.
- (7) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør oprette et system for overvågning af lægemidler for at sikre overvågningen af et eller flere af vedkommendes godkendte lægemidler, og der skal ske en registrering i en master fil for lægemiddelovervågning, som til stadighed skal være tilgængelig med henblik på kontrol. Den kompetente myndighed bør påtage sig at holde tilsyn med disse lægemiddelovervågningsystemer. Sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse bør der derfor indsendes en kort beskrivelse af det tilhørende lægemiddelovervågningsystem med en reference til det sted, hvor master filen for lægemiddelovervågning for de pågældende lægemidler findes og er tilgængelig for kontrol af de kompetente myndigheder.
- (8) Indehavere af markedsføringstilladelser bør planlægge foranstaltninger til lægemiddelovervågning for hvert enkelt lægemiddel inden for rammerne af et risikostyringssystem. Foranstaltningerne bør være proportionale med de identificerede risici, potentielle risici og behovet for supplerende oplysninger om lægemidlet. Det bør også sikres, at alle væsentlige foranstaltninger i et risikostyringssystem gøres til betingelser for markedsføringstilladelsen.
- (9) Ud fra et folkesundhedsmæssigt perspektiv er det nødvendigt at supplere de data, der er til rådighed på godkendelsestidspunktet, med data om sikkerheden og i visse tilfælde virkningen af godkendte lægemidler. De kompetente myndigheder bør derfor have beføjelse til at pålægge indehavere af markedsføringstilladelser en forpligtelse til at foretage sikkerheds- og virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring. Det bør være muligt at pålægge denne forpligtelse på tidspunktet for udstedelse af markedsføringstilladelsen eller senere, og den bør være en betingelse i markedsføringstilladelsen. Disse supplerende undersøgelser kan være anlagt på at indsamle data, der gør det muligt at vurdere lægemidlers sikkerhed og effektivitet i den daglige medicinske praksis.
- (10) Det er afgørende, at et forbedret system for lægemiddelovervågning ikke fører til forhastet udstedelse af markedsføringstilladelser. Godkendelse af visse lægemidler er imidlertid underlagt et krav om supplerende overvågning. Dette indbefatter alle lægemidler med et nyt virksomt stof samt biologiske lægemidler, herunder biosimilære lægemidler, som prioriteres i forbindelse med lægemiddelovervågningsaktiviteter. Kompetente myndigheder kan også kræve supplerende overvågning af specifikke lægemidler, der er underlagt en betingelse om, at der gennemføres en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, eller hvis der er visse betingelser og restriktioner med hensyn til sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet. Lægemidler, der er underlagt kravet om supplerende overvågning, bør identificeres ved hjælp af et sort symbol og en relevant standardforklaring i produktresuméet og i indlægssedlen. En offentlig tilgængelig liste over disse lægemidler, der er undergivet supplerende overvågning bør ajourføres af Det Europæiske Lægemiddelagentur, som er oprettet ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af humanmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur ⁽¹⁾ (i det følgende benævnt »agenturet«).
- (11) Kommissionen bør i samarbejde med agenturet og de nationale kompetente myndigheder og efter høring af organisationer, der repræsenterer patienter, forbrugere, læger og apotekere, sygeforsikringselskaber og andre interesserede parter, forelægge Europa-Parlamentet og Rådet en evalueringsrapport vedrørende produktresuméernes og indlægssedlernes læselighed samt deres værdi for sundhedspersoner og den brede offentlighed. Efter at have foretaget en analyse af nævnte data bør Kommissionen om nødvendigt udfærdige forslag til forbedring af produktresuméets og indlægssedlens layout og indhold for at sikre, at de udgør en værdifuld kilde til information for henholdsvis sundhedspersoner og offentligheden.
- (12) Erfaring har vist, at det ansvar for overvågning af godkendte lægemidler, som påhviler indehavere af markedsføringstilladelser, bør præciseres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør være ansvarlig for løbende at overvåge, at dens lægemidler er sikre, informere myndighederne om enhver ændring, som kan have en indflydelse på markedsføringstilladelsen, og sikre, at produktinformationen er ajourført. Eftersom lægemidler kan anvendes uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen, bør indehaveren af markedsføringstilladelsens ansvar omfatte fremlæggelse af alle tilgængelige oplysninger, herunder resultaterne af kliniske forsøg eller andre undersøgelser, samt indberetning af enhver anvendelse af lægemidlet uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen. Det bør ligeledes sikres, at der i

⁽¹⁾ EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

forbindelse med fornyelse af en markedsføringstilladelse tages hensyn til alle relevante oplysninger, der er indsamlet om lægemidlets sikkerhed.

- (13) For at sikre et tæt samarbejde mellem medlemsstaterne på området for lægemiddelovervågning bør mandatet for den koordinationsgruppe, der er nedsat ved artikel 27 i direktiv 2001/83/EF, udvides, således at det også omfatter spørgsmål vedrørende overvågning af alle lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne. For at udføre sine nye opgaver bør koordinationsgruppen yderligere styrkes gennem vedtagelse af klare regler for krav til medlemmernes sagkundskaber, procedurer for opnåelse af enighed eller fastlæggelse af holdninger, gennemsigtighed, medlemmernes uafhængighed og tavshedspligt og behovet for samarbejde mellem Unionen og de nationale organer.
- (14) For at sikre det samme høje faglige niveau i forbindelse med beslutninger om lægemiddelovervågning, der træffes på både EU-plan og nationalt plan, bør koordinationsgruppen ved udførelsen af sine opgaver inden for lægemiddelovervågning støtte sig til anbefalingerne fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.
- (15) For at undgå dobbeltarbejde bør koordinationsgruppen ved vurderinger af overvågning af lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, fastlægge én holdning. Er koordinationsgruppen nået til enighed, bør dette være tilstrækkeligt til, at lægemiddelovervågningsforanstaltningerne kan gennemføres i hele Unionen. Er koordinationsgruppen ikke nået til enighed, bør Kommissionen have beføjelse til at vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de påkrævede lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende markedsføringstilladelsen.
- (16) Der vil også kun blive foretaget én vurdering for så vidt angår overvågnings spørgsmål, der vedrører lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne, og lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004. I sådanne tilfælde bør Kommissionen vedtage harmoniserede foranstaltninger for alle berørte lægemidler på grundlag af en vurdering på EU-niveau.
- (17) Medlemsstaterne bør oprette et system til overvågning af lægemidler med henblik på indsamling af oplysninger, der er nyttige for lægemiddelovervågningen, herunder oplysninger om formodede bivirkninger som følge af lægemidlets anvendelse i henhold til markedsføringstilladelsen samt enhver anvendelse uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen, herunder overdosis, forkert brug, misbrug og medicineringsfejl, og om formodede bivirkninger forbundet med erhvervs mæssig eksponering. Medlemsstaterne bør sikre kvaliteten af lægemiddelovervågningssystemet gennem opfølgning på tilfælde af formodede bivirkninger. Med henblik på udførelsen af disse opgaver bør medlemsstaterne oprette et permanent lægemiddelovervågningssystem støttet af den fornødne sagkundskab, således at de i dette direktiv omhandlede forpligtelser fuldt ud kan opfyldes.
- (18) For yderligere at forbedre koordineringen af medlemsstaternes ressourcer bør medlemsstaterne have mulighed for at delegerer nogle af deres overvågningsopgaver til andre medlemsstater.
- (19) For at forenkle indberetningen af formodede bivirkninger bør indehavere af markedsføringstilladelser og medlemsstaterne kun indberette disse bivirkninger til Unionens lægemiddelovervågningsdatabase og edb-netværk, jf. artikel 57, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 726/2004 («Eudravigilance-databasen»). Eudravigilance-databasen bør indrettes sådan, at den straks videresender indberetninger om formodede bivirkninger fra indehavere af markedsføringstilladelser til de medlemsstater, på hvis område den formodede bivirkning er konstateret.
- (20) For at skabe større åbenhed om lægemiddelovervågningsprocessen bør medlemsstaterne oprette og forvalte webportaler om lægemidler. Med henblik herpå bør indehavere af markedsføringstilladelser på forhånd eller samtidig informere de kompetente myndigheder om advarsler om sikkerhedsmeddelelser, og de kompetente myndighederne bør ligeledes give hinanden en forhåndsbesked om sikkerhedsmeddelelser.
- (21) EU-regler om lægemiddelovervågning bør også i fremtiden støtte sig til den afgørende rolle for overvågning af lægemiddelsikkerheden, som sundhedspersoner spiller, og bør tage hensyn til det forhold, at også patienter kan være med til at indberette formodede bivirkninger. Det bør derfor være lettere for sundhedspersoner og patienter at indberette formodede bivirkninger ved lægemidler, og der bør til det formål stilles en række metoder for indberetning til rådighed for dem.
- (22) Da alle data om formodede bivirkninger skal indsendes direkte til Eudravigilance-databasen, bør omfanget af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger ændres, således at de indeholder en analyse af forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel snarere end en detaljeret gennemgang af individuelle tilfælde af bivirkninger, der allerede er indberettet til Eudravigilance-databasen.

- (23) Forpligtelserne pålagt med hensyn til periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger bør være proportionale med de risici, som er forbundet med lægemidlerne. Periodiske, opdaterede sikkerhedsrapporter bør derfor kædes sammen med risikostyringssystemet for nygodkendte lægemidler, og rutinemæssig indberetning bør ikke kræves for generiske lægemidler, lægemidler som indeholder et virksomt stof, for hvilket det er påvist, at det har fundet almindelig anerkendt anvendelse, homøopatiske lægemidler eller traditionelt anvendte plantelægemidler. Af hensyn til folkesundheden bør de kompetente myndigheder imidlertid foreskrive periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for sådanne lægemidler, når der opstår bekymringer i forbindelse med lægemiddelovervågningsdata eller som følge af manglende sikkerhedsdata i tilfælde, hvor det virksomme stof fortrinsvis anvendes i lægemidler, for hvilke der ikke rutinemæssigt kræves periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger.
- (24) Der er behov for at øge de kompetente myndigheders fælles udnyttelse af ressourcer i forbindelse med vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger. Der bør fastsættes bestemmelser om, at der for lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, kun skal foretages én enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsopdateringer. Der bør endvidere fastsættes procedurer, således at der for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, fastsættes samme fremlæggelseshyppighed og -datoer for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger
- (25) Efter at der er foretaget én enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, bør alle deraf følgende foranstaltninger med hensyn til bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser vedtages efter en EU-procedure, der fører til et harmoniseret resultat.
- (26) Medlemsstaterne bør automatisk forelægge bestemte spørgsmål vedrørende lægemidlers sikkerhed for agenturet, hvilket fører til en EU-dækkende vurdering af spørgsmålet. Der bør med henblik på vedtagelse af harmoniserede foranstaltninger i hele Unionen derfor fastsættes regler for, at Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning gennemfører en vurderingsprocedure, og for den efterfølgende opfølgning for så vidt angår betingelserne i markedsføringstilladelserne.
- (27) I forbindelse med præciseringen og styrkelsen af bestemmelserne om lægemiddelovervågningsaktiviteter i direktiv 2001/83/EF er det desuden hensigtsmæssigt med en yderligere afklaring med hensyn til procedurerne for alle EU-dækkende vurderinger af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler efter udstedelse af markedsføringstilladelse. Med henblik herpå bør antallet af procedurer for EU-dækkende vurdering begrænses til to, hvoraf den ene muliggør en hurtig vurdering og bør anvendes, når det anses for nødvendigt at træffe hasteforanstaltninger. Uanset om hasteproceduren eller den normale procedure anvendes, og uanset om lægemidlet blev godkendt gennem centraliserede eller decentraliserede procedurer, bør Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning altid komme med sin anbefaling, når årsagen til at træffe foranstaltninger er baseret på lægemiddelovervågningsdata. Koordinationsgruppen og Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler bør støtte sig til denne anbefaling ved deres vurdering af spørgsmålet.
- (28) Det er nødvendigt at indføre harmoniserede vejledende principper og lovbestemt overvågning af sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, som de kompetente myndigheder kræver foretaget, og som er ikke-intervenerende, som indledes, forvaltes eller finansieres af indehaveren af markedsføringstilladelsen og som indebærer indsamling af data fra patienter eller sundhedspersoner, og som derfor ikke er omfattet af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ⁽¹⁾. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning bør være ansvarlig for overvågningen af sådanne undersøgelser. Undersøgelser, som kun én kompetent myndighed kræver foretaget efter tilladelse til markedsføring og i kun én medlemsstat, bør overvåges af den nationale kompetente myndighed i den medlemsstat, hvori undersøgelsen skal foretages. Der bør også fastsættes bestemmelser om eventuel opfølgning for så vidt angår de omhandlede markedsføringstilladelser med henblik på vedtagelse af harmoniserede foranstaltninger i Unionen.
- (29) For at håndhæve bestemmelserne vedrørende lægemiddelovervågning bør medlemsstaterne sikre, at indehavere af markedsføringstilladelser, der ikke overholder lægemiddelovervågningsbetingelserne, pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimeligt forhold til overtrædelsernes grovhed og har afskrækkende virkning. Hvis betingelserne i markedsføringstilladelsen ikke er opfyldt inden for den fastsatte frist, bør de nationale kompetente myndigheder have beføjelse til at tage markedsføringstilladelsen op til fornyet overvejelse.

