

DIREKTIV

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2010/84/EU

av den 15 december 2010

om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR
ANTAGIT DETTA DIREKTIVmed beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktions-
sätt, särskilt artiklarna 114 och 168.4 c,

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ⁽¹⁾,med beaktande av Regionkommitténs yttrande ⁽²⁾,med beaktande av Europeiska datatillsynsmannens yttrande ⁽³⁾,i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet ⁽⁴⁾, och

av följande skäl:

- (1) I Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽⁵⁾ fastställs harmoniserade regler för godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av humanläkemedel i unionen.
- (2) Av folkhälsoskäl behövs det regler om säkerhetsövervakning för att förhindra, upptäcka och bedöma biverk-

ningar av läkemedel som har släppts ut på unionsmarknaden, eftersom läkemedlens säkerhetsprofil inte är fullständigt känd förrän produkterna har släppts ut på marknaden.

- (3) Mot bakgrund av de erfarenheter som gjorts och till följd av kommissionens bedömning av unionens system för säkerhetsövervakning står det klart att det måste vidtas åtgärder för att förbättra unionslagstiftning om säkerhetsövervakning av läkemedel.

- (4) Samtidigt som det grundläggande syftet med varje bestämmelse om läkemedel är att värna om folkhälsan, bör detta syfte uppnås med medel som inte hindrar den fria rörligheten för säkra läkemedel i unionen. Det har framkommit vid bedömningen av unionens system för säkerhetsövervakning att medlemsstaternas olika åtgärder i frågor som rör läkemedelssäkerhet hindrar den fria rörligheten för läkemedel. För att kunna föregripa eller undanröja dessa hinder bör unionsbestämmelserna om säkerhetsövervakning stärkas och rationaliseras.

- (5) För tydlighetens skull bör definitionen av begreppet *biverkning* ändras så att den inte bara omfattar skadliga och oavsedda reaktioner till följd av godkänd användning av ett läkemedel i normala doser, utan också medicineringsfel och användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. felaktig användning och missbruk av läkemedlet. Misstanke om en biverkning av ett läkemedel, dvs. att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet, bör vara skäl nog för att rapportera detta. Därför bör termen *misstänkt biverkning* användas när det handlar om rapporteringsskyldighet. Medlemsstaterna bör säkerställa att alla personuppgifter rapporteras och hanteras på ett konfidentiellt sätt i samband med misstänkta biverkningar, även sådana som kan bero på felaktig medicinering, och det bör ske utan att det påverkar tillämpningen av existerande regler och praxis beträffande värdsekretess i unionen och dess medlemsstater. Detta bör inte påverka medlemsstaternas skyldighet att informera varandra om säkerhetsövervakningsfrågor eller skyldigheten att ge allmänheten viktig

⁽¹⁾ EUT C 306, 16.12.2009, s. 28.

⁽²⁾ EUT C 79, 27.3.2010, s. 50.

⁽³⁾ EUT C 229, 23.9.2009, s. 19.

⁽⁴⁾ Europaparlamentets ståndpunkt av den 22 september 2010 (ännu ej offentliggjord i EUT) och rådets beslut av den 29 november 2010.

⁽⁵⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

- information om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning. Principen om sekretess bör inte heller påverka berörda personers straffrättsliga skyldighet att tillhandahålla information.
- (6) Föreningen av vatten och mark med läkemedelsrester är ett växande miljöproblem. Medlemsstaterna bör överväga att vidta åtgärder rörande övervakning och utvärdering av sådana läkemedels miljöpåverkan, däribland de som kan inverka på folkhälsan. Kommissionen bör på grundval bland annat av uppgifter från Europeiska läkemedelsmyndigheten, Europeiska miljöbyrån och medlemsstaterna sammanställa en rapport om problemets omfattning, tillsammans med en bedömning av om unionens läkemedelslagstiftning eller annan relevant unionslagstiftning behöver ändras.
- (7) Innehavaren av godkännande för försäljning bör upprätta ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa kontroll och tillsyn av ett eller flera av sina godkända läkemedel, och registrera informationen i en master file för systemet för säkerhetsövervakning som alltid bör vara tillgänglig för inspektion. De behöriga myndigheterna bör utöva tillsyn av dessa system för säkerhetsövervakning. Ansökningar om godkännande för försäljning bör därför lämnas in tillsammans med en kort beskrivning av systemet för säkerhetsövervakning, som bör innehålla en hänvisning till den plats där det berörda läkemedlets master file för systemet för säkerhetsövervakning finns och är tillgänglig för inspektion av de behöriga myndigheterna.
- (8) Innehavare av godkännande för försäljning bör planera åtgärder för säkerhetsövervakning för varje enskilt läkemedel inom ramen för ett riskhanteringssystem. Åtgärderna bör stå i proportion till de konstaterade riskerna, de potentiella riskerna samt behovet av ytterligare information om läkemedlet. Det bör också säkerställas att alla centrala åtgärder i ett riskhanteringssystem ingår som villkor för ett godkännande för försäljning.
- (9) Det är nödvändigt ur ett folkhälsoperspektiv att komplettera de uppgifter som varit tillgängliga vid tidpunkten för godkännandet med tilläggsuppgifter om säkerheten och i vissa fall också om effekten av läkemedel som godkänts. Behöriga myndigheter bör därför bemyndigas att kräva att innehavare av godkännande för försäljning gör säkerhets- och effektstudier efter det att läkemedlet godkänts. Det bör vara möjligt att ställa det kravet i samband med att godkännandet för försäljning beviljas eller vid en senare tidpunkt, och det bör vara ett villkor för godkännandet av försäljning. Dessa studier kan inriktas på insamling av uppgifter som gör det möjligt att bedöma läkemedlets säkerhet och effekt i klinisk vardag.
- (10) Det är viktigt att ett förstärkt system för säkerhetsövervakning inte leder till förhastade godkännanden för försäljning. Det finns dock läkemedel som godkänns på villkor att de blir föremål för ytterligare övervakning. Detta omfattar alla läkemedel med en ny aktiv substans och biologiska läkemedel, inklusive biologiska läkemedel som liknar ett referensläkemedel, vilka är prioriterade för säkerhetsövervakning. Behöriga myndigheter kan också begära ytterligare övervakning för särskilda läkemedel som omfattas av kravet att en säkerhetsstudie ska utföras efter det att läkemedlet godkänts eller om det finns villkor eller begränsningar rörande säker och effektiv användning av läkemedlet. Läkemedel som omfattas av ytterligare övervakning bör kunna identifieras som sådana genom en svart symbol och en lämplig standardiserad förklaring i produktresumén och bipacksedeln. En allmänt tillgänglig förteckning över sådana läkemedel som är föremål för ytterligare övervakning bör hållas uppdaterad av Europeiska läkemedelsmyndigheten, som inrättas genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽¹⁾ (nedan kallad *myndigheten*).
- (11) Kommissionen bör, i samarbete med myndigheten och nationella behöriga myndigheter och efter samråd med organisationer som företräder patienter, konsumenter, läkare och farmaceuter, socialförsäkringsgivare och andra berörda parter, till Europaparlamentet och rådet inge en utredningsrapport om produktresuméernas och bipacksedlarnas läsbarhet och deras värde för hälso- och sjukvårdspersonalen och för allmänheten. Efter det att dessa uppgifter analyserats bör kommissionen, om det behövs, lägga fram förslag till förbättring av produktresuméernas och bipacksedlarnas layout och innehåll för att se till att de utgör en värdefull källa till information för vårdpersonalen respektive allmänheten.
- (12) Erfarenheterna har visat att det bör klargöras vilket ansvar innehavare av godkännande för försäljning har i fråga om säkerhetsövervakningen av godkända läkemedel. Innehavare av godkännande för försäljning bör svara för att fortlöpande övervaka att läkemedlen är säkra, informera myndigheterna om alla ändringar som kan påverka godkännandet för försäljning och se till att produktinformationen är uppdaterad. Eftersom läkemedel inte alltid används på de villkor som anges i godkännandet för försäljning bör ansvaret för innehavaren av godkännandet för försäljning bl.a. omfatta lämnande av all tillgänglig information, även resultaten av kliniska prövningar eller andra studier, och rapportering av sådan användning av läkemedlet som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning. Det är även lämpligt att säkerställa att det tas hänsyn till all

⁽¹⁾ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

relevant information som samlats in om läkemedlets säkerhet i samband med att godkännandet för försäljning förnyas.

