

TILSKIPUN EVRÓPUÞINGSINS OG RÁÐSINS 2010/84/ESB

2013/EES/56/49

frá 15. desember 2010

um breytingu, að því er varðar lyfjagát, á tilskipun 2001/83/EB um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (*)

EVROPUÞINGIÐ OG RÁÐ EVRÓPUSAMBANDSINS HAFU,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins, einkum 114. gr. og c-lið 4. mgr. 168. gr.,

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins,

eftir að hafa lagt drög að lagagerð fyrir þjóðþingin,

með hliðsjón af álitni efnahags- og félagsmálanefndar Evrópusambandsins ⁽¹⁾,

með hliðsjón af álitni svæðanefndarinnar ⁽²⁾,

með hliðsjón af álitni Evrópsku persónuverndarstofnunarinnar ⁽³⁾,

í samræmi við almenna lagasetningarmeðferð ⁽⁴⁾,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum ⁽⁵⁾ er mælt fyrir um samræmdar reglur í Sambandinu varðandi leyfisveitingu, eftirlit og lyfjagát vegna mannalyfja.
- 2) Nauðsynlegt er að hafa reglur um lyfjagát í því skyni að standa vörð um lýðheilsu svo að koma megi í veg fyrir,

greina og meta aukaverkanir af lyfjum sem sett hafa verið á markað Sambandsins þar eð heildstæðar upplýsingar um öryggi lyfja liggja ekki fyrir en eftir að þau hafa verið sett á markað.

- 3) Að fenginni reynslu og að loknu mati framkvæmdastjórnarinnar á lyfjagátarkerfi Sambandsins hefur komið í ljós að nauðsynlegt er að gera ráðstafanir til að auka skilvirkni löggjafar Sambandsins að því er varðar lyfjagát.

- 4) Enda þótt grundvallarmarkmiðið með reglusetningu um lyf sé að tryggja lýðheilsu verður samt sem áður að ná þessu markmiði með aðferðum sem hefta ekki frjálsa dreifingu á öruggum lyfjum í Sambandinu. Matið á lyfjagátarkerfi Sambandsins hefur leitt í ljós að ósamræmdar aðgerðir aðildarríkja í tengslum við öryggismál sem varða lyf skapa hindranir í vegi frjálsrar dreifingar á lyfjum. Í því skyni að fyrirbyggja þessar hindranir eða ryðja þeim úr vegi er rétt að efla og skýra þau ákvæði um lyfjagát á vettvangi Evrópusambandsins sem fyrir eru.

- 5) Fyrir skýrleika sakir er rétt að breyta skilgreiningunni á hugtakinu „aukaverkun“ til að tryggja að það nái yfir skaðleg og ótilætluð áhrif sem eru ekki eingöngu afleiðing af viðurkenndri notkun lyfs í eðlilegum skömmtum heldur einnig af mistökum við lyfjagjöf og notkun sem samræmist ekki markaðsleyfinu, þ.m.t. rangnotkun og misnotkun viðkomandi lyfs. Grunsemd um að notkun lyfs geti valdið aukaverkun, í þeirri merkingu að fyrir hendi sé a.m.k. raunhæfur möguleiki á að orsakasamband sé milli lyfs og meintilviks, ætti að vera nægilegt tilefni til tilkynningar. Því ber að nota hugtakið „aukaverkun sem grunur er um“ þegar vísað er til tilkynningarskyldu. Með fyrirvara um gildandi ákvæði í Sambandinu og í hverju aðildarríki og venjur viðvikjandi þagnarskyldu heilbrigðisstétta skulu aðildarríkin sjá til þess að farið sé með tilkynningar og vinnslu persónuupplýsinga í tengslum við aukaverkanir, sem grunur er um, sem trúnaðarmál, þ.m.t. aukaverkanir sem kunna að stafa af mistökum við lyfjagjöf. Þetta hefur engin áhrif á skyldur aðildarríkjanna viðvikjandi gagnkvæmum skiptum á upplýsingum um álitafni, sem

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 348, 31.12.2010, bls. 74. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 158/2013 frá 4. október 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB C 306, 16.12.2009, bls. 28.