⁽¹⁾ EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

- (30) Af hensyn til beskyttelse af folkesundheden bør de nationale kompetente myndigheders lægemiddelovervågningsaktiviteter sikres tilstrækkelig finansiering. Det bør sikres tilstrækkelig finansiering er mulig for lægemiddelovervågningsaktiviteter ved at give de nationale kompetente myndigheder beføjelse til at opkræve gebyrer. Forvaltningen af disse indsamlede midler bør dog til stadighed kontrolleres af de nationale kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed i udøvelsen af nævnte lægemiddelovervågningsaktiviteter.
- (31) Medlemsstaterne bør have mulighed for på visse betingelser at tillade de relevante aktører at fravige visse bestemmelser vedrørende etikettering og emballage i direktiv 2001/83/EF for at kunne imødegå alvorlige tilgængelighedsproblemer i forbindelse med en mulig mangel på godkendte lægemidler eller på markedsførte lægemidler eller knaphed herpå.
- (32) Målet for dette direktiv, nemlig at forbedre sikkerheden af de lægemidler, der markedsføres i Unionen, på en harmoniseret måde i alle medlemsstater, kan ikke i tilstrækkelig grad opfyldes af medlemsstaterne, og kan derfor bedre nås på EU-plan; Unionen kan derfor træffe foranstaltninger i overensstemmelse med nærhedsprincippet, jf. artikel 5 i traktaten om Den Europæiske Union (TEU). I overensstemmelse med proportionalitetsprincippet, jf. nævnte artikel, går dette direktiv ikke ud over, hvad der er nødvendigt for at nå dette mål.
- (33) Dette direktiv berører ikke Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 95/46/EF af 24. oktober 1995 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger⁽¹⁾ og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 45/2001 af 18. december 2000 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger i fællesskabsinstitutionerne og -organerne og om fri udveksling af sådanne oplysninger⁽²⁾. For at kunne påvise, vurdere, forstå og forebygge bivirkninger, og kunne identificere og træffe foranstaltninger til at begrænse risiciene ved og øge fordelene ved lægemidler med henblik på beskyttelse af folkesundheden bør det være muligt at behandle personoplysninger inden for Eudravigilance-systemets rammer under samtidig overholdelse af EU-lovgivningen vedrørende databeskyttelse. Målsætningen om beskyttelse af folkesundheden tjener væsentlige samfundsinteresser og som følge deraf kan behandling af persondata forsvares, såfremt identificerbare helbredsdata kun behandles, når det er nødvendigt, og kun når de involverede parter vurderer denne nødvendighed på alle trin i lægemiddelovervågningsprocessen.
- (34) Bestemmelserne om overvågning af lægemidler i direktiv 2001/83/EF udgør specifikke bestemmelser som omhandlet i artikel 15, stk. 2, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 765/2008 af 9. juli 2008 om
- kravene til akkreditering og markedsovervågning i forbindelse med markedsføring af produkter og om ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 339/93⁽³⁾.
- (35) De lægemiddelovervågningsaktiviteter, der foreskrives i dette direktiv, kræver, at der fastlægges ensartede betingelser for så vidt angår indhold og vedligeholdelse af master filen for lægemiddelovervågningsystemet samt minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for de nationale kompetente myndigheders og markedsføringstilladelsesindehaveres gennemførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter, anvendelse af internationalt anerkendte terminologier, formater og standarder for udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter og minimumskravene til overvågning af data indeholdt i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye risici eller hvorvidt risiciene er ændrede. Formatet for og indholdet af den elektroniske overførsel af data om formodede bivirkninger fra medlemsstaterne og indehaverne af markedsføringstilladelser, formatet for og indholdet af elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og risikostyringsplaner samt formatet for protokoller, sammendrag og endelige undersøgelsesrapporter for sikkerhedsundersøgelser efter udstedelse af markedsføringstilladelse bør ligeledes fastlægges. I henhold til artikel 291 i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde (TEUF) fastsættes ved forordning efter den almindelige lovgivningsprocedure på forhånd generelle regler og principper for, hvordan medlemsstaterne skal kontrollere Kommissionens udøvelse af gennemførelsesbeføjelser. Indtil vedtagelsen af denne nye forordning finder Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbeføjelser, der tillægges Kommissionen⁽⁴⁾, fortsat anvendelse, bortset fra forskriftsproceduren med kontrol, som ikke finder anvendelse.
- (36) Kommissionen bør i overensstemmelse med artikel 290 i TEUF tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter med henblik på at supplere bestemmelserne i artikel 21a og 22a i direktiv 2001/83/EF. Kommissionen bør tillægges beføjelser til at vedtage supplerende foranstaltninger, der fastsætter de situationer, hvor en virkingsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet. Det er navnlig vigtigt, at Kommissionen gennemfører relevante høringer under sit forberedende arbejde, herunder på ekspertniveau.
- (37) I overensstemmelse med punkt 34 i den interinstitutionelle aftale om bedre lovgivning⁽⁵⁾ tilskyndes medlemsstaterne til, i egen og Unionens interesse, at udarbejde og offentliggøre deres egne oversigter, der så vidt muligt viser overensstemmelsen mellem dette direktiv og gennemførelsesforanstaltningerne.
- (38) Direktiv 2001/83/EF bør ændres i overensstemmelse hermed —

⁽¹⁾ EFT L 281 af 23.11.1995, s. 31.

⁽²⁾ EFT L 8 af 12.1.2001, s. 1.

⁽³⁾ EUT L 218 af 13.8.2008, s. 30.

⁽⁴⁾ EUT L 184 af 17.7.1999, s. 23.

⁽⁵⁾ EUT C 321 af 31.12.2003, s. 1.

VEDTAGET DETTE DIREKTIV:

Artikel 1

Ændringer af direktiv 2001/83/EF

I direktiv 2001/83/EF foretages følgende ændringer:

1) I artikel 1 foretages følgende ændringer:

a) nr. 11) affattes således:

»11) Bivirkning: en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel.«

b) nr. 14) udgår

c) nr. 15) affattes således:

»15) Sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring: enhver undersøgelse vedrørende et godkendt lægemiddel, som gennemføres med henblik på at identificere, karakterisere eller kvantificere en sikkerhedsrisiko, bekræfte lægemidlets sikkerhedsprofil eller måle effektiviteten af risikostyringsforanstaltninger.«

d) følgende numre indsættes efter nr. 28a):

»28b) Risikostyringssystem: en række lægemiddelovervågningsaktiviteter og indgreb, der har til formål at identificere, karakterisere, forebygge eller minimere risiciene ved et lægemiddel, herunder vurdering af aktiviteternes og indgrebenes effektivitet.

28c) Risikostyringsplan: en detaljeret beskrivelse af risikostyringssystemet.

28d) Lægemiddelovervågningssystem: et system, som indehaveren af en markedsføringstilladelse og medlemsstaterne anvender til at varetage de opgaver og det ansvar, der er omhandlet i afsnit IX, og som tager sigte på at overvåge sikkerheden ved godkendte lægemidler og påvise ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

28e) Master fil for lægemiddelovervågningssystemet: en detaljeret beskrivelse af det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender i forbindelse med et eller flere godkendte lægemidler.«

2) Artikel 8, stk. 3, ændres således:

a) litra ia) affattes således:

»ia) en sammenfatning af ansøgerens lægemiddelovervågningssystem, som indeholder følgende elementer:

— dokumentation for, at ansøgeren råder over en sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning

— navnet på de medlemsstater, hvor den sagkyndige person er bosiddende og udfører sit arbejde

— den sagkyndige persons kontaktoplysninger

— en af ansøgeren underskrevet erklæring om, at vedkommende har de nødvendige midler til at varetage de opgaver og det ansvar, der er omhandlet i afsnit IX

— en henvisning til det sted, hvor master filen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares«

b) følgende litra indsættes efter litra ia):

»iaa) den risikostyringsplan, der beskriver det risikostyringssystem, som ansøgeren vil indføre for det pågældende lægemiddel, samt en sammenfatning heraf«

c) litra l) affattes således:

»l) genpartner af følgende:

— tilladelse til markedsføring af lægemidlet i en anden medlemsstat eller i et tredjeland, en sammenfatning af sikkerhedsdataene, herunder oplysningerne i de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, hvor sådanne indberetninger foreligger, og indberetninger om formodede bivirkninger, sammen med en liste over de medlemsstater, hvor en ansøgning om markedsføringstilladelse, der er indgivet i overensstemmelse med nærværende direktiv, er til behandling

— produktresuméet, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 11 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 21, og indlægssedlen, som foreslået i henhold til artikel 59 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 61

— nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om nægtelse af markedsføringstilladelse, det være sig i Unionen eller i et tredjeland, og begrundelserne for disse.«

d) litra n) udgår.

e) følgende afsnit indsættes efter andet afsnit:

»Det risikostyringssystem, der er omhandlet i første afsnit, litra iaa), skal stå i forhold til de identificerede risici og de potentielle risici ved lægemidlet og behovet for sikkerhedsdata, efter at der er givet tilladelse til markedsføring.

De oplysninger, der er omhandlet i første afsnit, ajourføres, såfremt og når det er nødvendigt.«

3) I artikel 11 tilføjes følgende afsnit:

»For de lægemidler, som er anført på den liste, der er omhandlet i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004, skal

produktresuméet indeholde følgende oplysning: »Dette lægemiddel er underkastet supplerende overvågning«. Denne oplysning skal følge efter det i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede sorte symbol og efterfølges af en passende standardforklaring.