- (13) För att säkerställa ett nära samarbete mellan medlemsstaterna i fråga om säkerhetsövervakning bör mandatet för den samordningsgrupp som inrättats genom artikel 27 i direktiv 2001/83/EG utökas så att det också omfattar granskning av frågor om säkerhetsövervakning av alla läkemedel som har godkänts av medlemsstaterna. För att kunna fullgöra sina nya uppgifter bör samordningsgruppen stärkas ytterligare genom tydliga regler om vilka expertkunskaper som krävs, förfarandena för att uppnå överenskommelser eller inta ställningstaganden, öppenhet, ledamöternas oberoende och tystnadsplikt samt behovet av samarbete mellan unionsorgan och nationella organ.
- (14) För att säkerställa samma nivå på den vetenskapliga expertkunskapen när det gäller beslut rörande säkerhetsövervakning både på unionsnivå och nationell nivå bör samordningsgruppen utgå från rekommendationerna från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel när den fullgör sin säkerhetsövervakning.
- (15) För att undvika överlappande arbete bör samordningsgruppen komma överens om en enda ståndpunkt rörande säkerhetsövervakningsbedömningar av läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat. Om samordningsgruppen är enig bör det räcka för att åtgärder avseende säkerhetsövervakning ska kunna genomföras i hela unionen. Om samordningsgruppen inte kan enas bör kommissionen få anta ett beslut om nödvändiga lagstiftningsåtgärder med avseende på godkännande för försäljning, som riktar sig till medlemsstaterna.
- (16) Det bör göras en enda bedömning även i säkerhetsövervakningsfrågor som gäller läkemedel som godkänts av medlemsstaterna och läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004. I dessa fall bör kommissionen anta harmoniserade åtgärder för alla berörda läkemedel på grundval av en bedömning på unionsnivå.
- (17) Medlemsstaterna bör ha ett system för säkerhetsövervakning för insamling av information som är användbar vid övervakning av läkemedel, t.ex. information om misstänkta biverkningar vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. överdoser, felanvändning, missbruk och medicineringsfel, samt de misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet. Medlemsstaterna bör säkerställa systemets kvalitet genom uppföljning av fall av misstänkta biverkningar. För dessa ändamål bör medlemsstaterna inrätta ett varaktigt system för säkerhetsövervakning, tillsammans med lämplig sakkunskap, så att skyldigheterna enligt detta direktiv kan fullgöras fullt ut.
- (18) För att ytterligare öka resurssamordningen mellan medlemsstaterna bör en medlemsstat få delegera vissa delar av sin säkerhetsövervakning till en annan medlemsstat.
- (19) För att kunna förenkla rapporteringen av misstänkta biverkningar bör innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna rapportera dessa reaktioner enbart till unionens databas för säkerhetsövervakning och nätverk för databehandling, som avses i artikel 57.1 d i förordning (EG) nr 726/2004 (*Eudravigilance-databasen*). Eudravigilance-databasen bör utrustas för att omedelbart kunna vidarebefordra rapporter om biverkningar som mottagits från innehavarna av godkännande för försäljning till de medlemsstater på vilkas territorium biverkningen har uppstått.
- (20) För att öka öppenheten i säkerhetsövervakningsprocessen bör medlemsstaterna inrätta och förvalta webbplatser för läkemedel. I samma syfte bör innehavarna av godkännande för försäljning varna eller förvarna de behöriga myndigheterna om säkerhetsmeddelanden, och de behöriga myndigheterna bör ge varandra förhandsinformation om säkerhetsmeddelanden.
- (21) Unionsreglerna om säkerhetsövervakning bör även fortsättningsvis utgå från att hälso- och sjukvårdspersonalen spelar en avgörande roll när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, och de bör också ta hänsyn till att patienterna kan spela en viktig roll i rapporteringen om misstänkta biverkningar av läkemedel. Därför bör det bli lättare för såväl hälso- och sjukvårdspersonal som patienter att rapportera misstänkta biverkningar, och de bör få tillgång till metoder för sådan rapportering.
- (22) Eftersom alla rapporter om misstänkta biverkningar går direkt till Eudravigilance-databasen bör syftet med de periodiska säkerhetsrapporterna ändras, så att de snarare är en analys av risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel än en detaljerad förteckning över enskilda fallrapporter som redan lämnats till Eudravigilance-databasen.

- (23) Kraven som införts beträffande de periodiska säkerhetsrapporterna bör stå i proportion till riskerna med läkemedlen. Den periodiska säkerhetsrapporteringen bör därför kopplas till riskhanteringssystemet för nyligen godkända läkemedel, och rutinrapportering bör inte vara ett krav för generiska läkemedel, för läkemedel som innehåller en aktiv substans och för vilka en väletablerad medicinsk användning har påvisats, för homeopatiska läkemedel eller för växtbaserade läkemedel som registrerats som traditionellt använda läkemedel. Med hänsyn till folkhälsan bör de behöriga myndigheterna dock kräva periodiska säkerhetsrapporter för sådana läkemedel när det finns farhågor med anledning av uppgifter från säkerhetsövervakning eller farhågor som härrör från bristen på tillgängliga säkerhetsuppgifter när användningen av den berörda aktiva substansen är koncentrerad till läkemedel för vilka det inte finns rutinmässiga krav på periodiska säkerhetsrapporter.
- (24) De behöriga myndigheterna måste i högre grad dela på resurserna för bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna. Det bör fastställas bestämmelser om en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat. Dessutom bör det upprättas förfaranden för att fastställa enhetliga rapporteringsintervall och inlämningsdatum för periodiska säkerhetsrapporter för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser.
- (25) När det görs en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter bör eventuella följdåtgärder rörande bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning antas genom ett unionsförfarande som leder till en harmonisering.
- (26) Medlemsstaterna bör automatiskt lägga fram vissa frågor rörande läkemedelssäkerhet till myndigheten för att få en bedömning som täcker hela unionen. Inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen bör det därför fastställas regler som säkerställer att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel genomför ett bedömningsförfarande, och regler för uppföljningen av berörda godkännanden för försäljning.
- (27) I samband med förtydligandet och stärkandet av bestämmelserna om säkerhetsövervakning av läkemedel i direktiv 2001/83/EG finns det även anledning att ytterligare förtydliga förfarandet för all unionsomfattande bedömning av säkerhetsfrågor rörande läkemedel efter det att godkännande för försäljning utfärdats. I detta syfte bör antalet förfaranden för unionsomfattande bedömning begränsas till två, av vilka det ena medger en snabb utvärdering och är avsett att tillämpas när skyndsamma åtgärder bedöms vara nödvändiga. Oavsett om det skyndsamma förfarandet eller det normala förfarandet tillämpas, och om läkemedlet blivit godkänt genom centraliserat eller icke-centraliserat förfarande, bör kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel alltid utfärda en rekommendation när det föreligger skäl för åtgärder som är grundade på säkerhetsövervakningsuppgifter. Det är lämpligt att samordningsgruppen och kommittén för humanläkemedel utgår från denna rekommendation när de genomför sin utvärdering av ärendet.
- (28) Det är nödvändigt att införa harmoniserade vägledande principer och offentlig tillsyn av sådana, av de behöriga myndigheterna efterfrågade, icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts, som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning och som omfattar insamling av uppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal, vilket innebär att de inte omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel ⁽¹⁾. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel bör ansvara för tillsynen av sådana studier. Studier som efterfrågas av endast en behörig myndighet och som ska genomföras i endast en medlemsstat, efter det att ett läkemedel har godkänts för försäljning, bör övervakas av den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat i vilken studien är avsedd att genomföras. Det bör också fastställas bestämmelser för uppföljning vid behov av berörda godkännanden för försäljning inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen.
- (29) För att se till att bestämmelserna om säkerhetsövervakning följs bör medlemsstaterna säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning blir föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder om de inte fullgör skyldigheterna avseende säkerhetsövervakning. Om de villkor som ingår i godkännandet för försäljning inte uppfylls inom angiven tidsfrist bör de nationella behöriga myndigheterna ha befogenhet att ompröva godkännandet för försäljning.

⁽¹⁾ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

- (30) För att skydda folkhälsan bör de nationella behöriga myndigheternas säkerhetsövervakning få tillräcklig finansiering. Det bör säkerställas att tillräcklig finansiering av säkerhetsövervakningen är möjlig genom att de nationella behöriga myndigheterna bemyndigas att ta ut avgifter från innehavare av godkännande för försäljning. Hanteringen av dessa insamlade medel bör stå under ständig kontroll av de nationella behöriga myndigheterna för att garantera deras oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning.
- (31) Det bör vara möjligt för medlemsstaterna att på vissa villkor tillåta att de relevanta aktörerna avviker från vissa bestämmelser i direktiv 2001/83/EG vilka hänför sig till krav på märkning och förpackning, för att de ska kunna lösa allvarliga tillgänglighetsproblem vid avsaknad av eller brist på godkända läkemedel eller på läkemedel som har släppts ut på marknaden.
- (32) Eftersom målet för detta direktiv, nämligen att förbättra säkerheten för läkemedel på unionsmarknaden på ett harmoniserat sätt i alla medlemsstater, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna och det därför på grund av åtgärdens omfattning och verkningar bättre kan uppnås på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen (EU-fördraget). I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går detta direktiv inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå detta mål.
- (33) Tillämpningen av detta direktiv ska inte påverka tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter⁽¹⁾ och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 av den 18 december 2000 om skydd för enskilda då gemenskapsinstitutionerna och gemenskapsorganen behandlar personuppgifter och om den fria rörligheten för sådana uppgifter⁽²⁾. För att kunna upptäcka, bedöma, förstå och förhindra biverkningar, samt att identifiera och vidta åtgärder för att minska riskerna och öka fördelarna med läkemedel i syfte att skydda folkhälsan bör det vara möjligt att behandla personuppgifter inom Eudravigilance-systemet utan att bryta mot unionens lagstiftning om uppgiftsskydd. Syftet att skydda folkhälsan utgör ett viktigt allmänintresse, och följaktligen kan behandlingen av personuppgifter berättigas om identifierbara hälsouppgifter behandlas endast när det är nödvändigt och endast när berörda parter gör en bedömning av nödvändigheten i varje fas av säkerhetsövervakningen.
- (34) Bestämmelserna om övervakning av läkemedel i direktiv 2001/83 utgör särskilda bestämmelser i den mening som
- avses i artikel 15.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 765/2008 av den 9 juli 2008 om krav för ackreditering och marknads kontroll i samband med saluföring av produkter⁽³⁾.
- (35) Den säkerhetsövervakning som fastställs i detta direktiv kräver att enhetliga villkor fastställs för innehållet i och underhållet av säkerhetsövervakningssystemets master file, minimikraven för kvalitetssystemet avseende den säkerhetsövervakning som genomförs av nationella behöriga myndigheter och innehavare av godkännande för försäljning, användningen av internationellt vedertagen terminologi, formaten och standarderna för säkerhetsövervakningen samt minimikraven för övervakning av uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats. Formatet och innehållet vid elektronisk översändelse av misstänkta biverkningar från medlemsstater och innehavare av godkännande för försäljning, formatet och innehållet för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner samt formatet för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudier efter godkännandet bör även fastställas. I enlighet med artikel 291 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) ska regler och allmänna principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter fastställas i förväg genom en förordning i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet. I avvaktan på att denna nya förordning antas fortsätter rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som ska tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter⁽⁴⁾ att vara tillämpligt, med undantag för det föreskrivande förfarandet med kontroll som inte är tillämpligt.
- (36) Kommissionen bör ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 290 i EUF-fördraget för att kunna anta bestämmelser som kompletterar artiklarna 21a och 22a i direktiv 2001/83/EG. Kommissionen bör ges befogenhet att anta tilläggsbestämmelser i vilka det anges när det kan bli aktuellt att kräva effektstudier efter det att ett läkemedel har godkänts. Det är av särskild betydelse att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå.
- (37) I enlighet med punkt 34 i det interinstitutionella avtalet om bättre lagstiftning⁽⁵⁾ uppmuntras medlemsstaterna att för egen del och i unionens intresse upprätta egna tabeller som så långt det är möjligt visar överensstämmelsen mellan detta direktiv och införlivandeåtgärderna samt att offentliggöra dessa tabeller.
- (38) Direktiv 2001/83/EG bör ändras i enlighet med detta.