⁽²⁾ Stjtið. ESB C 79, 27.3.2010, bls. 50.

⁽³⁾ Stjtið. ESB C 229, 23.9.2009, bls. 19.

⁽⁴⁾ Afstaða Evrópuþingsins frá 22. september 2010 (hefur enn ekki verið birt í Stjórnartíðindum) og ákvörðun ráðsins frá 29. nóvember 2010.

⁽⁵⁾ Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

- varða lyfjagát, eða skyldur þeirra um að gera mikilvægar upplýsingar varðandi áhyggjuefni í tengslum við lyfjagát aðgengilegar almenningi. Enn fremur hefur meginreglan um þagnarskyldu ekki áhrif á upplýsingarskyldur hlutaðeigandi aðila samkvæmt hegningarlögum.
- 6) Vatns- og jarðvegsmengun af völdum lyfjaleifa verður að umhverfissvandamáli ef svo fer sem horfir. Aðildarríkin skulu taka til athugunar að gera ráðstafanir til að vakta og meta hættuna á umhverfisáhrifum sem slík lyf geta haft, þ.m.t. þau sem kunna að hafa áhrif á lýðheilsu. Framkvæmdastjórnin skal, m.a. á grundvelli gagna frá Lyfjastofnun Evrópu, frá Umhverfisstofnun Evrópu og frá aðildarríkjunum, gera skýrslu um umfang vandans ásamt því að meta hvort gera þurfi breytingar á lyfjalöggjöf Sambandsins eða annarri löggjöf Sambandsins sem skiptir máli í þessu samhengi.
- 7) Markaðsleyfishafi skal koma á fót lyfjagátarkerfi til að tryggja vöktun og eftirlit með einu eða fleiri af lyfjum sínum, sem eru með markaðsleyfi, og skjalfesta það í grunnskjali lyfjagátarkerfisins sem skal ávallt vera aðgengilegt til eftirlits. Lögbær yfirvöld skulu hafa eftirlit með þessum lyfjagátarkerfum. Umsókn um markaðsleyfi skal þess vegna fylgja stutt lýsing á tilheyrandi lyfjagátarkerfi þar sem tekið er fram hvar grunnskjalið fyrir viðkomandi lyf er varðveitt og aðgengilegt til eftirlits fyrir lögbær yfirvöld.
- 8) Markaðsleyfishafar skulu gera áætlanir um ráðstafanir varðandi lyfjagát fyrir hvert lyf um sig innan ramma áhættustjórnunarkerfis. Þessar ráðstafanir skulu samsvara áhættunni sem greind hefur verið, hugsanlegri áhættu og þörfinni fyrir viðbótarupplýsingar um viðkomandi lyf. Einnig skal tryggja að allar meginráðstafanir, sem eru hluti af áhættustjórnunarkerfi, séu settar sem skilyrði í markaðsleyfinu.
- 9) Með tilliti til lýðheilsu er nauðsynlegt að auka við þau gögn, sem voru tiltæk þegar leyfið var veitt, með viðbótargögnum um öryggi lyfja með markaðsleyfi og, í sumum tilvikum, um verkun þeirra. Lögbær yfirvöld skulu því hafa vald til að leggja markaðsleyfishafa þá skyldu á herðar að gera rannsóknir á öryggi og verkun eftir veitingu markaðsleyfis. Þessa skyldu skal vera unnt að leggja á samtímis því að markaðsleyfið er veitt eða síðar og hún skal sett sem skilyrði í markaðsleyfinu. Markmiðið með slíkum rannsóknum getur verið að safna gögnum sem gera kleift að meta öryggi eða verkun lyfja við dagleg læknisstörf.