For alle lægemidlers vedkommende skal produktresuméet ligeledes indeholde en standardformulering, hvormed sundhedspersoner udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger i overensstemmelse med det nationale system for spontan indberetning som omhandlet i artikel 107a, stk. 1. Det skal være muligt at foretage indberetninger på flere forskellige måder, herunder elektronisk indberetning, i overensstemmelse med artikel 107a, stk. 1, andet afsnit.«

4) Artikel 16g, stk. 1, affattes således:

»1. Artikel 3, stk. 1 og 2, artikel 4, stk. 4, artikel 6, stk. 1, artikel 12, artikel 17, stk. 1, artikel 19, 20, 23, 24, 25, 40-52, 70-85, 101-108b, artikel 111, stk. 1 og 3, artikel 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, artikel 126, stk. 2, og artikel 127 i dette direktiv samt Kommissionens direktiv 2003/94/EF af 8. oktober 2003 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler og testpræparater til human brug (*) finder tilsvarende anvendelse på registrering som traditionelt anvendt lægemiddel i henhold til dette kapitel.

(*) EUT L 262 af 14.10.2003, s. 22.«

5) I artikel 17 foretages følgende ændringer:

a) i stk. 1, andet afsnit, erstattes ordene »artikel 27« med ordene »artikel 28«.

b) i stk. 2 erstattes ordene »artikel 27« med ordene »artikel 28«.

6) I artikel 18 erstattes ordene »artikel 27« med ordene »artikel 28«.

7) Artikel 21, stk. 3 og 4, affattes således:

»3. Den nationale kompetente myndighed gør straks markedsføringstilladelsen tilgængelig for offentligheden sammen med indlægssedlen, produktresuméet og alle de betingelser, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 21a, 22 og 22a, sammen med frister for opfyldelse af betingelserne for hvert af de lægemidler, den har godkendt.

4. Den nationale kompetente myndighed udarbejder en evalueringsrapport og fremsætter bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de farma-

ceutiske, prækliniske og kliniske forsøg, risikostyrings-systemet og lægemiddelovervågningssystemet vedrørende det pågældende lægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, når der foreligger nye oplysninger af betydning for evalueringen af lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning.

Den nationale kompetente myndighed gør straks evalueringsrapporten samt begrundelsen for dens bemærkninger tilgængelig for offentligheden efter udeladelse af oplysninger, som har kommercielt fortrolig karakter. Begrundelsen angives særskilt for hver indikation, der er ansøgt om.

Den offentlige evalueringsrapport skal indeholde et resumé affattet i et almindeligt forståeligt sprog. Resuméet skal navnlig indeholde et afsnit om betingelserne for lægemidlets anvendelse.«

8) Følgende artikel:

»Artikel 21a

Ud over bestemmelserne i artikel 19 kan en tilladelse til markedsføring af et lægemiddel gøres betinget af opfyldelsen af en eller flere af følgende betingelser:

a) der skal træffes bestemte foranstaltninger for at sikre en sikker anvendelse af lægemidlet, der inkluderes i risikostyringsystemet

b) der skal gennemføres sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

c) forpligtelser til registrering eller indberetning af formodede bivirkninger, som er strengere end forpligtelserne i afsnit IX, skal opfyldes

d) andre betingelser eller restriktioner med henblik på en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet skal overholdes

e) tilstedeværelsen af et fyldestgørende lægemiddelovervågningssystem

f) der skal foretages virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, hvis det konstateres, at der stadig er bekymringer vedrørende visse aspekter af lægemidlets virkning, som kun kan afhjælpes efter at lægemidlet er markedsført. Forpligtelsen til at gennemføre sådanne undersøgelser skal være baseret på de delegerede retsakter vedtaget i medfør af artikel 22b under hensyntagen til de i artikel 108a omhandlede videnskabelige retningslinjer.

I markedsføringstilladelsen fastsættes om nødvendigt frister for opfyldelse af disse betingelser.«

9) Artikel 22 affattes således:

»Artikel 22

Under særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgeren kan markedsføringstilladelsen gøres betinget af bestemte betingelser, navnlig for så vidt angår lægemidlets sikkerhed, orientering af de nationale kompetente myndigheder om enhver hændelse i tilknytning til anvendelsen og om de foranstaltninger, der skal træffes.

Markedsføringstilladelsen kan kun udstedes af objektive og beviselige grunde, hvis ansøgeren kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om lægemidlets virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, og skal baseres på én af de begrundelser, der er nævnt i bilag I.

Opretholdelse af markedsføringstilladelsen afhænger af en fornyet årlig vurdering af disse betingelser.«

10) Følgende artikler indsættes:

»Artikel 22a

1. Efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse kan den nationale kompetente myndighed pålægge en indehaver af en markedsføringstilladelse en forpligtelse til at:

a) gennemføre en sikkerhedsundersøgelse, efter at der er givet tilladelse til markedsføring, hvis der er bekymringer med hensyn til risiciene ved et godkendt lægemiddel. Hvis der er samme bekymringer med hensyn til risiciene ved mere end ét lægemiddel, tilskynder den nationale kompetente myndighed efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning de pågældende indehavere af markedsføringstilladelserne til at foretage en fælles sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring

b) foretage en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, hvis forståelsen af sygdommen eller den kliniske metodologi viser, at tidligere virkningsvurderinger måske skal ændres væsentligt. Forpligtelsen til at gennemføre virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring skal være baseret på de delegerede retsakter, der vedtages i henhold til artikel 22b under hensyntagen til de i artikel 108a omhandlede videnskabelige retningslinjer.

Påleggelsen af en sådan forpligtelse skal behørigt begrundes, meddeles skriftligt og indeholde formålet med og tidsrammen for fremlæggelse og gennemførelse af undersøgelsen.

2. Den nationale kompetente myndighed skal give indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at afgive skriftlige bemærkninger vedrørende påleggelsen af forpligtelsen, inden for en frist, som myndigheden fastsætter, hvis

indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.

3. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har afgivet, trækker den nationale kompetente myndighed forpligtelsen tilbage eller bekræfter den. Hvis den nationale kompetente myndighed bekræfter forpligtelsen, ændres markedsføringstilladelsen, således at forpligtelsen indgår som en betingelse for markedsføringstilladelsen, og risikostyringssystemet ajourføres i overensstemmelse hermed.

Artikel 22b

1. Med henblik på at fastlægge de situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet i henhold til dette direktivs artikel 21a og 22a, kan Kommissionen ved hjælp af delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 121a og med forbehold af betingelserne i artikel 121b og 121c vedtage foranstaltninger, som supplerer bestemmelserne i artikel 21a og 22a.

2. Når Kommissionen vedtager sådanne delegerede retsakter, handler den i overensstemmelse med dette direktivs bestemmelser.

Artikel 22c

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indarbejder alle betingelser, som er omhandlet i artikel 21a, 22 eller 22a, i sit risikostyringssystem.

2. Medlemsstaterne oplyser agenturet om, hvilke markedsføringstilladelser de har udstedt på de betingelser, som er fastsat i artikel 21a, 22 eller 22a.«

11) Artikel 23 affattes således:

»Artikel 23

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, for så vidt angår de i artikel 8, stk. 3, litra d) og h), omhandlede fremstillings- og kontrolmetoder, tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og indføre de ændringer, der er nødvendige for, at lægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

Disse ændringer skal godkendes af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

2. Indehaveren af tilladelsen fremlægger straks nye oplysninger for den nationale kompetente myndighed, hvis de kan indebære ændringer af de oplysninger eller dokumenter, der er omhandlet i artikel 8, stk. 3, eller artikel 10, 10a, 10b og 11, eller artikel 32, stk. 5, eller bilag I.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er navnlig forpligtet til straks at underrette den nationale kompetente myndighed om ethvert forbud eller enhver begrænsning, der pålægges af de kompetente myndigheder i de lande, hvor lægemidlet markedsføres, og om andre nye oplysninger, som vil kunne påvirke bedømmelsen af fordele og risici ved det pågældende lægemiddel. Oplysningerne skal omfatte både positive og negative resultater af kliniske forsøg eller andre undersøgelser vedrørende alle indikationer og populationer, uanset om de er medtaget i markedsføringstilladelsen eller ej, samt data om anvendelsen af lægemidlet, hvis en sådan anvendelse er sket uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at produktinformationen ajourføres med den aktuelle videnskabelige viden, herunder konklusioner af vurderinger og anbefalinger offentliggjort på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning (EF) nr. 726/2004.

4. For løbende at kunne vurdere forholdet mellem fordele og risici, kan den nationale kompetente myndighed til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge oplysninger, som godtgør, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen svarer fyldestgørende og omgående på enhver sådan anmodning.

Den nationale kompetente myndighed kan til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge en kopi af master filen for lægemiddelovervågningsystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forelægge kopien senest syv dage efter modtagelsen af anmodningen.«.

12) I artikel 24 foretages følgende ændringer:

a) stk. 2, andet afsnit, affattes således:

»Med henblik herpå forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen den nationale kompetente myndighed konsolideret dokumentation med hensyn til kvalitet, sikkerhed og virkning, herunder evalueringen af data i indberetningerne om formodede bivirkninger og de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der forelægges i overensstemmelse med afsnit IX, og alle ændringer, der er indført efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, mindst ni måneder før gyldigheden af denne udløber i overensstemmelse med stk. 1.«

b) stk. 3 affattes således:

»3. En markedsføringstilladelse, der er blevet fornyet, har ubegrænset gyldighed, medmindre den nationale

kompetente myndighed af berettigede grunde med relation til lægemiddelovervågning, herunder eksponering af et utilstrækkeligt antal patienter for det omhandlede lægemiddel, beslutter at forny den i endnu én femårsperiode i overensstemmelse med stk. 2.«.

13) Overskriften »Kapitel 4 Proceduren for gensidig anerkendelse og den decentraliserede procedure« udgår.

14) I artikel 27 foretages følgende ændringer:

a) stk. 1 og 2 affattes således:

»1. Der nedsættes en koordinationsgruppe med henblik på følgende:

a) undersøgelse af alle spørgsmål vedrørende en markedsføringstilladelse for et lægemiddel i to eller flere medlemsstater efter de i kapitel 4 fastlagte procedurer

b) undersøgelse af spørgsmål vedrørende overvågning af lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne i overensstemmelse med artikel 107c, 107e, 107g, 107k and 107q

c) undersøgelse af spørgsmål vedrørende ændringer i markedsføringstilladelser udstedt af medlemsstaterne i overensstemmelse med artikel 35, stk. 1.

Agenturet varetager sekretariatsfunktionen for koordinationsgruppen.

Koordinationsgruppen støtter sig ved varetagelsen af sine lægemiddelovervågningsopgaver, herunder godkendelse af risikostyringssystemer og tilsyn med deres effektivitet, til den videnskabelige vurdering og anbefalingerne fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, jf. artikel 56, stk. 1, litra aa), i forordning (EF) nr. 726/2004.

2. Koordinationsgruppen består af en repræsentant for hver medlemsstat, som udnævnes for en periode på tre år, der kan forlænges. Medlemsstaterne kan udnævne en suppleant for en periode på tre år, der kan forlænges. Medlemmerne kan, hvis de ønsker det, lade sig ledsage af sagkyndige.

Medlemmer af koordinationsgruppen og sagkyndige skal ved varetagelsen af deres opgaver anvende de videnskabelige og lovgivningsmæssige ressourcer, som de nationale kompetente myndigheder disponerer over. Hver national kompetent myndighed fører tilsyn med de gennemførte undersøgelser faglige niveau og letter de udpegede udvalgsmedlemmers og sagkyndiges aktiviteter.