(1) EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

(2) EGT L 8, 12.1.2001, s. 1.

(3) EUT L 218, 13.8.2008, s. 30.

(4) EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

(5) EUT C 321, 31.12.2003, s. 1.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Ändringar av direktiv 2001/83/EG

Direktiv 2001/83/EG ska ändras på följande sätt:

1. Artikel 1 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 11 ska ersättas med följande:

”11. biverkning: skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel.”

b) Punkt 14 ska utgå.

c) Punkt 15 ska ersättas med följande:

”15. *säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts*: studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.”

d) Följande punkter ska införas:

”28b. *riskhanteringssystem*: en rad säkerhetsövervakningsåtgärder och ingripanden som utformats för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, och de omfattar också en bedömning av åtgärdernas och ingripandenas effektivitet.

28c. *riskhanteringsplan*: en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

28d. *system för säkerhetsövervakning*: system som används av innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i risk/nyttaförhållandet.

28e. *master file för systemet för säkerhetsövervakning*: detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.”

2. Artikel 8.3 ska ändras på följande sätt:

a) Led ia ska ersättas med följande:

”ia) En sammanfattning av sökandens system för säkerhetsövervakning där följande ska ingå:

— Bevis för att sökanden till sitt förfogande har en kvalificerad person som ska ansvara för säkerhetsövervakningen.

— Namnet på de medlemsstater där den kvalificerade personen uppehåller sig och är verksam.

— Kontaktuppgifter för den kvalificerade personen.

— En undertecknad försäkran från sökanden om att sökanden har de resurser som krävs för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX.

— En hänvisning till den plats där master file för systemet för säkerhetsövervakning förvaras.”

b) Följande led ska införas efter led ia:

”iaa) Den riskhanteringsplan som beskriver riskhanteringssystemet som sökanden kommer att inrätta för läkemedlet i fråga, samt en sammanfattning.”

c) Led l ska ersättas med följande:

”l) Kopior av följande:

— Godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i ett tredjeland, en sammanfattning av säkerhetsuppgifterna inklusive de uppgifter som ingår i den periodiska säkerhetsrapporten, när dessa är tillgängliga, och rapporterna om misstänkta biverkningar, samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande enligt detta direktiv.

— Den produktresumé som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 11 eller som den behöriga myndigheten i medlemsstaten godkänt i enlighet med artikel 21 och den bipacksedel som föreslagits i enlighet med artikel 59 eller som godkänts av de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i enlighet med artikel 61.

— Uppgifter om alla beslut att avslå en begäran om godkännande som fattats inom unionen eller i ett tredjeland, samt skälen till dessa beslut.”

d) Led n ska utgå.

e) Följande stycken ska läggas till efter andra stycket:

”Det riskhanteringssystem som avses i första stycket led iaa ska stå i proportion till de identifierade riskerna och de potentiella riskerna med läkemedlet och till behovet av säkerhetsdata efter det att produkten godkänts.

Den information som avses i första stycket ska uppdateras när det kan anses som lämpligt.”

3. I artikel 11 ska följande stycken läggas till:

”För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska produktresumén innehålla följande uppgift: ”Detta läkemedel omfattas

av kompletterande övervakning'. Detta tillkännagivande ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

Till alla läkemedel ska en standardtext bifogas där hälso- och sjukvårdspersonal uttryckligen ombedes rapportera misstänkta biverkningar enligt det nationella frivilliga rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1. Det ska vara möjligt att rapportera på olika sätt, inbegripet på elektroniskt väg, i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket."

4. Artikel 16g.1 ska ersättas med följande:

"1. Artiklarna 3.1 och 3.2, 4.4, 6.1, 12, 17.1, 19, 20, 23, 24, 25, 40–52, 70–85, 101–108b, 111.1 och 111.3, 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, 126 andra stycket och 127 i detta direktiv samt kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningskedja i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk (*) ska tillämpas analogt på registrering som traditionellt använt läkemedel vilken beviljas enligt detta kapitel.

(*) EUT L 262, 14.10.2003, s. 22."

5. Artikel 17 ska ändras på följande sätt:

a) I punkt 1 andra stycket ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".

b) I punkt 2 ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".

6. I artikel 18 ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".

7. Artikel 21.3 och 21.4 ska ersättas med följande:

"3. De nationella behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 21a, 22 och 22a, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor för varje läkemedel som de har godkänt.

4. De nationella behöriga myndigheterna ska utarbeta en utredningsrapport och ge kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de farmaceutiska undersökningarna och prekliniska studierna, de kliniska prövningarna, riskhanteringssystemet och systemet för säkerhetsövervakning av det aktuella läkemedlet. Utredningsrappor-

ten ska uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

De nationella behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål offentliggöra utredningsrapporten och skälen för sitt yttrande efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats. Skälen ska anges separat för varje indikation som ansökan avser.

Den offentliga utredningsrapporten ska innehålla en sammanfattning som ska vara avfattad så att den är lättförståelig för allmänheten. Denna sammanfattning ska bland annat innehålla ett avsnitt om villkoren för användningen av läkemedlet."

8. Följande artikel ska införas:

"Artikel 21a

Utöver de bestämmelser som fastställts i artikel 19 kan ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas med minst ett av följande villkor:

a) Vissa av de åtgärder för att säkerställa säker användning av läkemedel som ingår i riskhanteringssystemet ska vidtas.

b) Det ska göras säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts.

c) Strängare krav på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i avdelning IX ska uppfyllas.

d) Andra villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet ska iakttas.

e) Det finns ett system för säkerhetsövervakning som är adekvat.

f) Effektstudier ska genomföras efter det att läkemedlet godkänts i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av dess effekt har identifierats och endast kan skingras efter det att läkemedlet har marknadsförts. Ett sådant krav på att genomföra dessa studier ska grunda sig på delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 22b med beaktande av de vetenskapliga riktlinjerna som omnämns i artikel 108a.

Godkännandet för försäljning ska vid behov innehålla tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda."

9. Artikel 22 ska ersättas med följande:

"Artikel 22

I undantagsfall och efter samråd med sökanden får godkännandet för försäljning beviljas med förbehåll för vissa villkor, särskilt i fråga om läkemedlets säkerhet, rapportering till nationella behöriga myndigheter av alla eventuella tillbud i samband med användningen och åtgärder som ska vidtas.

Godkännandet för försäljning får endast beviljas på objektiva och verifierbara grunder, om sökanden kan visa att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning, och det ska grundas på något av de skäl som anges i bilaga I.

Frågan om godkännandet för försäljning ska fortsätta att gälla ska sammanhånga med den årliga omprövningen av dessa villkor."

10. Följande artiklar ska införas:

"Artikel 22a

1. Sedan ett godkännande för försäljning har beviljats får den nationella behöriga myndigheten kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning:

- a) gör en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts, om det finns farhågor rörande risker med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska den nationella behöriga myndigheten, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att göra en gemensam säkerhetsstudie efter det att läkemedlen godkänts,
- b) gör en effektstudie efter det att läkemedlet godkänts, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utredningar av ett läkemedels effektivitet kan bli föremål för betydande ändringar. Kravet att utföra effektstudien efter det att läkemedlet godkänts ska grunda sig på de delegerade akter som antagits med stöd av artikel 22b, samtidigt som hänsyn tas till de vetenskapliga riktlinjer som avses i artikel 108a.

Ett sådant krav ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla syftet med och tidsfristen för att genomföra och lämna in studien.

2. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet inom en tidsfrist som myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för

försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

3. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning ändras så att kravet ingår som ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, och riskhanteringssystemet ska uppdateras i enlighet med detta.

Artikel 22b

1. I syfte att fastställa de situationer i vilka det enligt artiklarna 21a och 22a i detta direktiv kan krävas effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats får kommissionen, genom delegerade akter i enlighet med artikel 121a, och med förbehåll för de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c, anta åtgärder som kompletterar bestämmelserna i artiklarna 21a och 22a.

2. När kommissionen antar sådana delegerade akter ska den agera i enlighet med bestämmelserna i detta direktiv.

Artikel 22c

1. Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska i sitt riskhanteringssystem införa de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a.

2. Medlemsstaterna ska meddela myndigheten vilka godkännanden för försäljning som de har beviljat med förbehåll för de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a."

11. Artikel 23 ska ersättas med följande:

"Artikel 23

1. Efter det att ett godkännande för försäljning har beviljats ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som föreskrivs i artikel 8.3 d och h, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och göra de ändringar som kan krävas för att läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar ska godkännas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska snarast möjligt till den nationella behöriga myndigheten lämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 8.3, 10, 10a, 10b och 11 eller artikel 32.5 eller i bilaga I.