- 10) Mjög mikilvægt er að efling lyfjagátarkerfis leiði ekki til ótímabærrar veitingar markaðsleyfa. Þó er veitt leyfi fyrir sumum lyfjum með fyrirvara um að þau verði undir viðbótareftirliti. Þetta á við um öll lyf sem innihalda nýtt, virkt efni og líffræðileg lyf, þ.m.t. samheitalíftæknilyf, sem eru í forgangi að því er varðar lyfjagát. Lögbær yfirvöld geta einnig krafist viðbótareftirlits með tilteknum lyfjum sem eru bundin skyldu um öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis eða skilyrðum eða takmörkunum er varða öryggi og verkun við notkun lyfsins. Lyf, sem skulu vera undir viðbótareftirliti, skulu merkt sem slík með svörtu tákni og viðeigandi, staðlaðri setningu því til skýringar í samantektinni á eiginleikum viðkomandi lyfs og í fylgiseðli þess. Lyfjastofnun Evrópu (hér á eftir nefnd „Lyfjastofnunin“), sem komið var á fót með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 frá 31. mars 2004 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir manna- og dýralyfjum og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu ⁽¹⁾, skal sjá um að viðhalda skrá, sem er aðgengileg öllum, yfir lyf sem skulu vera undir viðbótareftirliti.
- 11) Framkvæmdastjórnin skal, í samstarfi við Lyfjastofnunina og lögbær landsyfirvöld og að höfðu samráði við samtök sem tala máli sjúklinga, neytenda, lækna og lyfjafraeðinga, opinberra sjúkratryggingafélaga auk annarra hagsmunaaðila, leggja fyrir Evrópuþingið og ráðið matsskýrslu um læsileika samantekta á eiginleikum lyfja og fylgiseðla og gildi þeirra fyrir bæði faglærða heilbrigðisstarfsmenn og almenning. Að loknu mati á þeim gögnum skal framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, leggja fram tillögur að umbótum á hönnun og inn-taki samantekta á eiginleikum lyfja og fylgiseðla til að tryggja að þar sé að finna mikilvægar upplýsingar fyrir bæði faglærða heilbrigðisstarfsmenn og almenning.
- 12) Reynslan hefur leitt í ljós að gera þarf skýrari grein fyrir skyldum markaðsleyfishafa að því er varðar lyfjagát á lyfjum með markaðsleyfi. Markaðsleyfishafinn skal bera ábyrgð á því að lyf hans séu undir stöðugu eftirliti með tilliti til öryggis þeirra, að yfirvöldum sé gert viðvart um allar breytingar sem kynnu að hafa áhrif á markaðsleyfið, og að tryggja að lyfjaupplýsingarnar séu uppfærðar reglulega. Í ljósi þess að lyf kynnu að vera notuð með einhverjum þeim hætti sem samræmist ekki skilmálum markaðsleyfisins skal það heyra undir skyldur markaðsleyfishafans að veita allar tiltækar upplýsingar, þ.m.t. um niðurstöður klínískra rannsókna eða annarra rannsókna, auk þess að tilkynna um hvers kyns notkun viðkomandi lyfs sem samræmist ekki skilmálum markaðsleyfisins. Einnig er rétt að ganga úr skugga um að tekið sé tillit til allra viðeigandi upplýs-