Artikel 63 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på koordinationsgruppen for så vidt angår gennemsigtighed og medlemmernes uafhængighed.«

b) følgende stykker tilføjes:

»4. Agenturets administrerende direktør eller dennes repræsentant samt repræsentanter for Kommissionen har ret til at overvære alle møder i koordinationsgruppen.

5. Koordinationsgruppens medlemmer sikrer, at der er en passende samordning mellem gruppens opgaver og det arbejde, der udføres af kompetente nationale myndigheder, herunder af rådgivende organer, som beskæftiger sig med markedsføringstilladelser.

6. Medmindre andet er fastsat i dette direktiv, skal de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen, gøre deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes. Hvis der ikke kan opnås enighed, gælder den holdning, som flertallet af de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen har.

7. Koordinationsgruppens medlemmer har selv efter at have afsluttet deres hverv pligt til ikke at videregive oplysninger om forhold, der er omfattet af tavshedspligt.«

15) Efter artikel 27 indsættes følgende:

»KAPITEL 4

Procedure for gensidig anerkendelse og decentraliseret godkendelse«

16) Artikel 31, stk. 1, ændres således:

a) første afsnit affattes således:

»Medlemsstaterne, Kommissionen, ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse skal i særlige tilfælde, hvor Unionens interesser er berørt, indbringe spørgsmålet for udvalget for at få det behandlet efter proceduren i artikel 32, 33 og 34, inden der træffes afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet.«

b) følgende afsnit indsættes efter første afsnit:

»Hvis indbringelsen af spørgsmålet for udvalget er en følge af evalueringen af oplysninger fra lægemiddelovervågning af et godkendt lægemiddel, henvises spørgsmålet til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, og artikel 107j, stk. 2, kan finde anvendelse. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fremsætter en anbefaling efter proceduren i artikel 32. Den endelige anbefaling fremsendes til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller til koordinationsgruppen, og proceduren i artikel 107k finder anvendelse.

Hvis det anses for nødvendigt at træffe hasteforanstaltninger, finder proceduren i artikel 107i-107k imidlertid anvendelse.«

17) Artikel 36 udgår.

18) Artikel 59 ændres således:

a) stk. 1 ændres således:

i) litra e) affattes således:

»e) en beskrivelse af bivirkninger, der kan optræde ved normal anvendelse af lægemidlet, og i givet fald modforholdsregler«

ii) følgende afsnit tilføjes:

»For lægemidler, der er opført på den i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede liste, tilføjes følgende supplerende meddelelse »Dette lægemiddel er underkastet supplerende overvågning«. Denne meddelelse skal følge efter det i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede sorte symbol og efterfølges af en passende standardforklaring.

For alle lægemidlers vedkommende tilføjes en standardformulering, hvormed patienter udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger til deres læge, apotek eller sundhedsperson eller direkte til det i artikel 107a, stk. 1 omhandlede nationale system for spontan indberetning, og hvori det nærmere angives, hvilke forskellige måder der kan anvendes til indberetning (elektronisk indberetning, indberetning til en postadresse eller andre indberetningsmåder) i overensstemmelse med artikel 107a, stk. 1, andet afsnit.«

b) følgende stykke tilføjes:

»4. Senest den 1. januar 2013 forelægger Kommissionen en evalueringsrapport for Europa-Parlamentet og Rådet om aktuelle mangler ved produktresuméet og indlægssedlen med forslag til, hvorledes disse kan forbedres for bedre at opfylde patienters og sundhedspersoners behov. Om nødvendigt forelægger Kommissionen på basis af rapporten og efter høring af de relevante berørte parter forslag til forbedring af disse dokumenters læselighed, layout og indhold.«

19) Artikel 63, stk. 3, affattes således:

»3. Forudsat at den kompetente myndighed træffer de foranstaltninger, som den finder nødvendige for at beskytte menneskers sundhed, kan den give dispensation fra kravet om, at visse oplysninger skal fremgå af etiketteringen og indlægssedlen for bestemte lægemidler, hvis det pågældende lægemiddel ikke er tiltænkt udleveret direkte til patienten, eller hvis der er alvorlige problemer vedrørende tilgængeligheden af lægemidlet. Den kan også give fuld eller delvis dispensation fra kravet om, at etiketteringen og indlægssedlen skal affattes på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres.«

20) Afsnit IX affattes således:

»AFSNIT IX

LÆGEMIDDELOVERVÅGNING

KAPITEL 1

Almindelige bestemmelser

Artikel 101

1. For at kunne varetage deres lægemiddelovervågningsopgaver og deltage i Unionens lægemiddelovervågningsaktiviteter anvender medlemsstaterne et lægemiddelovervågningsystem.

Lægemiddelovervågningsystemet skal anvendes til at indsamle oplysninger om de risici for patienters sundhed eller folkesundheden, der er forbundet med lægemidler. Disse oplysninger skal navnlig vedrøre bivirkninger hos mennesker som følge af lægemidlets anvendelse i henhold til markedsføringstilladelsen samt enhver anvendelse uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen og bivirkninger forbundet med erhvervsmæssig eksponering.

2. Ved hjælp af det i stk. 1 omhandlede lægemiddelovervågningsystem foretager medlemsstaterne en videnskabelig evaluering af alle oplysninger, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende markedsføringstilladelsen, hvis det er nødvendigt. De foretager regelmæssig revision af deres lægemiddelovervågningsystem og indbe-

retter resultaterne til Kommissionen senest den 21. september 2013 og derefter hvert andet år.

3. Hver medlemsstat udpeger en kompetent myndighed for udførelsen af lægemiddelovervågning.

4. Kommissionen kan anmode medlemsstaterne om at deltage, under koordinering af agenturet, i international harmonisering og standardisering af tekniske foranstaltninger inden for lægemiddelovervågning.

Artikel 102

Medlemsstaterne:

a) træffer alle passende foranstaltninger for at tilskynde patienter, læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner til at indberette formodede bivirkninger til den nationale kompetente myndighed; med henblik på varetagelsen af disse opgaver kan der i givet fald ske inddragelse af forbrugerorganisationer, patientorganisationer og organisationer, der repræsenterer sundhedspersoner

b) fremmer patientindberetning gennem tilrådighedsstillelse af alternative indberetningsformater som supplement til webbaserede formater

c) træffer alle fornødne foranstaltninger til indhentning af nøjagtige og kontrollerbare data til brug for den videnskabelige evaluering af indberetninger om formodede bivirkninger

d) sikrer, at offentligheden rettidigt modtager vigtige oplysninger om bekymringer baseret på lægemiddelovervågning, der vedrører anvendelsen af lægemidler, via offentliggørelse på webportalen og via andre offentlige informationskanaler om nødvendigt

e) sikrer gennem indsamling af oplysninger og om nødvendigt gennem opfølgning på indberetninger om formodede bivirkninger, at der træffes alle fornødne foranstaltninger til identificering af alle biologiske lægemidler, der ordineres, udleveres eller sælges på deres område, og som er emnet for en indberetning om formodede bivirkninger, idet der tages behørigt hensyn til lægemidlets navn (i overensstemmelse med artikel 1, nr. 20) og partiets nummer

f) træffer de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse, der ikke overholder betingelserne i dette afsnit, pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimeligt forhold til overtrædelsens grovhed og har afskrækkende virkning.

Ved anvendelse af første afsnit, litra a) og e), kan medlemsstaterne pålægge læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner særlige forpligtelser.

Artikel 103

En medlemsstat kan delegerede opgaver, den har fået pålagt i henhold til dette afsnit, til en anden medlemsstat, hvis denne giver skriftlig tilladelse dertil. En medlemsstat kan ikke repræsentere mere end én anden medlemsstat.

Den delegerende medlemsstat oplyser skriftligt Kommissionen, agenturet og øvrige medlemsstater om delegeringen. Den delegerende medlemsstat og agenturet offentliggør disse oplysninger.

Artikel 104

1. Med henblik på varetagelsen af sine lægemiddelovervågningsopgaver anvender indehaveren af markedsføringstilladelsen et lægemiddelovervågningssystem, der svarer til den relevante medlemsstats lægemiddelovervågningssystem i artikel 101, stk. 1.

2. Ved hjælp af det i stk. 1 omhandlede lægemiddelovervågningssystem foretager indehaveren af markedsføringstilladelsen en videnskabelig evaluering, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer passende foranstaltninger, hvis det er nødvendigt.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager en regelmæssig revision af sit lægemiddelovervågningssystem. Han placerer en note om de vigtigste resultater af revisionen i master filen for lægemiddelovervågningssystemet og sikrer på basis af revisionsresultaterne, at en plan for passende korrigerende foranstaltninger udarbejdes og implementeres. Når de korrigerende foranstaltninger er gennemført fuldt ud, kan noten fjernes.

3. Som en del af lægemiddelovervågningssystemet skal indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- a) til stadighed have en person, der er tilstrækkelig sagkyndig til sin rådighed, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning,
- b) føre og på anmodning stille en master fil for lægemiddelovervågningssystemet til rådighed
- c) anvende et risikostyringssystem for hvert lægemiddel
- d) overvåge resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, som indgår i risikostyringssystemerne, eller som er fastsat som betingelser i markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 21a, 22 eller 22a
- e) ajourføre risikostyringssystemet og overvåge lægemiddelovervågningsdata for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Den sagkyndige person, der er omhandlet i første afsnit, litra a), skal være bosiddende og udføre sit arbejde i Unionen og er ansvarlig for oprettelse og drift af lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sender den sagkyndige persons navn og kontaktoplysninger til den kompetente myndighed og agenturet.

4. Uanset bestemmelserne i stk. 3 kan de nationale kompetente myndigheder anmode om, at der udnævnes en kontaktperson for lægemiddelovervågningsspørgsmål på nationalt plan, som skal aflægge rapport til den sagkyndige, som er ansvarlig for lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Artikel 104a

1. Med forbehold af denne artikels stk. 2, 3 og 4, skal indehavere af markedsføringstilladelser, der udstedt før den 21. juli 2012 som en undtagelse fra artikel 104, stk. 3, litra c), ikke være underlagt kravet om at anvende et risikostyringssystem for hvert lægemiddel.

2. Den nationale kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af en markedsføringstilladelse en forpligtelse til at anvende et risikostyringssystem, jf. artikel 104, stk. 3, litra c), hvis der er bekymringer vedrørende forholdet mellem fordele og risici ved et godkendt lægemiddel. I den forbindelse pålægger den nationale kompetente myndighed også indehaveren af markedsføringstilladelsen en forpligtelse til at forelægge en detaljeret beskrivelse af det risikostyringssystem, han agter at indføre for det pågældende lægemiddel.

Påleggelsen af sådanne forpligtelser skal behørigt begrundes, meddeles skriftligt og indeholde en tidsramme for forelæggelsen af den detaljerede beskrivelse af risikostyringssystemet.

3. Den nationale kompetente myndighed skal give indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at afgive skriftlige bemærkninger vedrørende påleggelsen af forpligtelsen, inden for en frist, som myndigheden fastsætter, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.

4. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har afgivet, trækker den nationale kompetente myndighed forpligtelsen tilbage eller bekræfter den. Hvis den nationale kompetente myndighed bekræfter forpligtelsen, ændres markedsføringstilladelsen i overensstemmelse hermed, således at foranstaltningerne, der skal indeholdes i risikostyringssystemet, indgår som betingelser for markedsføringstilladelsen som omhandlet i artikel 21a, litra a).