Särskilt ska innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt underrätta den nationella behöriga myndigheten om förbud eller begränsningar som införts av de behöriga myndigheterna i något land där läkemedlet saluförs och om annan ny information som kan påverka bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet i fråga. Informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning där denna användning inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att produktinformationen är vetenskapligt uppdaterad, inbegripet de slutsatser av bedömningen och de rekommendationer som offentliggjorts i den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

4. För att fortlöpande kunna bedöma risk/nyttaförhållandet, får den nationella behöriga myndigheten när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att risk/nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fullt ut och utan dröjsmål besvara en sådan begäran.

Den nationella behöriga myndigheten får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska översända kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits.”

12. Artikel 24 ska ändras på följande sätt:

a) I punkt 2 ska andra stycket ersättas med följande:

”Innehavaren av godkännandet för försäljning ska för detta ändamål till den nationella behöriga myndigheten lämna en konsoliderad version av dokumentationen vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, inklusive en utvärdering av uppgifterna i rapporter om misstänkta biverkningar och periodiska säkerhetsrapporter som lämnats i enlighet med avdelning IX, och information om alla ändringar som införts efter det att godkännandet för försäljning beviljats, minst nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla enligt punkt 1.”

b) Punkt 3 ska ersättas med följande:

”3. Ett förnyat godkännande för försäljning ska gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den nationella behöriga

myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen, inbegripet exponering av ett otillräckligt antal patienter för det berörda läkemedlet, beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2.”

13. Rubriken ”Kapitel 4 Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande” ska utgå.

14. Artikel 27 ska ändras på följande sätt:

a) Punkterna 1 och 2 ska ersättas med följande:

”1. En samordningsgrupp ska inrättas för följande ändamål:

a) För att granska alla frågor som rör ett godkännande för försäljning av ett läkemedel i två eller flera medlemsstater, i enlighet med de förfaranden som anges i kapitel 4.

b) För att granska frågor som rör säkerhetsövervakning av läkemedel som godkänts av medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 107c, 107e, 107g, 107k och 107q.

c) För att granska frågor som rör ändringar av godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna, i enlighet med artikel 35.1.

Myndigheten ska tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat.

För fullgörandet av säkerhetsövervakningen, däribland godkännande av riskhanteringssystem och övervakning av deras effektivitet, ska samordningsgruppen utgå från de vetenskapliga bedömningarna och rekommendationerna från den kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som avses i artikel 56.1 aa i förordning (EG) nr 726/2004.

2. Samordningsgruppen ska bestå av en företrädare för varje medlemsstat; denne företrädare ska utses för en förnybar period om tre år. Medlemsstater får utse en ersättare för en förnybar period om tre år. Samordningsgruppens ledamöter får åtföljas av experter.

Samordningsgruppens ledamöter och experterna ska vid fullgörandet av sina uppgifter utnyttja de vetenskapliga och regulatoriska resurser som finns att tillgå inom nationella behöriga myndigheter. Varje behörig nationell myndighet ska kontrollera utvärderingens vetenskapliga kvalitet och underlätta ledamöternas och experternas arbete.

Artikel 63 i förordning (EG) nr 726/2004 är tillämplig på samordningsgruppen när det gäller insyn och ledamöternas oberoende.”

b) Följande punkter ska läggas till:

”4. Myndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt företrädare för kommissionen får delta i alla möten i samordningsgruppen.

5. Samordningsgruppens ledamöter ska se till att gruppens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de nationella behöriga myndigheterna, däribland de rådgivande organ som berörs av godkännandena för försäljning.

6. Om inte annat följer av detta direktiv ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen göra sitt yttersta för att uppnå enighet angående de åtgärder som ska vidtas. Om en sådan enighet inte kan uppnås ska den ståndpunkt gälla som omfattas av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen.

7. Av samordningsgruppens ledamöter ska det krävas att de, även sedan deras uppdrag har upphört, inte yppar någonting som omfattas av tystnadsplikt.”

15. Efter artikel 27 ska följande rubrik införas:

”KAPITEL 4

Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande”

16. Artikel 31.1 ska ändras på följande sätt:

a) Första stycket ska ersättas med följande:

”Medlemsstaterna, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska i särskilda fall, då unionens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 innan ett beslut fattas om en ansökan om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande för försäljning eller om varje annan ändring av ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig.”

b) Följande stycken ska införas efter första stycket:

”När hänskjutandet är motiverat av utvärderingen av uppgifter från säkerhetsövervakningen av ett godkänt läkemedel ska ärendet hänskjutas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning och artikel 107j.2 får tillämpas. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska utfärda en rekommendation i enlighet med det förfarande som anges i artikel 32. Den slutliga rekommendationen ska sändas till kommittén för humanläkemedel eller till samordningsgruppen, så som det bedöms vara lämpligt, och det förfarande som anges i artikel 107k ska tillämpas.

När det bedöms vara nödvändigt att agera skyndsamt ska dock det förfarande som anges i artiklarna 107i – 107k tillämpas.”

17. Artikel 36 ska utgå.

18. Artikel 59 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:

i) Led e ska ersättas med följande:

”e) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om så krävs, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall.”

ii) Följande stycken ska läggas till:

”För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska följande text införas: 'Detta läkemedel är föremål för kompletterande övervakningsåtgärder.' Denna information ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

Alla läkemedel ska åtföljas av en standardiserad text där patienterna uttryckligen ombeds rapportera varje misstänkt biverkning till läkare, farmaceuter, hälso- eller sjukvårdspersonal eller direkt till det frivilliga nationella rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1, och där de olika möjliga rapporteringsvägarna anges (elektronisk rapportering, postadress och/eller andra) i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket.”

b) Följande punkt ska läggas till:

”4. Senast den 1 januari 2013 ska kommissionen lägga fram en utredningsrapport för Europaparlamentet och rådet om rådande brister i produktresumén och bipacksedeln och hur de kan åtgärdas för att bättre tillgodose patienternas och hälso- och sjukvårdspersonalens behov. Kommissionen ska, om det bedöms som lämpligt, på grundval av rapporten och efter det att berörda aktörer har rådfrågats, lägga fram förslag i syfte att öka begripligheten och förbättra layout och innehåll i dessa handlingar.”

19. Artikel 63.3 ska ersättas med följande:

”3. Om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten, eller om det föreligger allvarliga problem beträffande tillgången till läkemedlet, får de behöriga myndigheterna, med förbehåll för åtgärder som de anser vara nödvändiga för att skydda människors hälsa, undanta enskilda läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska innehålla vissa uppgifter. De får också helt eller delvis undanta vissa läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska vara på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet har släppts ut på marknaden.”

20. Avdelning IX ska ersättas med följande:

”AVDELNING IX

SÄKERHETSÖVERVAKNING

KAPITEL 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 101

1. Medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning och för sitt deltagande i unionens säkerhetsövervakning.

Systemet för säkerhetsövervakning ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på användarnas hälsa eller folkhälsan. Information ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

2. Medlemsstaterna ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta

lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning vid behov. De ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning och rapportera resultaten till kommissionen senast den 21 september 2013 och därefter vartannat år.

3. Varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för säkerhetsövervakning.

4. Kommissionen får begära att medlemsstaterna deltar, under myndighetens samordning, i den internationella harmoniseringen och standardiseringen av tekniska åtgärder avseende säkerhetsövervakning.

Artikel 102

Medlemsstaterna ska

a) vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmuntra patienter, läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till den nationella behöriga myndigheten. I dessa uppgifter får organisationer som representerar konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal engageras i lämplig utsträckning,

b) underlätta patienternas rapportering genom att erbjuda alternativa rapporteringsformat utöver webbaserade format,

c) vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar,

d) se till att allmänheten får viktig information i god tid om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användning av ett läkemedel, genom offentliggörande på webbportalen och vid behov genom andra sätt att informera allmänheten,

e) genom insamling av information och vid behov genom uppföljning av rapporter om misstänkta biverkningar säkerställa att alla lämpliga åtgärder vidtas för att det klart ska gå att identifiera alla biologiska läkemedel som förskrivs, lämnas ut eller säljs på deras territorium som är föremål för en rapport om misstänkt biverkning, med vederbörlig hänsyn till läkemedlets namn, i enlighet med artikel 1.20, och tillverkningsnummer,

f) vidta nödvändiga åtgärder för att se till att innehavare av godkännande för försäljning som åsidosätter de skyldigheter som fastställs i denna avdelning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

Vid tillämpning av första stycket leden a och e får medlemsstaterna föreskriva särskilda krav för läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 103

En medlemsstat får delegera alla uppgifter som den åläggs enligt denna avdelning till en annan medlemsstat, om denna lämnat skriftligt samtycke. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.

Den delegerande medlemsstaten ska skriftligen informera kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om delegeringen. Den delegerande medlemsstaten och myndigheten ska offentliggöra denna information.

Artikel 104

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning, motsvarande systemet för säkerhetsövervakning i den relevanta medlemsstaten i enlighet med artikel 101.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta åtgärder vid behov.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning. Innehavaren ska lägga in information om huvudresultaten av granskningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och, på grundval av granskningsresultaten, se till att en plan för korrigerande åtgärder upprättas och genomförs. Så snart de korrigerande åtgärderna är fullständigt genomförda får denna information tas bort.

3. Som en del av systemet för säkerhetsövervakning ska innehavaren av godkännandet för försäljning

- a) fortlöpande och oavbrutet till sitt förfogande ha en person med lämpliga kvalifikationer som är ansvarig för säkerhetsövervakning,
- b) upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning,
- c) ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel,
- d) övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanen eller som är villkor för godkännande för försäljning enligt artikel 21a, 22 eller 22a,
- e) uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka säkerhetsdata för att avgöra om det finns nya eller förändrade

risker eller om det har skett ändringar i risk/nyttaförhållandet i fråga om läkemedlen.