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

inga, sem aflað hefur verið um öryggi viðkomandi lyfs, þegar kemur að því að endurnýja markaðsleyfið.

- 13) Í þeim tilgangi að tryggja náð samstarf milli aðildarríkjanna á sviði lyfjagátar skal rýmka umboð samræmingarhópsins, sem komið var á fót með 27. gr. tilskipunar 2001/83/EB, svo að það nái yfir athuganir á úrlausnarefnum sem snúa að lyfjagát á öllum lyfjum sem aðildarríkin hafa veitt leyfi fyrir. Til að samræmingarhópurinn geti leyst ný verkefni sín af hendi skal efla hann enn frekar með því að samþykkja skýrar reglur að því er varðar nauðsynlega sérþekkingu, málsmeðferð við að ná samkomulagi eða móta afstöðu, gagnsæi, óhæði og þagnarskyldu meðlima hans og þörfina á samvinnu milli Sambandsins og landsbundinna aðila.
- 14) Með það fyrir augum að tryggja sama stig vísindalegrar sérþekkingar á sviði ákvarðanatöku um lyfjagát, bæði á vettvangi Sambandsins og í einstökum ríkjum, skal samræmingarhópurinn reiða sig á tilmæli nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar þegar hann leysir af hendi verkefni sín á sviði lyfjagátar.
- 15) Til að komast hjá tvíverknaði skal samræmingarhópurinn mynda sér samræmda afstöðu til lyfjagátarmats á lyfjum sem eru með markaðsleyfi í fleiri en einu aðildarríki. Náist samkomulag innan samræmingarhópsins nægir það til að unnt sé að framfylgja ráðstöfunum, sem varða lyfjagát, í öllu Sambandinu. Náist ekki samkomulag innan samræmingarhópsins skal framkvæmdastjórninni veitt heimild til að samþykkja ákvörðun, sem beint er til aðildarríkjanna, um nauðsynlegar stjórnsluadgerðir að því er varðar markaðsleyfið.
- 16) Einnig er rétt að vinna aðeins eitt mat þegar um er að ræða álitamál um lyfjagát varðandi lyf, sem aðildarríkin hafa veitt markaðsleyfi fyrir, og lyf sem hafa verið leyfð í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004. Í slíkum tilvikum skal framkvæmdastjórnin samþykkja samhæfðar ráðstafanir, að því er varðar öll lyfin sem um er að ræða, á grundvelli mats sem unnið hefur verið á vettvangi Evrópusambandsins.
- 17) Aðildarríkin skulu reka lyfjagátarkerfi í þeim tilgangi að safna upplýsingum sem koma að gagni við eftirlit með lyfjum, þ.m.t. upplýsingar um aukaverkanir, sem grunur er um og sem vart verður í kjölfar þess að lyf er notað í samræmi við skilmála markaðsleyfisins, sem og í kjölfar notkunar sem samræmist ekki markaðsleyfinu, þ.m.t. ofskömmtnun, rangnotkun, misnotkun og mistök við lyfjagjöf, og upplýsingar um aukaverkanir sem grunur er um og tengjast váhrifum í starfi. Aðildarríkin skulu tryggja gæði lyfjagátarkerfisins með því að fylgja eftir tilvikum um aukaverkanir sem grunur er um. Til að leysa af hendi þau verkefni skulu aðildarríkin koma á fót varanlegu lyfjagátarkerfi, eflðu með viðeigandi sérþekkingu, svo unnt sé að fullnægja þeim skyldum sem kveðið er á um í þessari tilskipun.
- 18) Í þágu aukinnar samræmingar gagna milli aðildarríkjanna skulu aðildarríki hafa heimild til að fela öðru aðildarríki tiltekin verkefni á sviði lyfjagátar.
- 19) Til að einfalda tilkynningar um aukaverkanir, sem grunur er um, skulu markaðsleyfishafar og aðildarríkin eingöngu tilkynna þessar aukaverkanir til gagnagrunns og gagnavinnslnets Evrópusambandsins á sviði lyfjagátar sem um getur í d-lið 1. mgr. 57. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 („Eudravigilance-gagnagrunnurinn“). Eudravigilance-gagnagrunnurinn skal vera í stakk búinn til að framsenda tafarlaust tilkynningar, sem berast frá markaðsleyfishöfum um aukaverkanir, sem grunur er um, til þeirra aðildarríkjanna þar sem aukaverkunin kom fram.
- 20) Aðildarríkin skulu stofna og viðhalda vefgáttum um lyf í því augnamiði að gera lyfjagátarferlin gagnsærri. Í sama tilgangi skulu markaðsleyfishafar gera lögbærum yfirvöldum viðvart áður en eða samtímis því sem þeir senda frá sér tilkynningar um öryggismál og lögbær yfirvöld skulu einnig gera hvert öðru viðvart um tilkynningar um öryggismál fyrir fram.
- 21) Í reglum Sambandsins varðandi lyfjagát skulu faglærðir heilbrigðisstarfsmenn eftir sem áður gegna veigamiklu hlutverki við eftirlit með öryggi lyfja og skal tekið tillit til þess í reglunum að sjúklingar eru einnig í góðri aðstöðu til að tilkynna um aukaverkanir sem grunur er um af völdum lyfja. Því er rétt að gera bæði faglærðum heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum auðveldara um vik að tilkynna um aukaverkanir, sem grunur er um af völdum lyfja, og hafa aðferðir við slíkar tilkynningar tiltækar fyrir þá.
- 22) Þar eð öll gögn um aukaverkanir, sem grunur er um, eru send til Eudravigilance-gagnagrunnsins er rétt að breyta gildissviði öryggisskýrsla sem eru uppfærðar reglulega svo að þær sýni fremur greiningu á sambandi áhættu og ávinnings af lyfi en að þær séu nákvæm skrá yfir tilkynningar um einstök tilfelli sem þegar hafa verið sendar til Eudravigilance-gagnagrunnsins.