Artikel 105

Forvaltningen af midler afsat til aktiviteter i tilknytning til lægemiddelovervågning, kommunikationsnettenes funktionsmåde og markedsovervågningen kontrolleres til stadighed af de nationale kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed i udøvelsen af nævnte lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Stk. 1 udelukker ikke, at de nationale kompetente myndigheder opkræver gebyr af indehavere af markedsføringstilladelser for de nationale kompetente myndigheders udførelse af disse aktiviteter, forudsat at der er streng garanti for deres uafhængighed i udøvelsen af nævnte lægemiddelovervågningsaktiviteter.

KAPITEL 2

Åbenhed og kommunikation

Artikel 106

Hver medlemsstat opretter og forvalter en national webportal om lægemidler, som skal være i forbindelse med den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning (EF) nr. 726/2004. Gennem de nationale webportaler om lægemidler gør medlemsstaterne mindst følgende oplysninger offentligt tilgængelige:

- a) offentlige evalueringsrapporter ledsaget af resuméer heraf
- b) produktresuméer og indlægssedler
- c) sammendrag af risikostyringsplaner for lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med dette direktiv
- d) listen over lægemidler, jf. artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004
- e) information om de forskellige måder, hvorpå sundhedspersoner og patienter kan indberette formodede bivirkninger ved lægemidler til de nationale kompetente myndigheder, herunder om de webbaserede strukturerede formularer, der er omhandlet i artikel 25 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Artikel 106a

1. Så snart indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at offentliggøre oplysninger om bekymringer baseret på lægemiddelovervågning i forbindelse med anvendelse af et lægemiddel, og under alle omstændigheder samtidig med eller inden offentliggørelsen, informerer han den nationale kompetente myndighed, agenturet og Kommissionen herom.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at oplysninger til offentligheden fremlægges på en objektiv og ikke vildledende måde.

2. Medmindre hurtig offentliggørelse er påkrævet af hensyn til beskyttelse af folkesundheden, informerer medlemsstaterne, agenturet og Kommissionen hinanden mindst 24 timer før offentliggørelse af oplysninger om bekymringer baseret på lægemiddelovervågning.

3. For virksomme stoffer i lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, er agenturet ansvarligt for koordineringen af de nationale kompetente myndigheders sikkerhedsmeddelelser og fastsætter tidsplaner for offentliggørelsen af oplysninger.

Koordineret af agenturet gør medlemsstaterne sig alle rimelige bestræbelser for at nå til enighed om en fælles meddelelse vedrørende lægemidlets sikkerhed og en tidsplan for deres formidling. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning rådgiver på anmodning fra agenturet om disse sikkerhedsmeddelelser.

4. Når agenturet eller de nationale kompetente myndigheder offentliggør de oplysninger, der er omhandlet i stk. 2 og 3, udelades oplysninger af personlig eller kommercielt fortrolig karakter, medmindre en videregivelse af sådanne oplysninger er nødvendig af hensyn til beskyttelse af folkesundheden.

KAPITEL 3

Registrering, indberetning og vurdering af lægemiddelovervågningsdata

Afdeling 1

Registrering og indberetning af formodede bivirkninger

Artikel 107

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen registrerer alle formodede bivirkninger i Unionen eller i tredjelande, som han får kendskab til, uanset om de indberettes spontant af patienter eller sundhedspersoner, eller om de konstateres i forbindelse med en undersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at disse rapporter er tilgængelige ét sted i Unionen.

Uanset første afsnit, registreres og indberettes formodede bivirkninger, der konstateres i forbindelse med et klinisk forsøg, i overensstemmelse med direktiv 2001/20/EF.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen afviser ikke at behandle indberetninger om formodede bivirkninger, som patienter og sundhedspersoner indsender elektronisk eller på anden passende vis.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal elektronisk fremsende oplysninger om alle alvorlige formodede bivirkninger, der konstateres i Unionen eller tredjelande, til den database og det datanet, der er omhandlet i artikel 24 i forordning (EF) nr. 726/2004 (»Eudravigilance-databasen«), senest 15 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal elektronisk fremsende oplysninger om alle ikke-alvorlige formodede bivirkninger, som konstateres i Unionen, senest 90 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

For så vidt angår lægemidler, der indeholder de virksomme stoffer, der er omhandlet i den liste over publikationer, som overvåges af agenturet i henhold til artikel 27 i forordning (EF) nr. 726/2004, er indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke underlagt et krav om at foretage indberetning til Eudravigilance-databasen af de formodede bivirkninger, der er registreret i den på listen anførte medicinske litteratur, men han skal overvåge al anden medicinsk litteratur og indberette alle formodede bivirkninger.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal pålægges at fastlægge procedurer for indhentning af nøjagtige og kontrollerbare data til brug for den videnskabelige evaluering af indberetninger om formodede bivirkninger. Han skal også indhente opfølgende oplysninger om disse indberetninger og indberette ajourføringerne til Eudravigilance-databasen.

5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen samarbejder med agenturet og medlemsstaterne om sporing af dobbeltindberetning af formodede bivirkninger.

Artikel 107a

1. Hver medlemsstat registrerer alle formodede bivirkninger, som konstateres på dens område, og som sundhedspersoner og patienter har gjort den opmærksom på. Med henblik på overholdelse af bestemmelserne i artikel 102, litra c) og e), inddrager medlemsstaterne i givet fald patienter og sundhedspersoner i opfølgningen på alle indberetninger, som de modtager.

Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om sådanne bivirkninger kan fremsendes ved hjælp af de nationale webportaler om lægemidler eller på anden vis.

2. For så vidt angår indberetninger fra en indehaver af markedsføringstilladelse kan de medlemsstater, på hvis område den formodede bivirkning indtraf, inddrage indehaveren af markedsføringstilladelsen i opfølgningen på indberetningerne.

3. Medlemsstaterne samarbejder med agenturet og indehaverne af markedsføringstilladelse om sporing af dobbeltindberetninger af formodede bivirkninger.

4. Senest 15 dage efter modtagelsen af indberetningerne i stk. 1 om alvorlige formodede bivirkninger sender medlemsstaterne rapporterne af elektronisk vej til Eudravigilance-databasen.

Senest 90 dage efter modtagelsen af indberetningerne i stk. 1 sender de ad elektronisk vej indberetningerne om ikke-alvorlige formodede bivirkninger til Eudravigilance-databasen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har adgang til disse indberetninger via Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl, som de får kendskab til, gøres tilgængelige for Eudravigilance-databasen og for de myndigheder, organer, organisationer og/eller institutioner, der er ansvarlige for patientsikkerhed i medlemsstaterne. De sikrer ligeledes, at alle ansvarlige myndigheder for lægemidler i medlemsstaterne underrettes om alle formodede bivirkninger, som enhver anden myndighed i medlemsstaterne får kendskab til. Disse indberetninger identificeres på passende vis i de i artikel 25 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede formularer.

6. De enkelte medlemsstater pålægger ikke indehaveren af markedsføringstilladelsen supplerende forpligtelser med hensyn til indberetning af formodede bivirkninger, medmindre disse begrundes på baggrund af resultater af lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Afdeling 2

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Artikel 107b

1. Indehavere af markedsføringstilladelse forelægger periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for agenturet, der indeholder:

- a) sammenfatninger af oplysninger, der er relevante for vurdering af lægemidlets fordele og risici, herunder resultaterne af alle undersøgelser indeholdende en analyse af de potentielle følger for markedsføringstilladelsen
- b) en videnskabelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet
- c) alle oplysninger om salgsmængden for lægemidlet og alle oplysninger om ordinationsmængden, som indehaveren af markedsføringstilladelsen er i besiddelse af, herunder et skøn over, hvor stor en population der er eksponeret for lægemidlet.

Evalueringen omhandlet i litra b) baseres på alle tilgængelige oplysninger, herunder oplysninger fra kliniske forsøg ved ikke godkendte indikationer og populationer.

De periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger indsendes elektronisk.

2. Agenturet stiller de i stk. 1 omhandlede sikkerhedsindberetninger til rådighed for de nationale kompetente myndigheder, medlemmerne af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og koordinationsgruppen ved hjælp af det i artikel 25a i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede arkiv.

3. Som en undtagelse fra stk. 1 skal indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, jf. artikel 10, stk. 1, eller artikel 10a, og indehaveren af registreringer for et lægemiddel, jf. artikel 14 eller 16a, indsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for et sådant lægemiddel i følgende tilfælde:

- a) hvis en sådan forpligtelse er fastlagt som en betingelse i markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 21a eller artikel 22, eller
- b) når de anmodes herom af en kompetent myndighed på basis af bekymringer vedrørende lægemiddelovervågningsdata eller som følge af mangel på periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger vedrørende et virksomt stof efter udstedelse af markedsføringstilladelse. Evalueringsrapporterne vedrørende de ønskede periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger sendes til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, som tager stilling til, hvorvidt der er behov for én enkelt evalueringsrapport for alle markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, og i bekræftende fald underretter koordinationsgruppen eller Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på anvendelse af procedurerne i artikel 107c, stk. 4, og artikel 107e.

Artikel 107c

1. Fremlæggeshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger angives i markedsføringstilladelsen.

Datoerne for fremlæggelse i overensstemmelse med den fastsatte hyppighed beregnes fra markedsføringstilladelsesdatoen.

2. Indehavere af markedsføringstilladelser, som er udstedt før den 21. juli 2012, og for hvilke fremlæggelses-

hyppighed og -datoer for de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger ikke er fastsat som en betingelse i markedsføringstilladelsen, forelægger de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med andet afsnit, indtil en anden fremlæggeshyppighed eller andre fremlæggelsesdatoer fastsættes i markedsføringstilladelsen eller besluttet i overensstemmelse med stk. 4, 5 eller 6.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger forelægges de kompetente myndigheder, så snart der anmodes herom, eller i overensstemmelse med følgende:

- a) hvis et lægemiddel endnu ikke er markedsført, mindst seks måneder efter markedsføringstilladelsen, og indtil lægemidlet markedsføres
- b) hvis et lægemiddel er markedsført, mindst hver sjette måned de første to år efter den første markedsføring, en gang om året de følgende to år og hvert tredje år derefter.

3. Stk. 2 finder også anvendelse på lægemidler, der kun er godkendt i én medlemsstat, og på hvilke stk. 4 ikke finder anvendelse.

4. Hvis lægemidler, for hvilke der er udstedt forskellige markedsføringstilladelser, indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, kan fremlæggeshyppigheden og -datoerne for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, som følger af anvendelsen af stk. 1 og 2, ændres og samordnes, således at der kan foretages én enkelt vurdering inden for rammerne af en procedure for arbejdsdeling omkring periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og fastsættes en EU-referencedato, fra hvilken fremlæggelsesdatoerne beregnes.

Denne harmoniserede fremlæggeshyppighed for indberetninger og EU-referencedatoen kan efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fastsættes:

- a) enten af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, hvis mindst én af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder det pågældende virksomme stof, er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004
- b) eller af koordinationsgruppen i andre tilfælde end dem, som er omhandlet i litra a).

Agenturet offentliggør den harmoniserede fremlæggelseshyppighed for sikkerhedsindberetninger fastsat i henhold første og andet afsnit. Indehaveren af en markedsføringstilladelse skal i overensstemmelse hermed indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen.

5. Ved anvendelsen af stk. 4 er EU-referencedatoen for lægemidler, der indeholder samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, en af følgende:

- a) datoen for den første markedsføringstilladelse i Unionen af et lægemiddel, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer
- b) hvis datoen i litra a) ikke kan fastslås, den tidligste af de kendte datoer for markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer.

6. Indehavere af markedsføringstilladelser kan af en af følgende grunde anmode Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen om at fastsætte EU-referencedatoen eller ændre fremlæggelseshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger:

- a) af hensyn til folkesundheden
- b) for at undgå overlappende vurderinger
- c) for at opnå international harmonisering.