Den kvalificerade person som avses i första stycket led a ska uppehålla sig och vara verksam i unionen och ansvara för att upprätta och förvalta systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna den kvalificerade personens namn och kontaktuppgifter till den behöriga myndigheten och myndigheten.

4. Trots vad som sägs i bestämmelserna i punkt 3 får de nationella behöriga myndigheterna begära att en kontaktperson för säkerhetsövervakningsfrågor utses på nationell nivå som ska rapportera till den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen.

Artikel 104a

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 2, 3 och 4 i den här artikeln, ska innehavare av godkännanden för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012, genom undantag från artikel 104.3 c, inte åläggas att ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel.

2. Den nationella behöriga myndigheten får kräva att en innehavare av godkännande för försäljning ska ha ett sådant riskhanteringssystem som avses i artikel 104.3 c, vid farhågor om att risk/nyttaförhållandet för ett godkänt läkemedel kan påverkas. I detta sammanhang ska den nationella behöriga myndigheten också ställa krav på att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en detaljerad beskrivning av det riskhanteringssystem som innehavaren avser att inrätta för läkemedlet i fråga.

Kravet ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla tidsfristen för att lämna in en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

3. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet, inom en tidsfrist som den anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

4. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning vid behov ändras så att de åtgärder som ska vidtas som en del av riskhanteringssystemet införs som villkor för det godkännande för försäljning som avses i artikel 21a led a.

Artikel 105

De nationella behöriga myndigheterna ska fortlöpande kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för säkerhetsövervakning, kommunikationsnät och marknadsövervakning i syfte att säkerställa deras oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning.

Första stycket ska inte utgöra något hinder för nationella behöriga myndigheter att ta ut avgifter från innehavare av godkännande för försäljning för de nationella behöriga myndigheternas fullgörande av dessa uppgifter, under förutsättning att myndigheternas oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning strikt garanteras.

KAPITEL 2

Öppenhet och information

Artikel 106

Varje medlemsstat ska skapa och underhålla en nationell webbportal för läkemedel som ska vara kopplad till den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004. Genom de nationella webbplatserna för läkemedelssäkerhet ska medlemsstaterna offentliggöra minst följande:

- a) Offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning.
- b) Produktresuméer och bipacksedlar.
- c) Sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv.
- d) Den förteckning över läkemedel som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004.
- e) Information om de olika kommunikationsvägar som hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kan använda för att rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till de nationella behöriga myndigheterna, däribland de nätbaserade strukturerade blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

Artikel 106a

1. Så snart innehavaren av godkännandet för försäljning har för avsikt att offentliggöra ett meddelande om eventuella farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användningen av ett läkemedel, och i alla händelser samtidigt som eller innan meddelandet offentliggörs, ska han eller hon vara skyldig att informera de nationella behöriga myndigheterna, myndigheten och kommissionen.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska vara skyldig att se till att information till allmänheten presenteras objektivt och inte är vilseledande.

2. Om inte meddelandena skyndsamt måste offentliggöras för att skydda folkhälsan, ska medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen informera varandra senast 24 timmar före offentliggörandet av ett meddelande om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning av ett läkemedel.

3. I fråga om aktiva substanser i läkemedel som är godkända i mer än en medlemsstat ska myndigheten ansvara för samordningen av de nationella behöriga myndigheternas säkerhetsmeddelanden och tillhandahålla tidtabeller för när informationen ska offentliggöras.

Under myndighetens samordning ska medlemsstaterna vidta alla rimliga åtgärder för att enas om ett gemensamt meddelande med anledningen av säkerheten för det berörda läkemedlet och tidtabeller för spridning av dem. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska på myndighetens begäran bistå med råd om dessa säkerhetsmeddelanden.

4. När myndigheten eller nationella behöriga myndigheter offentliggör den information som avses i punkterna 2 och 3, ska alla konfidentiella uppgifter om enskilda eller företag avlägsnas, om de inte behövs för att skydda folkhälsan.

KAPITEL 3

Registrering, rapportering och bedömning av säkerhetsdata

Avsnitt 1

Registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

Artikel 107

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska registrera alla sådana misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeland som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienterna eller hälso- och sjukvårdspersonal, eller om de inträffar i samband med en studie efter det att produkten godkänts.

Innehavare av godkännande för försäljning ska se till att dessa rapporter finns tillgängliga på en och samma plats i unionen.

Genom undantag från första stycket ska misstänkta biverkningar som inträffar i samband med en klinisk prövning registreras och rapporteras i enlighet med direktiv 2001/20/EG.

2. Innehavare av godkännande för försäljning får inte vägra att beakta rapporter om misstänkta biverkningar som lämnats elektroniskt eller på annat lämpligt sätt av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

3. Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till den databas och det nätverk för databehandling (nedan kallade *Eudravigilance-databasen*) som avses i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004, lämna information om alla misstänkta allvarliga biverkningar i unionen och i tredjeland inom 15 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till Eudravigilance-databasen, lämna information om alla misstänkta icke allvarliga biverkningar som inträffar i unionen inom 90 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

När det gäller läkemedel som innehåller sådana aktiva substanser som avses i den förteckning över publikationer som bevakas av myndigheten enligt artikel 27 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavare av godkännande för försäljning inte vara skyldiga att till Eudravigilance-databasen rapportera misstänkta biverkningar som registrerats i den förtecknade medicinska litteraturen, men de ska bevaka all annan medicinsk litteratur och rapportera alla misstänkta biverkningar.

4. Innehavare av godkännande för försäljning ska upprätta förfaranden i syfte att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar. De ska också samla in uppföljande information om dessa rapporter och sända in uppgifterna till Eudravigilance-databasen.

5. Innehavare av godkännande för försäljning ska samarbeta med myndigheten och medlemsstaterna i sökandet efter kopior av rapporter om misstänkta biverkningar.

Artikel 107a

1. Varje medlemsstat ska registrera alla misstänkta biverkningar som inträffar på dess territorium och som har delgetts den av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Medlemsstaterna ska på lämpligt sätt engagera patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i uppföljningen av varje rapport de mottar för att uppfylla bestämmelserna i artikel 102 led c och e.

Medlemsstaterna ska se till att rapporter om sådana biverkningar får lämnas genom de nationella webbportalerna för läkemedel eller på annat sätt.

2. När rapporten har lämnats in av en innehavare av godkännande för försäljning får den medlemsstat på vilkens territorium den misstänkta biverkningen har inträffat involvera innehavaren av godkännande för försäljning i uppföljningen av rapporten.

3. Medlemsstaterna ska samarbeta med myndigheten och innehavarna av godkännande för försäljning i sökandet efter kopior av rapporten om misstänkta biverkningar.

4. Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna rapporterna till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar efter mottagandet av de rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar som avses i punkt 1.

De ska på elektronisk väg lämna rapporter om icke allvarliga misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen inom 90 dagar efter mottagandet av de rapporter som avses i punkt 1.

Innehavare av godkännande för försäljning ska ha tillgång till dessa rapporter genom Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterna ska se till att rapporter om misstänkta biverkningar som uppkommit på grund av ett fel förknippat med användningen av ett läkemedel som de får kännedom om görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen och för alla myndigheter, organ, organisationer och/eller institutioner som ansvarar för patientsäkerhet i den medlemsstaten. De ska också se till att de myndigheter som ansvarar för läkemedel i den medlemsstaten får information om alla misstänkta biverkningar som någon annan myndighet i den medlemsstaten fått kännedom om. Dessa rapporter ska identifieras på lämpligt sätt i de blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

6. Om det inte är motiverat på grunder som hör samman med säkerhetsövervakning får enskilda medlemsstater inte införa ytterligare krav på innehavare av godkännande för försäljning beträffande rapportering av misstänkta biverkningar.

Avsnitt 2

Periodiska säkerhetsrapporter

Artikel 107b

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna periodiska säkerhetsrapporter till myndigheten med följande innehåll:

- Sammanfattningar av uppgifter som är relevanta för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet, däribland resultaten av alla studier som behandlar eventuell inverkan på godkännandet för försäljning.
- En vetenskaplig utvärdering av risk/nyttaförhållandet för läkemedlet.
- Alla uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och alla uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning har om antalet förskrivningar, inklusive en beräkning av antalet människor som exponerats för läkemedlet.

Den utvärdering som avses i led b ska grundas på tillgängliga uppgifter, bl.a. från kliniska prövningar vid icke godkända indikationer och populationer.

De periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas in elektroniskt.

2. Myndigheten ska göra den rapport som avses i punkt 1 tillgänglig för de nationella behöriga myndigheterna, ledamöterna av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, kommittén för humanläkemedel och samordningsgruppen genom den databas som avses i artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004.

3. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel ska innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som avses i artikel 10.1 eller 10a och innehavare av registrering av läkemedel som avses i artikel 14 eller 16a lämna in periodiska säkerhetsrapporter om dessa läkemedel om

- a) denna skyldighet i enlighet med artikel 21a eller 22 är ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, eller
- b) rapporten efterfrågas av behörig myndighet på grund av farhågor med anledning av säkerhetsövervakningsuppgifter eller därför att det saknas periodiska säkerhetsrapporter om en aktiv substans efter det att godkännande för försäljning har beviljats. Utredningsrapporterna om de efterfrågade periodiska säkerhetsrapporterna ska skickas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som ska avgöra om det finns behov av en separat utredningsrapport för alla godkännanden för försäljning av läkemedel för samma aktiva substans och informera samordningsgruppen eller kommittén för humanläkemedel härom, i enlighet med de förfaranden som anges i artiklarna 107c.4 och 107e.