- 23) Þær skyldur, sem eru lagðar á með öryggisskýrslum sem eru uppfærðar reglulega, skulu vera í réttu hlutfalli við áhættuna sem stafar af viðkomandi lyfjum. Vinnsla öryggisskýrslna, sem eru uppfærðar reglulega, skal því tengd áhættustjórnunarkerfinu fyrir lyf með nýlegt markaðsleyfi og ekki skal gera kröfu um venjubundna skýrslugjöf fyrir samheitalyf, fyrir lyf, sem innihalda virkt efni, sem sýnt hefur verið fram á að hefð er fyrir að nota til lækninga, fyrir smáskammtalyf eða fyrir skráð jurtafyrirlyf sem hefð er fyrir. Í þágu lýðheilsu skulu lögbær yfirvöld þó gera kröfu um öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, um slík lyf ef áhyggjur vakna í tengslum við lyfjagátarupplýsingar, eða vegna skorts á tiltækum öryggisupplýsingum þegar notkun virka efnisins, sem um er að ræða, einskorðast við lyf sem útheimta að öllu jöfnu ekki að um þau séu gerðar öryggisskýrslur sem eru uppfærðar reglulega.
- 24) Nauðsynlegt er að lögbær yfirvöld skiptist í auknum mæli á gögnum að því er varðar mat á öryggisskýrslum sem eru uppfærðar reglulega. Kveða skal á um að aðeins eitt mat fari fram á öryggisskýrslum, sem eru uppfærðar reglulega, um lyf með markaðsleyfi í fleiri en einu aðildarríki. Ennfremur skal fastsetja málsmeðferð til að ákvarða sömu skilatiðni og skiladagsetningar fyrir allar öryggisskýrslur sem eru uppfærðar reglulega og fjalla um lyf sem innihalda sama virka efnið eða sömu samsetningu virkra efna.
- 25) Þegar unnið er aðeins eitt mat á öryggisskýrslum, sem eru uppfærðar reglulega, skulu allar ráðstafanir í kjölfar þess, sem varða viðhald, breytingu, ógildingu eða afturköllun viðkomandi markaðsleyfa, samþykktar með málsmeðferð Sambandsins svo af hljótist samræmd niðurstaða.
- 26) Aðildarríkin skulu leggja tiltekin öryggismál, sem varða lyf, fyrir Lyfjastofnunina að eigin frumkvæði og þar með hrinda af stað mati á viðkomandi álitamáli í öllu Sambandinu. Því þykir rétt að setja reglur um málsmeðferð við áhættumatið, sem nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal vinna, og um síðari eftirfylgni, að því er varðar viðkomandi markaðsleyfi, með það fyrir augum að samræmdar ráðstafanir verði samþykktar í öllu Sambandinu.
- 27) Í tengslum við nánari útlistun og herðingu ákvæðanna, sem lúta að lyfjagátarstarfsemi í tilskipun 2001/83/EB,
- er einnig við hæfi að útlista nánar málsmeðferð við allt mat á vettvangi Sambandsins sem varðar öryggi lyfja og er unnið eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt fyrir lyfjunum. Í því augnamiði skal málsmeðferð við mat á vettvangi Sambandsins aðeins vera tvenns konar, þar af málsmeðferð sem gerir kleift að framkvæma snögg mat og sem ber að fylgja þegar talið er að brýnna aðgerða sé þörf. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal ávallt setja fram tilmæli sín þegar ástæðuna fyrir því að gripið er til aðgerða er að finna í lyfjagátarupplýsingum, hvort sem beitt er flýtimeðferð eða venjulegri málsmeðferð og hvort sem viðkomandi lyf hlaut markaðsleyfi með miðlægrri málsmeðferð eða málsmeðferð sem er ekki miðlæg. Rétt þykir að samræmingarhópurinn og mannalyfjanefndin fari eftir þessum tilmælum þegar þessir aðilar vinna mat sitt á málefnum sem um er að ræða.
- 28) Nauðsynlegt er að innleiða samræmdar, leiðbeinandi meginreglur og opinbert eftirlit varðandi öryggisrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis sem lögbær yfirvöld fara fram á og eru án inngríps, sem markaðsleyfishafi á frumkvæði að, hefur umsjón með og fjármagnar og sem fela í sér söfnun gagna frá sjúklingum og faglærðum heilbrigðisstarfsmönnum og falla þar af leiðandi utan gildissviðs tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/20/EB frá 4. apríl 2001 um samræmingu á lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum⁽¹⁾. Eftirlit með slíkum rannsóknum skal vera í höndum nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar. Eftirlit með rannsóknum, sem einungis eitt lögbært yfirvald hefur farið fram á eftir veitingu markaðsleyfis og verða aðeins gerðar í einu aðildarríki, skal vera í höndum lögbærs landsyfirlvals aðildarríkisins þar sem gera á rannsóknina. Einnig skal kveðið á um síðari eftirfylgni, ef við á, að því er varðar markaðsleyfin sem um er að ræða, með það fyrir augum að samræmdar ráðstafanir verði samþykktar í öllu Sambandinu.
- 29) Í því skyni að framfylgja ákvæðum varðandi lyfjagát skulu aðildarríkin sjá til þess að beitt sé viðurlögum gegn markaðsleyfishöfum, sem eru skilvirk, í réttu hlutfalli við brotið og letjandi, ef þeir fullnægja ekki skyldum sínum varðandi lyfjagát. Ef skilyrðin, sem kveðið er á um í markaðsleyfinu, eru ekki uppfyllt innan tilskilins tíma skulu lögbær landsyfirlvöld hafa heimild til að endurskoða markaðsleyfið.