Sådanne anmodninger skal forelægges skriftligt og behørigt begrundes. Efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning imødekommer eller afviser Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen sådanne anmodninger. I tilfælde af en ændring i referencedatoerne eller fremlæggelseshyppigheden for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger offentliggør agenturet en meddelelse herom. Indehavere af markedsføringstilladelse skal i overensstemmelse hermed indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen.

7. Agenturet offentliggør en liste over EU-referencedatoer og fremlæggelseshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger via den europæiske webportal om lægemidler.

Alle ændringer af de fremlæggelsesdatoer og den fremlæggelseshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er angivet i markedsføringstilladelsen

som følge af anvendelsen af stk. 4, 5 og 6, træder i kraft seks måneder efter deres offentliggørelse.

Artikel 107d

De nationale kompetente myndigheder vurderer de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Artikel 107e

1. Der foretages én vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, og i de tilfælde, som er omhandlet i artikel 107c, stk. 4, 5 og 6, for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, og for hvilke der er fastsat en EU-referencedato og fremlæggelseshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger.

Denne vurdering foretages af en af følgende:

- a) en medlemsstat, som koordinationsgruppen har udpeget, hvis ingen af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004
- b) en rapportør, som Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har udpeget, hvis mindst én af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004.

Ved udvælgelse af en medlemsstat i henhold til andet afsnit, litra a), tager koordinationsgruppen hensyn til, om en medlemsstat fungerer som referencemedlemsstat i henhold til artikel 28, stk. 1.

2. Medlemsstaten eller rapportøren udarbejder en vurderingsrapport senest 60 dage efter modtagelsen af den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning og sender den til agenturet og den berørte medlemsstat. Agenturet sender rapporten til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Senest 30 dage efter modtagelsen af vurderingsrapporten kan medlemsstaten og indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsætte bemærkninger for agenturet og for rapportøren eller medlemsstaten.

3. Senest 15 dage efter modtagelsen af de i stk. 2 omhandlede bemærkninger ajourfører rapportøren eller medlemsstaten vurderingsrapporten under hensyn til de fremsatte bemærkninger og fremsender den til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemedellovervågning. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemedellovervågning vedtager vurderingsrapporten med eller uden yderligere ændringer på sit efterfølgende møde og udsteder en anbefaling. I anbefalingen redegøres der for de afvigende holdninger og begrundelserne herfor. Agenturet lagrer den vedtagne vurderingsrapport og anbefalingen i det i henhold til artikel 25a i forordning (EF) nr. 726/2004 oprettede arkiv og fremsender dem begge til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 107f

Efter vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger overvejer de nationale, kompetente myndigheder, om det er nødvendigt med foranstaltninger for så vidt angår markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel.

De bevarer, ændrer, suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen.

Artikel 107g

1. I tilfælde af en enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der anbefaler foranstaltninger vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, jf. artikel 107e, stk. 1, og som ikke omfatter en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler koordinationsgruppen senest 30 dage, efter at den har modtaget rapporten fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemedellovervågning, rapporten og fastlægger en holdning vedrørende bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en frist for gennemførelse af den fastlagte holdning.

2. Når de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af en ændring indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig anmodning om ændring til den nationale kompetente myndighed. Anmodningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af medlemsstaterne fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemedellovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. I tilfælde af en enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der anbefaler foranstaltninger vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, jf. artikel 107e, stk. 1, og som omfatter mindst én markedsføringstilladelse, der er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemedler rapporten senest 30 dage, efter at det har modtaget den fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemedellovervågning, og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en tidsplan for gennemførelsen af udtalelsen.

Afviger udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemedler fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemedellovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemedler sin udtalelse en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

4. På grundlag af Udvalget for Humanmedicinske Lægemedlers udtalelse, jf. stk. 3, vedtager Kommissionen:

- a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling, og
- b) hvis det i udtalelsen fastslås, at lovgivningsmæssige foranstaltninger med hensyn til markedsføringstilladelsen er påkrævede, en afgørelse om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004 og berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling.

Artikel 33 og 34 i dette direktiv finder anvendelse på vedtagelsen af afgørelsen i første afsnit, litra a), og på dens gennemførelse i medlemsstaterne.

Artikel 10 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på den i første afsnit, litra b), omhandlede afgørelse. Hvis Kommissionen vedtager en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 127a i dette direktiv.

Afdeling 3

Signalpåvisning

Artikel 107h

1. Med hensyn til lægemidler, der er godkendt i henhold til dette direktiv, træffer de nationale kompetente myndigheder i samarbejde med agenturet følgende foranstaltninger:

- a) overvåger resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, som indgår i risikostyringsplanerne, og de betingelser, der er omhandlet i artikel 21a, 22 eller 22a
- b) vurderer ajourføringer af risikostyringssystemet
- c) overvåger data i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, og om disse risici påvirker forholdet mellem fordele og risici.

2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning foretager den indledende analyse og prioritering af signaler om nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici. Hvis udvalget mener, at en opfølgende aktion kan være nødvendig, gennemføres vurderingen af disse signaler og enighed om en eventuel opfølgende aktion for så vidt angår markedsføringstilladelsen inden for en tidsramme, der står i et rimeligt forhold til spørgsmålets omfang og alvor.

3. Agenturet og de nationale kompetente myndigheder og indehaveren af markedsføringstilladelsen informerer hinanden, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

Medlemsstaterne sikrer, at indehaverne af markedsføringstilladelser informerer agenturet og de nationale kompetente myndigheder, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

Afdeling 4

EU-hasteprocedure

Artikel 107i

1. En medlemsstat eller, i givet fald, Kommissionen indleder proceduren i henhold til denne afdeling ved, når

en hasteprocedure anses for nødvendig som følge af vurderingen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter, at underrette de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen i et eller flere af følgende tilfælde:

- a) hvis den overvejer at suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse
- b) hvis den overvejer at forbyde udlevering af et lægemiddel
- c) hvis den overvejer at afvise fornyelsen af en markedsføringstilladelse
- d) hvis den af indehaveren af markedsføringstilladelsen informeres om, at denne på grund af bekymringer vedrørende sikkerheden har standset markedsføringen af et lægemiddel, har taget skridt til tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller agter at gøre det
- e) hvis den finder, at det er nødvendigt med en ny kontraindikation, en nedsættelse af den anbefalede dosis eller en begrænsning af indikationerne.

Agenturet undersøger, om bekymringen vedrørende sikkerheden vedrører andre lægemidler end det, der er omfattet af oplysningerne, eller om det er fælles for alle lægemidler, som tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe.

Hvis det berørte lægemiddel er godkendt i mere end én medlemsstat, underretter agenturet uden unødige forsinkelser den, der har indledt proceduren, om resultatet af denne undersøgelse, og procedurerne i artikel 107j og 107k finder anvendelse. Hvis dette ikke er tilfældet, tager den pågældende medlemsstat sig selv af bekymringen vedrørende sikkerheden. Agenturet eller, i givet fald, medlemsstaten underretter indehaverne af markedsføringstilladelse om procedurens indledning.

2. Med forbehold af denne artikels stk. 1 og artikel 107j og 107k kan en medlemsstat, hvis det af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er påkrævet, at der handles hurtigt, suspendere markedsføringstilladelsen for eller forbyde anvendelsen af det pågældende lægemiddel på sit område, indtil der er truffet en endelig afgørelse. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen, agenturet og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

3. Kommissionen kan når som helst i løbet af proceduren i artikel 107j og 107k anmode de medlemsstater, i hvilke lægemidlet er godkendt, om straks at træffe midlertidige foranstaltninger.

Hvis anvendelsesområdet for en procedure, som fastsat i overensstemmelse med stk. 1, vedrører lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, kan Kommissionen når som helst i løbet af den i henhold til denne afdeling indledte procedure straks træffe midlertidige foranstaltninger i forbindelse med disse markedsføringstilladelser.

4. Oplysninger omhandlet i denne artikel kan vedrøre individuelle lægemidler eller et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe.

Hvis agenturet konstaterer, at bekymringer i forhold til sikkerheden vedrører flere lægemidler end dem, der er omfattet af oplysningerne, eller at det er fælles for alle lægemidler, som tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe, udvider den anvendelsesområdet for proceduren i overensstemmelse hermed.

Hvis anvendelsesområdet for en procedure, der er indledt i henhold til denne artikel, vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, og som tilhører dette udvalg eller denne gruppe, af proceduren.

5. På informationstidspunktet, jf. stk. 1, stiller medlemsstaten alle relevante videnskabelige oplysninger, som den har til rådighed, samt dens vurderinger til rådighed for agenturet.

Artikel 107j

1. Efter modtagelsen af oplysninger, jf. artikel 107i, stk. 1, offentliggør agenturet via den europæiske portal om lægemidler, en meddelelse om, at en procedure er blevet indledt. Parallelt hermed kan medlemsstaterne på deres nationale webportaler for medicinsk sikkerhed offentliggøre en meddelelse om, at en procedure er blevet indledt.

I denne meddelelse beskrives de spørgsmål, der forelægges agenturet i henhold til artikel 107i, og de pågældende lægemidler og om nødvendigt de pågældende virksomme stoffer. Den indeholder oplysninger om den ret, som indehaverne af en markedsføringstilladelse, sundhedspersoner og offentligheden har til at forelægge agenturet de oplysninger, der er relevante for proceduren, og forklarer, hvordan sådanne oplysninger kan forelægges.

2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer de spørgsmål, som er blevet forelagt agenturet i overensstemmelse med artikel 107i. Rapportøren arbejder tæt sammen med den rapportør, der er udpeget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel.

Med henblik på denne vurdering kan indehaveren af en markedsføringstilladelse fremsætte skriftlige bemærkninger.

Hvis sagens hastende karakter tillader det, kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning afholde offentlige høringer, når udvalget finder det hensigtsmæssigt af berettigede grunde med hensyn til sikkerhedsbekymringernes omfang og alvor. Høringerne afholdes i overensstemmelse med de nærmere bestemmelser herfor som fastlagt af agenturet og meddeles via den europæiske webportal om lægemidler. Meddelelsen skal indeholde nærmere bestemmelser om deltagelse i høringer.

I forbindelse med offentlige høringer tages der behørigt hensyn til lægemidlets terapeutiske virkning.

Agenturet udarbejder i samråd med de berørte parter regler for proceduren vedrørende tilrettelæggelsen og gennemførelsen af offentlige høringer i overensstemmelse med artikel 78 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Hvis en indehaver af en markedsføringstilladelse eller en anden person, som ønsker at forelægge oplysninger, har fortrolige oplysninger, der er relevante for forholdet, kan vedkommende anmode om at få lov til at forelægge disse oplysninger for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i en ikke-offentlig høring.

3. Senest 60 dage efter forelæggelsen af oplysningerne fremsætter Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning en begrundet anbefaling under behørig hensyntagen til lægemidlets terapeutiske virkning. I anbefalingen redegøres der for de afvigende holdninger og begrundelserne herfor. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning kan i hastetilfælde og efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist. Anbefalingen skal indeholde en eller flere af følgende konklusioner:

- a) der er ikke behov for yderligere vurderinger eller foranstaltninger på EU-plan
- b) indehaveren af markedsføringstilladelsen bør foretage yderligere vurdering af oplysningerne og følge op på resultaterne af denne vurdering
- c) indehaveren af markedsføringstilladelsen bør sponsere en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring og følge op på resultaterne af denne undersøgelse
- d) medlemsstaterne eller indehaveren af markedsføringstilladelsen bør iværksætte risikominimeringsforanstaltninger

e) markedsføringstilladelsen bør suspenderes, tilbagekaldes eller ikke fornys

f) markedsføringstilladelsen bør ændres.