Artikel 107c

1. Det ska anges i godkännandet för försäljning hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas.

Datumen för inlämning i enlighet med det angivna inlämningsintervallet ska beräknas från datumet för godkännandet.

2. Innehavare av godkännande för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och som inte underställts

villkor om när och hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas, ska lämna de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med andra stycket i denna punkt fram till dess att nya krav på när och hur ofta rapporterna ska lämnas anges i godkännandet för försäljning eller fastställs i enlighet med punkt 4, 5 eller 6.

Periodiska säkerhetsrapporter ska lämnas till de behöriga myndigheterna omedelbart efter begäran eller enligt följande:

- a) Om ett läkemedel ännu inte har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad efter godkännandet fram till utsläppandet på marknaden.
- b) Om ett läkemedel har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden, en gång om året under de följande två åren och vart tredje år därefter.

3. Punkt 2 ska även tillämpas på läkemedel som godkänts i endast en medlemsstat och för vilka punkt 4 inte är tillämplig.

4. Om läkemedel för vilka det har beviljats olika godkännanden för försäljning innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser, får de inlämningsintervall och inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna som följer av tillämpningen av punkterna 1 och 2 ändras och harmoniseras så att det blir möjligt att göra en enhetlig bedömning inom ramen för ett samarbetsförfarande för den periodiska säkerhetsrapporteringen med utgångspunkt i ett referensdatum för unionen, från vilket inlämningsdatumerna beräknas.

Det harmoniserade rapporteringsintervallet och referensdatumet för unionen får efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fastställas av någon av följande:

- a) Kommittén för humanläkemedel, om minst ett av godkännandena för försäljning av de läkemedel som innehåller den aktiva substansen i fråga har beviljats i enlighet med centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.
- b) Samordningsgruppen, i andra fall än de som avses i led a.

Det harmoniserade inlämningsintervallet för rapporterna som bestämts i enlighet med första och andra styckena ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet i enlighet härmed.

5. För de syften som avses i punkt 4 ska unionens referensdatum för läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser vara något av följande:

- a) Datum för det första godkännandet för försäljning i unionen av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.
- b) Om det datum som avses i led a inte kan fastställas, det tidigaste av de kända datumen för godkännande för försäljning av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.

6. Innehavare av godkännande för försäljning ska ha rätt att begära att kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, fastställer referensdatum för unionen eller ändrar inlämningsintervallet för de periodiska säkerhetsrapporterna av ett av följande skäl:

- a) Av folkhälsoskäl.
- b) För att undvika överlappande bedömningar.
- c) För att uppnå internationell harmonisering.

En sådan begäran ska vara skriftlig och motiverad. Kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen ska efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel antingen bifalla eller avslå denna begäran. Alla ändringar av inlämningsdatum eller inlämningsintervall för periodiska säkerhetsrapporter ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska i enlighet därmed lämna in en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning.

7. Myndigheten ska offentliggöra en förteckning över referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna genom webbportalen för europeiska läkemedel.

Om de datum för inlämning och intervall för de periodiska säkerhetsrapporterna som anges i godkännandet för försäljning

ändras till följd av tillämpningen av punkterna 4, 5 och 6 ska ändringen träda i kraft sex månader efter offentliggörandet.

Artikel 107d

De nationella behöriga myndigheterna ska bedöma de periodiska säkerhetsrapporterna för att fastställa om det föreligger nya risker eller om riskerna har förändrats eller om risk/nyttaförhållandet för läkemedlen har ändrats.

Artikel 107e

1. En enda utvärdering av de periodiska säkerhetsrapporterna ska göras för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat och, i de fall som avses i artikel 107c.4–107c.6, för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser och för vilka ett referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna har fastställts.

Den enda bedömningen ska göras av någon av följande:

- a) En medlemsstat som utsetts av samordningsgruppen, om inte något av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.
- b) En rapportör som utsetts av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.

När samordningsgruppen väljer ut medlemsstat i enlighet med andra stycket led a ska den ta hänsyn till om medlemsstaten fungerar som referensmedlemsstat i enlighet med artikel 28.1.

2. Medlemsstaten eller rapportören, beroende på vad som är lämpligt, ska utarbeta en utredningsrapport inom 60 dagar efter att ha mottagit den periodiska säkerhetsrapporten och sända den till myndigheten och de berörda medlemsstaterna. Myndigheten ska sända rapporten till innehavaren av godkännande för försäljning.

Medlemsstaterna och innehavaren av godkännande för försäljning får lämna synpunkter till myndigheten och rapportören eller medlemsstaten inom 30 dagar efter mottagandet av utredningsrapporten.

3. Rapportören eller medlemsstaten ska uppdatera utredningsrapporten inom 15 dagar efter mottagandet av de synpunkter som avses i punkt 2 och sända den till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska vid sitt nästa möte anta utredningsrapporten med eller utan ytterligare ändringar och utfärda en rekommendation. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Myndigheten ska införa den antagna utredningsrapporten och rekommendationen i det arkiv som upprättats i enlighet med artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004 och vidarebefordra båda två till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 107f

Efter bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna ska de nationella behöriga myndigheterna överväga om det är nödvändigt att vidta åtgärder avseende godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet.

De ska antingen bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning.

Artikel 107g

1. Om det görs en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter där åtgärder föreslås rörande mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 och inget godkännande har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och komma fram till en ståndpunkt om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring är aktuell ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten

av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Vid en enskild bedömning av periodiska säkerhetsrapporter som rekommenderar några åtgärder som berör mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 där minst ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och anta ett yttrande om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra yttrandet.

När detta yttrande från kommittén för humanläkemedel inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

- a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som berörs av det förfarande som avses i detta avsnitt.
- b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning, anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i förordning (EG) nr 726/2004 och som berörs av förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 3

Signaldetektion

Artikel 107h

1. I fråga om läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv ska de nationella behöriga myndigheterna i samarbete med myndigheten vidta följande åtgärder:

a) Övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanerna och av de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a.

b) Bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet.

c) Övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats och om dessa risker påverkar risk/nyttaförhållandet.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en första analys och prioritering av signaler om nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet. Om den anser att det behövs en uppföljning, ska bedömningen av dessa signaler och överenskommelser om alla åtgärder som vidtas avseende godkännandet för försäljning göras inom en tidsperiod som motsvarar ärendets omfattning och allvar.

3. Myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning ska informera varandra vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

Medlemsstaterna ska se till att innehavaren av godkännandet för försäljning informerar myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

Avsnitt 4

Skyndsamt unionsförfarande

Artikel 107i

1. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på omständigheterna, ska inleda det förfarande som avses i detta avsnitt genom att informera de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen om att skyndsamma åtgärder anses nödvändiga, till följd av utvärderingen av uppgifter som härrör från säkerhetsövervakningen av läkemedel, i något av följande fall:

a) Om den överväger att tillfälligt återkalla eller upphäva ett godkännande för försäljning.

b) Om den överväger att förbjuda tillhandahållandet av ett läkemedel.

c) Om den överväger att avslå ansökan om förnyat godkännande för försäljning.

d) Om den får veta av innehavaren av godkännandet för försäljning att innehavaren på grund av farhågor för säkerheten har avbrutit utsläppandet på marknaden av ett läkemedel eller vidtagit åtgärder för att dra tillbaka ett godkännande för försäljning eller har för avsikt att göra det.

e) Om den anser att det behövs en ny kontraindikation, en minskning av den rekommenderade dosen eller en begränsning av indikationerna.

Myndigheten ska kontrollera om farhågorna för säkerheten berör andra läkemedel än det som informationen avser, eller om den gäller alla produkter inom samma grupp eller terapeutisk klass.

Om det läkemedel som berörs har erhållit godkännande för försäljning i mer än en medlemsstat ska myndigheten utan onödigt dröjsmål informera den som inlett förfarandet om resultatet av denna kontroll, och förfarandena i artiklarna 107j och 107k ska tillämpas. I annat fall ska farhågorna för säkerheten behandlas av den berörda medlemsstaten. Myndigheten eller medlemsstaten, beroende på vilket som är tillämpligt, ska göra informationen om att förfarandet har inletts tillgänglig för innehavare av godkännandet för försäljning.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i punkt 1 i denna artikel, och artiklarna 107j och 107k får en medlemsstat, när skyndsamma åtgärder krävs till skydd för folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av läkemedlet i fråga på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

3. När som helst under det förfarande som anges i artiklarna 107j – 107k får kommissionen begära att de medlemsstater där läkemedlet har godkänts omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

Om förfarandet i enlighet med punkt 1 omfattar läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, får kommissionen när som helst under det förfarande som inletts enligt detta avsnitt omedelbart vidta tillfälliga åtgärder avseende dessa godkännanden för försäljning.

4. Den information som avses i denna artikel kan gälla ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel eller en terapeutisk klass.

Om myndigheten konstaterar att frågan berör fler läkemedel än dem som omfattas av informationen eller att den gäller alla läkemedel inom samma grupp eller terapeutiska klass, ska den utöka förfarandets räckvidd i enlighet med detta.

Om det förfarande som inleds enligt denna artikel omfattar en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och som tillhör denna grupp eller klass också omfattas av förfarandet.

5. Vid den tidpunkt då den information som avses i punkt 1 lämnas ska medlemsstaten ge myndigheten tillgång till all relevant vetenskaplig information som den har tillgång till och alla bedömningar som den gjort.

Artikel 107j

1. Efter att ha mottagit sådan information som avses i artikel 107i.1 ska myndigheten genom webbplatsen för europeiska läkemedel offentligt meddela att förfarandet har inletts. Samtidigt får medlemsstaterna offentligt meddela att förfarandet inletts på sina nationella webbportaler.