(¹) Stjótið. EB L 121, 1.5.2001, bls. 34.

- 30) Til að unnt sé að vernda lýðheilsu skal fjármagna lyfjagátarstarfsemi lögbærra landsyfirvalda með fullnægjandi hætti. Tryggja skal að fullnægjandi fjármögnun fyrir lyfjagátarstarfsemi standi til boða með því að veita lögbærum landsyfirvöldum heimild til að taka gjald af markaðsleyfishöfum. Stjórnun þessara sjóða skal þó vera undir stöðugu eftirliti lögbærra landsyfirvalda til að óhæði sjóðanna sé tryggt þegar kemur að því að sinna áðurnefndri lyfjagátarstarfsemi.
- 31) Gera skal aðildarríkjum kleift að leyfa hlutaðeigandi aðilum að víkja við vissar kringumstæður frá tilteknum ákvæðum tilskipunar 2001/83/EB, sem varða kröfur um merkingu og pakkningar, til að geta brugðist við alvarlegum vandamálum, sem lúta að tiltækileika, vegna skorts eða hugsanlegs skorts á lyfjum með markaðsleyfi eða á lyfjum sem hafa verið sett á markað.
- 32) Þar eð aðildarríkin geta ekki fyllilega náð markmiði þessarar tilskipunar, þ.e. að auka öryggi lyfja, sem sett eru á markað í Sambandinu, með samræmdum hætti í öllum aðildarríkjunum, og því verður betur náð á vettvangi Evrópusambandsins, vegna umfangs ráðstafananna, er Sambandinu heimilt að samþykkja ráðstafanir í samræmi við dreifræðisregluna eins og kveðið er á um í 5. gr. sáttmálans um Evrópusambandið. Í samræmi við meðalhófsregluna, eins og hún er sett fram í þeirri grein, er ekki gengið lengra en nauðsyn krefur í þessari tilskipun til að ná þessu markmiði.
- 33) Þessi tilskipun gildir með fyrirvara um tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB frá 24. október 1995 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga og um fjálsa miðlun slíkra upplýsinga⁽¹⁾ og um reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 45/2001 frá 18. desember 2000 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga, sem stofnanir og aðilar Bandalagsins hafa unnið, og um fjálsa miðlun slíkra upplýsinga⁽²⁾. Til að unnt sé að greina, meta, skilja og fyrirbyggja aukaverkanir, auk þess að greina áhættu vegna lyfja og grípa til aðgerða til að draga úr henni og auka ávinning af lyfjum með það fyrir augum að standa vörð um lýðheilsu, skal vera unnt að vinna úr persónuupplýsingum innan Eudravigilance-kerfisins en virða jafnframt löggjöf Sambandsins um gagnavernd. Markmiðið að standa vörð um lýðheilsu telst vera mikilvægt hagsmunamál fyrir almenning og af þeim sökum er vinnsla persónuupplýsinga réttlæt看leg, svo framarlega sem persónugreinanlegar heilbrigðisupplýsingar eru eingöngu unnar þegar nauðsyn krefur og eingöngu þegar hlutaðeigandi aðilar meta þessa nauðsyn á hverju stigi lyfjagátarferlisins.
- 34) Ákvæði tilskipunar 2001/83/EB um eftirlit með lyfjum teljast til sértækra ákvæða í skilningi 2. mgr. 15. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 765/2008 frá 9. júlí 2008 um kröfur varðandi faggildingu og markaðseftirlit í tengslum við markaðssetningu á vörum⁽³⁾.