Ved anvendelsen af første afsnit, litra d), skal anbefalingen præcisere de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger og eventuelle betingelser eller begrænsninger, der skal gælde for markedsføringstilladelsen.

Hvis det som omhandlet i første afsnit, litra f), anbefales at ændre eller tilføje oplysninger til produktresuméet eller indlægssedlen, skal anbefalingen indeholde forslag til, hvordan teksten til en sådan ændring eller tilføjelse skal formuleres, og hvor i produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen teksten skal anbringes.

Artikel 107k

1. Omfatter anvendelsesområdet for proceduren som fastsat i overensstemmelse med artikel 107i, stk. 4, ikke markedsføringstilladelser, der er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler koordinationsgruppen, senest 30 dage efter modtagelsen af anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, anbefalingen og fastlægger en holdning til bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning. Koordinationsgruppen kan, hvis det er nødvendigt straks at fastlægge en holdning og efter forslag fra sin formand, fastsætte en kortere frist.

2. Når de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af at der opnås enighed om en ændring, indgiver indehaveren af markedsføringstilladelse inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig anmodning om ændring til den nationale kompetente myndighed. Anmodningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen er nået til enighed om, til Kommissionen,

som anvender proceduren i artikel 33 og 34. Uanset artikel 34, stk. 1, finder proceduren i artikel 121, stk. 2, dog anvendelse.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, eller holdningen hos flertallet af medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. Omfatter anvendelsesområdet for proceduren som fastsat i overensstemmelse med artikel 107i, stk. 4, mindst én markedsføringstilladelse, der er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, senest 30 dage efter modtagelsen af anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, anbefalingen og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan, hvis det er nødvendigt straks at vedtage udtalelsen og efter forslag fra sin formand, gå med til en kortere frist.

Afviger udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

4. På grundlag af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidlers udtalelse, jf. stk. 3, vedtager Kommissionen:

a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og berørt af proceduren fastsat i denne afdeling, og

b) hvor det af udtalelsen fremgår, at lovgivningsmæssige foranstaltninger er påkrævede, en afgørelse om ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004 og berørt af proceduren fastsat i denne afdeling.

Artikel 33 og 34 i dette direktiv finder anvendelse på vedtagelsen af afgørelsen i første afsnit, litra a), og på dens gennemførelse i medlemsstaterne. Uanset artikel 34, stk. 1, i dette direktiv finder proceduren i artikel 121, stk. 2, dog anvendelse.

Artikel 10 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på den i første afsnit, litra b), omhandlede afgørelse. Uanset artikel 10, stk. 2, i nævnte forordning finder proceduren i forordningens artikel 87, stk. 2, dog anvendelse. Hvis Kommissionen vedtager en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 127a i dette direktiv.

Afdeling 5

Offentliggørelse af vurderinger

Artikel 107l

Agenturet offentliggør de endelige konklusioner af vurderinger, anbefalinger, udtalelser og afgørelser, der er omhandlet i artikel 107b-107k, via den europæiske portal om lægemidler.

KAPITEL 4

Overvågning af sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Artikel 107m

1. Dette kapitel finder anvendelse på ikke-interventions-sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, som indledes, gennemføres eller finansieres af indehaveren af markedsføringstilladelsen enten frivilligt eller som følge af en pålagt forpligtelse i overensstemmelse med artikel 21a eller 22a, og som indebærer indsamling af sikkerhedsoplysninger fra patienter eller sundhedspersoner.

2. Dette kapitel berører ikke nationale krav og EU-krav vedrørende sikring af velbefindende og rettigheder for deltagere i ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

3. Undersøgelserne gennemføres ikke, hvis anvendelsen af et lægemiddel dermed fremmes.

4. Vederlag til sundhedspersoner, som har deltaget i ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, begrænses til kompensation for tidsforbrug og udgifter.

5. Den nationale kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen at fremlægge protokollen og fremskridtsrapporterne for de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvori undersøgelsen gennemføres.

6. Senest 12 måneder efter, at indsamlingen af data er afsluttet, sender indehaveren af markedsføringstilladelsen den endelige rapport til de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvori undersøgelsen er gennemført.

7. Under gennemførelsen af en undersøgelse overvåger indehaveren af markedsføringstilladelsen de fremkomne

data og undersøger deres konsekvenser for forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel.

Alle nye oplysninger, som vil kunne påvirke vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, meddeles de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor lægemidlet er godkendt i overensstemmelse med artikel 23.

Forpligtelsen i andet afsnit berører ikke de oplysninger om undersøgelsesresultaterne, som indehaveren af markedsføringstilladelsen skal stille til rådighed ved hjælp af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger som fastlagt i artikel 107b.

8. Artikel 107n til 107q finder udelukkende anvendelse på de i stk. 1 omhandlede undersøgelser, som gennemføres ifølge en forpligtelse i overensstemmelse med artikel 21a eller 22a.

Artikel 107n

1. Inden gennemførelsen af en undersøgelse skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til en protokol for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, undtagen hvis undersøgelserne kun gennemføres i én medlemsstat, som kræver undersøgelsen gennemført i overensstemmelse med artikel 22a. For så vidt angår sådanne undersøgelser skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til protokol for den nationale kompetente myndighed i den medlemsstat, hvori undersøgelsen gennemføres.

2. Senest 60 dage efter forelæggelsen af protokoludkastet udsender den nationale kompetente myndighed eller udvalget:

- a) en skriftlig godkendelse af protokoludkastet
- b) en begrundet skriftlig indsigelse, hvori der udførligt redegøres for grundene til indsigelsen, hvis den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning finder, at
 - i) gennemførelsen af undersøgelsen fremmer anvendelsen af et lægemiddel
 - ii) undersøgelsen er udformet på en sådan måde, at målene med undersøgelsen ikke kan nås, eller
- c) en skriftlig meddelelse til indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at undersøgelsen er et klinisk forsøg, der er omfattet af direktiv 2001/20/EF.

3. Undersøgelsen kan kun påbegyndes når den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, har givet sin skriftlige godkendelse.

Hvis der er udsendt en godkendelse, jf. stk. 2, litra a), sender indehaveren af markedsføringstilladelsen protokollen til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor undersøgelsen gennemføres, hvorefter undersøgelsen kan påbegyndes i overensstemmelse med den godkendte protokol.

Artikel 107o

Efter påbegyndelsen af en undersøgelse skal alle væsentlige ændringer af protokollen inden deres gennemførelse forelægges for den nationale kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer ændringerne og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen om sin godkendelse eller indsigelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter i givet fald medlemsstaterne om, hvor undersøgelsen gennemføres.

Artikel 107p

1. Efter undersøgelsens afslutning forelægges den endelige undersøgelsesrapport for den nationale kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning senest 12 måneder efter, at indsamlingen af data er afsluttet, medmindre den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning skriftligt har givet dispensation herfor.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal vurdere, om undersøgelsens resultater har konsekvenser for markedsføringstilladelsen og om nødvendigt indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen til de nationale kompetente myndigheder.

3. Sammen med den endelige undersøgelsesrapport indsender indehaveren af markedsføringstilladelsen elektronisk et sammendrag af undersøgelsens resultater til den nationale kompetente myndighed eller til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

Artikel 107q

1. På grundlag af undersøgelsens resultater og efter at have hørt indehaveren af markedsføringstilladelsen kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fremsætte begrundede anbefalinger vedrørende markedsføringstilladelsen. I anbefalingerne redegøres der for de afvigende holdninger og begrundelserne herfor.

2. Hvis der fremsættes anbefalinger vedrørende ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen af et lægemiddel, der er godkendt af medlemsstaterne i henhold til dette direktiv, fastlægger de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, en holdning til spørgsmålet, idet de tager hensyn til den i stk. 1

omhandlede anbefaling og vedlægger en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning.

Når de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til ændring, suspension eller tilbagekaldelse af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsesplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af enighed om en ændring indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsesplan en behørig anmodning om ændring til den nationale kompetente myndighed. Anmodningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Holdningen offentliggøres på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

KAPITEL 5

Gennemførelse, delegation og retningslinjer

Artikel 108

Med henblik på at harmonisere udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteterne i dette direktiv vedtager Kommissionen gennemførelsesforanstaltninger for følgende områder, på hvilke lægemiddelovervågningsaktiviteter fastsættes i artikel 8, stk. 3, og artikel 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n og 107p.

a) indhold af master filen for lægemiddelovervågnings-systemet og markedsføringstilladelsesindehaverens vedligeholdelse af denne fil

b) minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for de nationale kompetente myndigheders og indehaveren af markedsføringstilladelsens gennemførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter

- c) anvendelsen af internationalt anerkendte terminologier, formater og standarder, der er anerkendt på internationalt plan, for udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter
- d) minimumskravene for overvågning af data i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici
- e) formatet for og indholdet af elektronisk indberetning af formodede bivirkninger fra medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen
- f) formatet for og indholdet af elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og risikostyringsplaner
- g) formatet for protokoller, sammendrag og endelige undersøgelsesrapporter for undersøgelserne efter markedsføringstilladelse

Disse foranstaltninger skal tage højde for det internationale harmoniseringsarbejde inden for lægemiddelovervågning, og revideres om nødvendigt for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling. Disse foranstaltninger vedtages efter forskriftsproceduren i artikel 121, stk. 2.

Artikel 108a

For at fremme udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter i Unionen udarbejder agenturet i samarbejde med de kompetente myndigheder og andre berørte parter:

- a) retningslinjer for god lægemiddelovervågningspraksis for både de kompetente myndigheder og indehaverne af markedsføringstilladelser
- b) videnskabelige retningslinjer for virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

Artikel 108b

Kommissionen offentliggør en rapport om udførelsen af medlemsstaternes lægemiddelovervågningsopgaver senest den 21. juli 2015 og derefter hvert tredje år.«

21) I artikel 111 foretages følgende ændringer:

- a) i stk. 1 foretages følgende ændringer:

- i) første afsnit affattes således:

»I samarbejde med agenturet sikrer den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat sig ved,

om nødvendigt uanmeldte, inspektionsbesøg og ved i givet fald at anmode et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som er udpeget til dette formål, om at udføre stikprøvekontrol, at forskrifterne vedrørende lægemidler overholdes, idet agenturet står for koordineringen. Dette samarbejde består i udveksling af oplysninger med agenturet om planlagte og gennemførte inspektionsbesøg. Medlemsstaterne og agenturet samarbejder om koordineringen af inspektionsbesøg i tredjelande.«

- ii) femte afsnit, litra d), affattes således:

»d) foretage inspektion af lokaler, fortegnelser, dokumenter og master fil for lægemiddelovervågning hos indehavere af markedsføringstilladelser og i virksomheder, der af indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået til opgave at udføre de i afsnit IX omhandlede aktiviteter.«

- b) stk. 3 affattes således:

»3. Den kompetente myndighed udarbejder efter hvert af de i stk. 1 nævnte inspektionsbesøg rapporter om, hvorvidt den inspicerede enhed overholder de i artikel 47 og 84 fastlagte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, og om hvorvidt indehaveren af markedsføringstilladelsen overholder kravene i afsnit IX.

Den kompetente myndighed, som gennemførte inspektionen, oplyser den inspicerede enhed om indholdet af disse rapporter.