Meddelandet ska beskriva ärendet som överförts till myndigheten i enlighet med artikel 107i, och läkemedlet och i tillämpliga fall de aktuella aktiva substanserna. Det ska innehålla information om den rätt som innehavare av godkännande för försäljning, hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten har att till myndigheten lämna information som är relevant för förfarandet, och det ska ange hur denna information får lämnas.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en bedömning av ärendet som har inlämnats till myndigheten i enlighet med artikel 107i. Rapportören ska ha ett nära samarbete med den rapportör som utsetts av kommittén för humanläkemedel och referensmedlemsstaten för det läkemedel som avses.

Som ett led i denna bedömning får innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna skriftliga kommentarer.

Om ärendets brådskande natur så tillåter får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel genomföra offentliga utfrågningar, om den på goda grunder anser att det är befogat, i synnerhet med avseende på omfattningen och allvaret av farhågorna för säkerheten. De offentliga utfrågningarna ska hållas i enlighet med de villkor som specificerats av myndigheten och ska tillkännages genom webbplatsen för europeiska läkemedel. I denna överenskommelse ska villkoren för deltagande anges.

Vid den offentliga utfrågningen ska läkemedlets terapeutiska effekt ägnas vederbörlig uppmärksamhet.

Myndigheten ska, i samråd med de berörda parterna, utarbeta organisations- och uppföranderegler för offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 78 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en innehavare av godkännande för försäljning eller någon annan person som tänker lämna information har hemliga uppgifter som är relevanta för den fråga som förfarandet gäller, kan vederbörande begära att få lämna uppgifterna till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid en sluten utfrågning.

3. Inom 60 dagar efter det att informationen har lämnats ska kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämna en rekommendation med angivande av de bakomliggande skälen med vederbörligt beaktande av läkemedlets terapeutiska effekt. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Om ärendet är brådskande kan kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas. Rekommendationen ska omfatta en av följande eller en kombination av följande punkter:

- a) Det behövs inga fler utvärderingar eller åtgärder på unionsnivå.
- b) Innehavaren godkännandet för försäljning bör göra ytterligare en utvärdering av uppgifterna och följa upp resultaten av den utvärderingen.
- c) Innehavaren av godkännandet för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts och en uppföljning av resultaten av studien.
- d) Medlemsstaterna eller innehavaren av godkännandet för försäljning bör vidta riskminimerande åtgärder.

e) Godkännandet för försäljning bör återkallas tillfälligt, upphävas eller inte förnyas.

f) Godkännandet för försäljning bör ändras.

Vid tillämpning av första stycket led d ska det i rekommendationen anges vilka riskminimerande åtgärder som rekommenderas och på vilka villkor eller med vilka begränsningar godkännandet för försäljning bör beviljas.

Om det i de fall som avses i första stycket led f rekommenderas att man ändrar eller lägger till information i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska rekommendationen innehålla förslag på formulering av den ändrade eller kompletterande informationen och förslag på var denna formulering bör placeras i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln.

Artikel 107k

1. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 inte omfattar godkännanden för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter det att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämnat sin rekommendation behandla rekommendationen och komma fram till en ståndpunkt om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten. Om antagandet av ståndpunkten är synnerligen brådskande får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller avstå från att förnya det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring har överenskommit ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet

i artiklarna 33 och 34. Genom undantag från artikel 34.1 ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 tillämpas.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i gruppen skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 omfattar minst ett godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rekommendationen och anta ett yttrande om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning. Om antagandet av yttrandet är synnerligen brådskande får kommittén för humanläkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

När yttrandet från kommittén för humanläkemedel skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som omfattas av det förfarande som anges i detta avsnitt.

b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder, anta ett beslut om att ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och i enlighet med förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det. Genom undantag från artikel 34.1 i detta direktiv ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 i direktivet tillämpas.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Genom undantag från artikel 10.2 i den förordningen ska dock det förfarande som avses i artikel 87.2 i förordningen tillämpas. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 5

Offentliggörande av utredningar

Artikel 107l

Myndigheten ska offentliggöra de slutgiltiga utredningar, rekommendationer, yttranden och beslut som avses i artiklarna 107b–107k genom webbplatsen för europeiska läkemedel.

KAPITEL 4

Tillsyn av säkerhetsstudier efter det att produkten godkännts

Artikel 107m

1. Detta kapitel ska tillämpas på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkännts som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, antingen frivilligt eller till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

2. Detta kapitel påverkar varken nationella krav eller unionens krav för att säkerställa välbefinnande och rättigheter för deltagarna i de icke-interventionsstudier avseende säkerhet som genomförs efter det att läkemedlet godkännts.

3. Studierna ska inte genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas.

4. Ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkännts ska endast omfatta kompensation för tid och utgifter.

5. Den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten till behöriga myndigheter i den medlemsstat där studien genomfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats.

7. Medan studien pågår ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som framkommit och analysera deras konsekvenser för risk/nyttaförhållandet för det berörda läkemedlet.

All ny information som kan påverka risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel ska lämnas till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 23.

Den skyldighet som avses i andra stycket påverkar inte den information om resultaten av studier som innehavaren av godkännande för försäljning ska göra tillgänglig genom de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 107b.

8. Artiklarna 107n–107q ska uteslutande tillämpas på de studier som avses i punkt 1 vilka utförs till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a.

Artikel 107n

1. Innan en studie görs ska innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att lämna ett utkast till protokoll till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien enligt artikel 22a. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien genomförs.

2. Inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt,

- a) lämna ett godkännande av utkastet till protokoll,
- b) lämna ett meddelande om invändning, som i detalj ska ange skälen för invändningen, i något av följande fall:
 - i) den anser att användningen av ett läkemedel gynnas av att studien görs,
 - ii) den anser att studien är utformad på ett sätt som inte motsvarar syftet med den, eller
- c) lämna ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av direktiv 2001/20/EG.

3. Studien får inledas endast när den har godkänts skriftligt av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt.

Om ett sådant godkännande som avses i punkt 2 a har lämnats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska genomföras och får där-efter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet.

Artikel 107o

När en studie har inletts ska alla större ändringar av protokollet innan de genomförs lämnas till den nationella behöriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt. Den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt, ska bedöma ändringarna och informera innehavaren av godkännandet för försäljning om huruvida den godkänner eller invänder mot dessa. Om så krävs ska innehavaren av godkännandet för försäljning informera de medlemsstater där studien genomförs.

Artikel 107p

1. När studien har slutförts ska en slutrapport om studien lämnas till den nationella behöriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel inom tolv månader efter det att insamlingen av uppgifter har avslutats, om inte ett skriftligt undantag har beviljats av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta ställning till om resultaten av studien får konsekvenser för godkännandet för försäljning och ska vid behov lämna en ansökan till de nationella behöriga myndigheterna om ändring av godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på elektronisk väg tillsammans med slutrapporten lämna en sammanfattning av resultaten av studien till den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Artikel 107q

1. På grundval av resultaten av studien och efter att ha hört innehavaren av godkännandet för försäljning får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämna rekommationer om villkoren för godkännandet för försäljning, med angivande av de bakomliggande skälen. I rekommationerna ska avvikande ståndpunkter och motiveringarna till desamma anges.

2. Om det lämnas rekommationer om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännandet för försäljning av ett läkemedel som godkänts av medlemsstaterna enligt detta direktiv, ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen komma överens om en ståndpunkt i ärendet med beaktande av den rekommation

som avses i punkt 1 och inklusive en tidtabell för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten.

Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring har överenskommit ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Överenskommelsen ska offentliggöras på den webbplats för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inom samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsländerna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen och majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

KAPITEL 5

Genomförande, delegering och vägledning

Artikel 108

För att harmonisera genomförandet av säkerhetsövervakningen av läkemedel som fastställs i detta direktiv, ska kommissionen anta bestämmelser om genomförande som täcker följande områden för vilka säkerhetsövervakning föreskrivs i artiklarna 8.3, 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n och 107p.

- Innehåll och underhåll av den master file för systemet för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning ska sköta.
- Minimikrav för kvalitetssystemet för den säkerhetsövervakning som utförs av de nationella behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

- c) Användning av internationellt vedertagen terminologi, format och standarder för genomförandet av säkerhetsövervakningen av läkemedel.
- d) Minimikrav för övervakningen av uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att fastställa om det föreligger nya risker eller risker har förändrats.
- e) Format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar från medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.
- f) Format och innehåll för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner.
- g) Format för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudierna efter det att produkten godkännts.

Dessa åtgärder ska utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbetet på området för säkerhetsövervakning och ska vid behov revideras med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen. Dessa åtgärder ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande som avses i artikel 121.2.

Artikel 108a

För att underlätta genomförandet säkerhetsövervakningen av läkemedel inom unionen ska myndigheten i samarbete med behöriga myndigheter och andra berörda parter utarbeta:

- a) En vägledning till god praxis vad gäller säkerhetsövervakning av läkemedel för såväl berörda myndigheter som innehavare av godkännande för försäljning.
- b) En vetenskaplig vägledning till effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats.

Artikel 108b

Kommissionen ska offentliggöra en rapport om medlemsstaternas säkerhetsövervakning av läkemedel senast den 21 juli 2015 och därefter vart tredje år.”

21. Artikel 111 ska ändras på följande sätt:

- a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:
 - i) Första stycket ska ersättas med följande:

”Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska i samarbete med myndigheten se till att de

rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls, genom inspektioner och vid behov utan förvarning och, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt läkemedelslaboratorium eller ett annat laboratorium som använts för detta ändamål i uppdrag att göra stickprovskontroller. Detta samarbete ska bestå av att dela information med myndigheten beträffande såväl planerade som genomförda inspektioner. Medlemsstaterna och myndigheten ska tillsammans samordna inspektioner i tredjeländer.”

ii) I femte stycket ska led d ersättas med följande:

”d) inspektera affärslokaler, register, dokument och master file för systemet för säkerhetsövervakning hos innehavaren av godkännandet för försäljning eller hos de företag som av innehavaren fått i uppdrag att bedriva den verksamhet som beskrivs i avdelning IX.”

b) Punkt 3 ska ersättas med följande:

”3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 ska den behöriga myndigheten rapportera huruvida den inspekterade parten rättar sig efter de principer och riktlinjer för god tillverknings- och goda distributions-seder som avses i artiklarna 47 och 84, eller huruvida innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller kraven i avdelning IX.