- 35) Lyfjagátarstarfsemin, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, útheimtir að sett verði samræmd skilyrði um inntak og viðhald grunnskjals lyfjagátarkerfisins og einnig lágmarkskröfur varðandi gæðakerfið fyrir lyfjagátarstarfsemi lögbærra landsyfirvalda og markaðsleyfishafa og varðandi notkun alþjóðlega viðurkennds íðorðaförða, sniða og staðla fyrir lyfjagátarstarfsemi sem og lágmarkskröfur varðandi vöktun gagna í Eudravigilance-gagnagrunninum, í þeim tilgangi að ákvarða hvort ný áhætta hafi skapast eða hvort áhætta hafi breyst. Einnig skal setja reglur um snið og inntak rafrænna sendinga aðildarríkja og markaðsleyfishafa um aukaverkanir, sem grunur er um, um snið og inntak rafrænna öryggisskýrsla, sem eru uppfærðar reglulega, og um áætlanir vegna áhættustjórnunar, auk reglna um snið rannsóknaráætlna, útdráttá og lokaskýrsla rannsókna á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis. Samkvæmt 291. gr. sáttmálans um starfshætti Evrópusambandsins skal með reglugerð, sem samþykkt er í samræmi við almenna lagasetningarmeðferð, setja reglur og almennar meginreglur fyrir fram um tilhögun eftirlits aðildarríkjanna með framkvæmdastjórninni þegar hún beitir framkvæmdavaldi sínu. Þar til þessi nýja reglugerð verður samþykkt gildir ákvörðun ráðsins 1999/468/EB frá 28. júní 1999 um reglur um meðferð framkvæmdavalds sem framkvæmdastjórninni er falið⁽⁴⁾ áfram, að undanskilinni reglunefndarmeðferðinni með grannskoðun sem gildir ekki.
- 36) Framkvæmdastjórninni skal veitt heimild til að samþykkja afleiddar gerðir, í samræmi við 290. gr. sáttmálans um starfshætti Evrópusambandsins, sem komi til viðbótar ákvæðum 21. gr. a og 22. gr. a í tilskipun 2001/83/EB. Framkvæmdastjórninni skal veitt heimild til að samþykkja viðbótarráðstafanir þar sem tilgreindar eru þar kringumstæður sem gætu kallað á verkunarrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis. Einkum er mikilvægt að framkvæmdastjórnin hafi viðeigandi samráð meðan á undirbúningsvinnu hennar stendur, þ.m.t. við sérfræðinga.
- 37) Í samræmi við 34. lið samstarfssamnings milli stofnana um betri lagasetningu⁽⁵⁾ eru aðildarríkin hvött til þess, bæði í eigin þágu og í þágu Sambandsins, að taka saman og birta sínar eigin töflur sem sýna, eftir því sem kostur er, samsvörun milli þessarar tilskipunar og lögleiðingar-ráðstafana þeirra.
- 38) Breyta ber tilskipun 2001/83/EB til samræmis við það.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 281, 23.11.1995, bls. 31.⁽²⁾ Stjtið. EB L 8, 12.1.2001, bls. 1.⁽³⁾ Stjtið. ES L 218, 13.8.2008, bls. 30.⁽⁴⁾ Stjtið. EB L 184, 17.7.1999, bls. 23.⁽⁵⁾ Stjtið. ES C 321, 31.12.2003, bls. 1.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA

1. gr.