Den kompetente myndighed giver, inden den vedtager rapporten, den pågældende inspicerede enhed lejlighed til at fremsætte bemærkninger.«

- c) stk. 7 affattes således:

»7. Er konklusionen på et inspektionsbesøg som omhandlet i stk. 1, litra a), b), og c), eller konklusionen på et inspektionsbesøg hos en distributør af lægemidler eller virksomme stoffer eller hos en fremstiller af hjælpestoffer, der anvendes som udgangsmaterialer, at den inspicerede enhed ikke overholder forskrifterne og/eller de i EU-retten fastsatte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, indføres denne oplysning i den i stk. 6 omhandlede EU-database.«

d) følgende stykke indsættes:

»8. Hvis konklusionen af et inspektionsbesøg, som omhandlet i stk. 1, litra d), er, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke følger lægemiddelovervågningssystemet som beskrevet i master filen for lægemiddelovervågning og i afsnit IX, gør den pågældende medlemsstats kompetente myndighed indehaveren af markedsføringstilladelsen opmærksom på disse mangler og giver vedkommende lejlighed til at fremsætte bemærkninger.

Den pågældende medlemsstat underretter i så fald de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen.

Den pågældende medlemsstat træffer i givet fald de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimelige forhold til overtrædelsernes grovhed og har afskrækkende virkning.«.

22) Artikel 116 affattes således:

»Artikel 116

De kompetente myndigheder suspenderer, tilbagekalder eller ændrer markedsføringstilladelsen, hvis det vurderes, enten at lægemidlet er skadeligt, eller at det er uden terapeutisk virkning, eller at forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt, eller at det ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning. Terapeutisk virkning anses for at mangle, hvis det vurderes, at der ikke kan opnås terapeutiske resultater med lægemidlet.

Markedsføringstilladelsen kan ligeledes suspenderes, tilbagekaldes eller ændres, hvis de oplysninger, der i henhold til artikel 8, artikel 10 eller 11 er anført i sagens akter, er urigtige eller ikke er blevet ændret i henhold til artikel 23, eller hvis betingelserne i henhold til artikel 21a, 22 eller 22a ikke er blevet opfyldt, eller hvis kontrollen i henhold til artikel 112 ikke er blevet gennemført.«.

23) I artikel 117 foretages følgende ændringer:

a) i stk. 1 foretages følgende ændringer:

i) litra a) affattes således:

»a) lægemidlet er skadeligt, eller«

ii) litra c) affattes således:

»c) forholdet mellem fordele og risici er ugunstigt, eller«

b) følgende stykke tilføjes:

»3. Den kompetente myndighed kan for så vidt angår et lægemiddel, for hvilket udlevering er blevet forbudt, eller som er trukket tilbage fra markedet i overensstemmelse med stk. 1 og 2, og under særlige omstændigheder i en overgangsperiode tillade udlevering af lægemidlet til patienter, der allerede behandles med det pågældende lægemiddel.«.

24) Følgende artikler indsættes:

»Artikel 121a

1. Kommissionen tillægges beføjelse til at vedtage de delegerede retsakter, der er omhandlet i artikel 22b i en periode på fem år fra den 20. januar 2011. Kommissionen aflægger rapport vedrørende de delegerede beføjelser senest seks måneder inden udløbet af femårsperioden. Delegationen af beføjelser forlænges automatisk for perioder af samme varighed, medmindre Europa-Parlamentet eller Rådet tilbagekalder delegationen i henhold til artikel 121b.

2. Så snart Kommissionen vedtager en delegeret retsakt, giver den samtidig Europa-Parlamentet og Rådet meddelelse herom.

3. Beføjelserne til at vedtage delegerede retsakter tillægges Kommissionen på de i artikel 121b og 121c anførte betingelser.

Artikel 121b

1. Den i artikel 22b omhandlede delegation af beføjelser kan til enhver tid tilbagekaldes af Europa-Parlamentet eller Rådet.

2. Den institution, der har indledt en intern procedure med henblik på at afgøre, om delegationen af beføjelser skal tilbagekaldes, bestræber sig på at give den anden institution og Kommissionen meddelelse herom i rimelig tid, inden den endelige afgørelse træffes, og angiver samtidig, hvilke delegerede beføjelser der kunne være genstand for tilbagekaldelse, samt den mulige begrundelse herfor.

3. Afgørelsen om tilbagekaldelse bringer delegationen af de beføjelser, der er angivet i den pågældende afgørelse, til ophør. Den får virkning øjeblikkeligt eller på et senere tidspunkt, der præciseres i afgørelsen. Den berører ikke gyldigheden af de delegerede retsakter, der allerede er trådt i kraft. Afgørelsen offentliggøres i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 121c

1. Europa-Parlamentet eller Rådet kan gøre indsigelse mod en delegeret retsakt inden for en frist på to måneder fra meddelelsen.

Fristen kan forlænges med to måneder på initiativ af Europa-Parlamentet eller Rådet.

2. Har hverken Europa-Parlamentet eller Rådet ved udløbet af den i stk. 1 omhandlede frist gjort indsigelse mod den delegerede retsakt, offentliggøres den i *Den Europæiske Unions Tidende* og træder i kraft på den dato, der er fastsat heri.

Den delegerede retsakt kan offentliggøres i *Den Europæiske Unions Tidende* og træde i kraft inden fristens udløb, hvis både Europa-Parlamentet og Rådet har meddelt Kommissionen, at de ikke agter at gøre indsigelse.

3. Gør Europa-Parlamentet eller Rådet, inden for den i stk. 1 omhandlede frist indsigelse mod en delegeret retsakt, træder den ikke i kraft. Den institution, der gør indsigelse mod den delegerede retsakt, anfører begrundelsen herfor.»

25) Artikel 122, stk. 2, affattes således:

»2. På begrundet anmodning sender medlemsstaterne elektronisk de i artikel 111, stk. 3, omhandlede rapporter til de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat eller til agenturet.«

26) Artikel 123, stk. 4, affattes således:

»4. Agenturet offentliggør hvert år en fortegnelse over de lægemidler, for hvilke markedsføringstilladelse er blevet afslået, tilbagekaldt eller suspenderet, for hvilke udlevering er blevet forbudt, eller som er trukket tilbage fra markedet.«

27) Artikel 126a, stk. 2 og 3, affattes således

»2. Når en medlemsstat gør brug af denne mulighed, vedtager den de foranstaltninger, der er nødvendige for at opfylde kravene i dette direktiv, navnlig dem, der er omhandlet i afsnit V, VI, VIII, IX og XI. Medlemsstaterne kan beslutte, at artikel 63, stk. 1 og 2, ikke skal finde anvendelse på lægemidler, der er godkendt i henhold til stk. 1.

3. En medlemsstat skal, inden den giver en sådan markedsføringstilladelse:

- a) underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen i den medlemsstat, hvor det pågældende lægemiddel er godkendt, om overvejelserne om at udstede en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i medfør af denne artikel
- b) eventuelt anmode den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat om at fremlægge et eksemplar

af den evalueringsrapport, der er omhandlet i artikel 21, stk. 4, og af den markedsføringstilladelse, der gælder for det pågældende lægemiddel; modtager den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat en sådan anmodning, skal den senest 30 dage efter modtagelsen af anmodningen fremsende et eksemplar af evalueringsrapporten og af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel.«

28) Artikel 127a affattes således:

»Artikel 127a

Når et lægemiddel skal godkendes i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, og Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i sin udtalelse henviser til anbefalede betingelser eller restriktioner i henhold til artikel 9, stk. 4, litra c), ca), cb) eller cc), i nævnte forordning, træffer Kommissionen en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til nærværende direktivs artikel 33 og 34 om gennemførelsen af disse betingelser eller restriktioner.«

Artikel 2

Overgangsbestemmelser

1. Medlemsstaterne sikrer, at forpligtelsen for indehaveren af markedsføringstilladelsen til at føre og på anmodning stille en master fil for lægemiddelovervågningssystemet til rådighed i forbindelse med et eller flere lægemidler i henhold til artikel 104, stk. 3, litra b), i direktiv 2001/83/EF, som ændret ved nærværende direktiv, finder anvendelse på markedsføringstilladelser, der er udstedt før den 21. juli 2011, enten fra

a) datoen for fornyelse af disse markedsføringstilladelser, eller

b) udløbet af en periode på tre år fra den 21. juli 2011,

alt efter hvilken dato, der kommer først.

2. Medlemsstaterne sikrer, at proceduren i artikel 107m-107q i direktiv 2001/83/EF, som ændret ved nærværende direktiv, kun finder anvendelse på undersøgelser, der er indledt efter den 21. juli 2011.

3. Medlemsstaterne sikrer, at de i artikel 107, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, som ændret ved nærværende direktiv, fastsatte forpligtelser for indehaveren af markedsføringstilladelsen til elektronisk at fremsende oplysninger om formodede bivirkninger til Eudravigilance-databasen, finder anvendelse 6 måneder efter, at databasens funktioner er etableret og bekendtgjort af agenturet.

4. Indtil agenturet kan sikre Eudravigilance-databasens funktioner som fastsat i artikel 24 i forordning (EF) nr. 726/2004 som ændret ved forordning (EU) nr. 1235/2010⁽¹⁾, skal indehavere af markedsføringstilladelser senest 15 dage efter, at den pågældende indehaver har fået kendskab til hændelsen, indberette alle alvorlige formodede bivirkninger i Unionen til den kompetente myndighed i den medlemsstat, på hvis område hændelsen indtraf, og alle alvorlige formodede bivirkninger på et tredjeland område til agenturet, og, på anmodning, til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvori lægemidlet er godkendt.

5. Indtil agenturet kan sikre Eudravigilance-databasens funktioner som fastsat i artikel 24 i forordning (EF) nr. 726/2004 som ændret ved forordning (EU) nr. 1235/2010, kan den kompetente myndighed i en medlemsstat pålægge indehavere af markedsføringstilladelser at indberette alle ikke-alvorlige formodede bivirkninger, som konstateres på den pågældende medlemsstats område, til den senest 90 dage efter, at den pågældende indehaver har fået kendskab til hændelsen.

6. I denne periode sikrer medlemsstaterne, at de i stk. 4 omhandlede indberetninger om hændelser på deres område straks stilles til rådighed for Eudravigilance-databasen og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger.

7. De nationale kompetente myndigheder sikrer, at den i artikel 107b, stk.1, i direktiv 2001/83/EF som ændret ved dette direktiv, fastsatte forpligtelse for indehaveren af markedsføringstilladelsen til at forelægge elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, finder anvendelse 12 måneder efter, at arkivets funktioner er etableret og bekendtgjort af agenturet.

Indtil agenturet kan sikre de funktioner, der er vedtaget for arkivet for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, skal indehaverne af markedsføringstilladelser indsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger til alle de medlemsstater, hvor de pågældende lægemidler er godkendt.

Artikel 3

Gennemførelse

1. Medlemsstaterne vedtager og offentliggør senest den 21. juli 2012 de love og administrative bestemmelser, der er nødvendige for at efterkomme dette direktiv. De tilsender straks Kommissionen disse bestemmelser.

De anvender disse bestemmelser fra den 21. juli 2012.

Disse bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

2. Medlemsstaterne tilsender Kommissionen de vigtigste nationale bestemmelser, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 4

Ikrafttræden

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 5

Adressater

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Strasbourg, den 15. december 2010.

På Europa-Parlamentets vegne

J. BUZEK

Formand

På Rådets vegne

O. CHASTEL

Formand

⁽¹⁾ Se side 1 i denne EUT.