Den behöriga myndighet som genomförde inspektionen ska informera den inspekterade parten om innehållet i dessa rapporter.

Innan den behöriga myndigheten antar rapporten ska den ge den berörda inspekterade parten tillfälle att lämna synpunkter.”

c) Punkt 7 ska ersättas med följande:

”7. Om det efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 a, b och c eller av resultatet av en inspektion av en distributör av läkemedel eller aktiva substanser eller en tillverkare av läkemedelskonstituens som används som utgångsmaterial konstateras att den inspekterade parten inte följer principerna och riktlinjerna för god tillverknings- eller god distributions-sed i unionslagstiftningen, ska en uppgift om detta införas i den unionsdatabas som avses i punkt 6.”

d) Följande punkt ska läggas till:

"8. Om det efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 d konstateras att tillverkaren inte iakttar systemet för säkerhetsövervakning enligt beskrivningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och inte följer bestämmelserna i avdelning IX, ska den berörda medlemsstatens behöriga myndighet uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge vederbörande tillfälle att lämna synpunkter.

I sådana fall ska den berörda medlemsstaten underrätta de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen.

Den berörda medlemsstaten ska i förekommande fall vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av godkännande för försäljning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder."

22. Artikel 116 ska ersättas med följande:

"Artikel 116

De behöriga myndigheterna ska tillfälligt återkalla, upphäva, eller ändra godkännandet för försäljning, om de anser att läkemedlet är skadligt, att det saknar terapeutisk effekt, att risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt eller att dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt anses inte föreligga om det konstateras att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas, eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, 10 eller 11 är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 23, om de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a inte har uppfyllts eller om de kontroller som avses i artikel 112 inte har utförts."

23. Artikel 117 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:

i) Led a ska ersättas med följande:

"a) läkemedlet är skadligt, eller"

ii) Led c ska ersättas med följande:

"c) risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt, eller"

b) Följande punkt ska läggas till:

"3. Den behöriga myndigheten får, för ett läkemedel vars tillhandahållande har förbjudits eller som tillfälligt har dragits tillbaka från marknaden i enlighet med punkterna 1 och 2, vid särskilda omständigheter under en övergångsperiod tillåta att läkemedlet lämnas ut till patienter som redan behandlas med läkemedlet."

24. Följande artiklar ska införas:

"Artikel 121a

1. Befogenheten att anta de delegerade akter som avses i artikel 22b ska ges till kommissionen för en period på fem år från den 20 januari 2011. Kommissionen ska utarbeta en rapport om de delegerade befogenheterna senast sex månader innan perioden på fem år löpt ut. Delegeringen av befogenhet ska automatiskt förlängas med perioder av samma längd, om den inte återkallas av Europaparlamentet eller rådet i enlighet med artikel 121b.

2. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska kommissionen samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

3. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c.

Artikel 121b

1. Den delegering av befogenhet som avses i artikel 22b får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet.

2. Den institution som inlett ett internt förfarande för att besluta huruvida en delegering av befogenhet ska återkallas ska sträva efter att underrätta den andra institutionen och kommissionen inom en rimlig tid innan det slutliga beslutet fattas, och ange vilka delegerade befogenheter som kan komma att återkallas och skälen för detta.

3. Beslutet om återkallande innebär att delegeringen av de befogenheter som anges i beslutet upphör att gälla. Det får verkan omedelbart, eller vid ett senare, i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan trätt i kraft. Det ska offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 121c

1. Europaparlamentet eller rådet får invända mot en delegerad akt inom en period om två månader från delgivningsdagen.

På Europaparlamentets eller rådets initiativ ska den perioden förlängas med två månader.

2. Om varken Europaparlamentet eller rådet vid utgången av den period som avses i punkt 1 har invänt mot den delegerade akten, ska den offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning* och träda i kraft den dag som anges i den.

Den delegerade akten får offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning* och träda i kraft innan denna period löper ut, förutsatt att både Europaparlamentet och rådet underrättat kommissionen om att de inte har för avsikt att göra några invändningar.

3. Om antingen Europaparlamentet eller rådet invänder mot en delegerad akt inom den period som avses i punkt 1 ska den inte träda i kraft. Den institution som invänder mot en delegerad akt ska ange skälen för detta.”

25. Artikel 122.2 ska ersättas med följande:

”2. På motiverad begäran ska medlemsstaterna på elektronisk väg skicka de rapporter som avses i artikel 111.3 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat eller till myndigheten.”

26. Artikel 123.4 ska ersättas med följande:

”4. Myndigheten ska en gång om året offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka godkännanden för försäljning har nekats, upphävts eller tillfälligt återkallats, vars tillhandahållande har förbjudits eller som har dragits tillbaka från marknaden.”

27. I artikel 126a ska punkterna 2 och 3 ersättas med följande:

”2. Om en medlemsstat använder sig av denna möjlighet ska den vidta nödvändiga åtgärder för att se till att kraven i detta direktiv uppfylls, särskilt de som avses i avdelningarna V, VI, VIII, IX och XI. En medlemsstat får besluta att artikel 63.1 och 63.2 inte ska gälla läkemedel som beviljats godkännande enligt punkt 1.

3. Innan en medlemsstat beviljar ett sådant godkännande för försäljning

a) ska den underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i den medlemsstat i vilken det berörda läkemedlet godkännts om förslaget att bevilja ett godkännande för försäljning enligt denna artikel för läkemedlet, och

b) får den be den behöriga myndigheten i den medlemsstaten att tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten enligt artikel 21.4 och av det godkännande för försäljning av detta läkemedel som är i kraft. På begäran ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten inom 30 dagar efter det att begäran mottagits tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten och godkännandet för försäljning för detta läkemedel.”

28. Artikel 127a ska ersättas med följande:

”Artikel 127a

Om ett läkemedel ska godkännas i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och kommittén för humanläkemedel i sitt yttrande hänvisar till de rekommenderade villkoren eller begränsningarna i artikel 9.4 c, ca, cb eller cc i förordningen, får kommissionen anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 33 och 34 i det här direktivet, för genomförandet av dessa villkor eller begränsningar.”

Artikel 2

Övergångsbestämmelser

1. Medlemsstaterna ska se till att kravet i artikel 104.3 b i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, om att innehavaren av godkännandet för försäljning ska upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning för ett eller flera läkemedel, tillämpas på godkännanden för försäljning som beviljats före den 21 juli 2011, antingen från och med

a) den dag då dessa godkännanden för försäljning förnyas, eller

b) utgången av en treårsperiod som börjar löpa den 21 juli 2011,

beroende på vilket som inträffar först.

2. Medlemsstaterna ska se till att förfarandet som avses i artiklarna 107m–107q i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, endast tillämpas på studier som inletts efter den 21 juli 2011.

3. Medlemsstaterna ska se till att kravet i artikel 107.3 i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, om att innehavaren av godkännandet för försäljning på elektronisk väg ska lämna information om misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen, tillämpas i sex månader efter det att databasen har tagits i bruk och detta har tillkännagetts av myndigheten.

4. Till dess att myndigheten kan säkerställa att Eudravigilance-databasen fungerar på det sätt som anges i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 i dess ändrade lydelse enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010⁽¹⁾ ska innehavare av godkännande för försäljning inom 15 dagar efter den dag då den berörda innehavaren fått kännedom om det inträffade rapportera alla allvarliga misstänkta biverkningar som förekommit inom unionen till den behöriga myndigheten i den medlemsstat inom vilkens territorium händelsen inträffat och alla allvarliga misstänkta biverkningar som förekommit inom ett tredjelands territorium till myndigheten och, på begäran, till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning.

5. Till dess att myndigheten kan säkerställa att Eudravigilance-databasen fungerar på det sätt som anges i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 i dess ändrade lydelse enligt förordning (EU) nr 1235/2010 får den behöriga myndigheten i en medlemsstat kräva av innehavare av godkännande för försäljning att de ska rapportera alla icke-allvarliga misstänkta biverkningar som förekommer inom den medlemsstatens territorium inom 90 dagar efter den dag då den berörda innehavaren av godkännande för försäljning fått kännedom om det inträffade.

6. Under denna period ska medlemsstaterna säkerställa att de rapporter som avses i punkt 4, och som avser händelser som inträffat inom deras territorium, så snart som möjligt görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen, och allra senast inom 15 dagar efter det att den allvarliga misstänkta biverkningen har meddelats.

7. De nationella behöriga myndigheterna ska se till att kravet att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter till myndigheten enligt artikel 107b.1 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse enligt det här direktivet, tillämpas i 12 månader efter det att databasen har tagits i bruk och detta har tillkännagetts av myndigheten.

Till dess att myndigheten kan säkerställa att databasen fungerar som överenskommet för de periodiska säkerhetsrapporterna ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter till alla de medlemsstater där läkemedlet har godkänts för försäljning.

Artikel 3

Införlivande

1. Medlemsstaterna ska senast den 21 juli 2012 anta och offentliggöra de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser.

De ska tillämpa dessa bestämmelser från och med den 21 juli 2012.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras ska varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna texten till de centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 4

Ikraftträdande

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 5

Adressater

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Strasbourg den 15 december 2010.

På Europaparlamentets vägnar

J. BUZEK

Ordförande

På rådets vägnar

O. CHASTEL

Ordförande

⁽¹⁾ Se sidan 1 i detta nummer av EUT.