Breytingar á tilskipun 2001/83/EB

Tilskipun 2001/83/EB er hér með breytt sem hér segir:

1. Eftirfarandi breyting er gerð á 1. gr.:

a) Í stað 11. liðar komi eftirfarandi:

„11. Aukaverkun: viðbrögð við lyfi sem eru skaðleg og ótilætluð.“,

b) ákvæði 14. liðar falli brott,

c) í stað 15. liðar komi eftirfarandi:

„15. Öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis: hver sú rannsókn sem tengist lyfi með markaðsleyfi og er gerð í þeim tilgangi að greina hættu, sem varðar öryggi, og lýsa eiginleikum hennar og umfangi, að staðfesta upplýsingar um öryggi viðkomandi lyfs eða að mæla skilvirkni ráðstafana sem gripið hefur verið til í tengslum við áhættustjórnun.“,

d) eftirfarandi liður bætist við:

„28b. Áhættustjórnunarkerfi: röð verkþátta og aðgerða á sviði lyfjagátar þar sem markmiðið er að skilgreina, lýsa, koma í veg fyrir eða draga úr áhættu í tengslum við tiltekið lyf, þ.m.t. að meta skilvirkni þessara verkþátta og aðgerða.“

28c. Áætlun um áhættustjórnun: nákvæm lýsing á áhættustjórnunarkerfinu.

28d. Lyfjagátarkerfi: kerfi sem markaðsleyfishafi og aðildarríki nota til að leysa af hendi verkefni og ábyrgðarstörf, sem eru tilgreind í IX. bálki, og sem er til þess gert að fylgjast með öryggi lyfja með markaðsleyfi og greina allar breytingar á sambandinu milli áhættu og ávinnings í þeirra tilviki.

28e. Grunnskjal lyfjagátarkerfis: nákvæm lýsing á lyfjagátarkerfinu, sem markaðsleyfishafinn notar, með tilliti til eins eða fleiri lyfja með markaðsleyfi.“

2. Ákvæðum 3. mgr. 8. gr. er breytt sem hér segir:

a) í stað ia-liðar komi eftirfarandi:

„ia) Samantekt um lyfjagátarkerfi umsækjandans þar sem eftirfarandi atriði skulu koma fram:

— sönnun þess að umsækjandinn hafi á sínum vegum einstakling með viðeigandi menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát,

— aðildarríkið þar sem menntaði og hæfi einstaklingurinn býr og sinnir störfum sínum,

— samskiptaupplýsingar um menntaða og hæfa einstaklinginn,

— yfirlýsing, undirrituð af umsækjandanum, um að umsækjandinn sé til þess bær að leysa af hendi þau verkefni og ábyrgðarstörf sem eru tilgreind í IX. bálki,

— tilvísun til þess staðar þar sem grunnskjal lyfjagátarkerfisins fyrir viðkomandi lyf er geymt.“,

b) eftirfarandi liður bætist við á eftir ia-lið:

„iaa) Áætlun um áhættustjórnun, þar sem lýst er áhættustjórnunarkerfinu sem umsækjandinn hyggst innleiða fyrir viðkomandi lyf, ásamt samantekt um hana.“,

c) í stað l-liðar komi eftirfarandi:

„l) Afrit af eftirfarandi gögnum:

— hvers konar leyfi, sem fengist hefur í öðru aðildarríki eða í þriðja landi, til að setja viðkomandi lyf á markað, samantekt á öryggisgögnum, þ.m.t. upplýsingar úr öryggisskýrslunum, sem eru uppfærðar reglulega, ef þær eru fyrir hendi, og tilkynningar um aukaverkanir, sem grunur er um, ásamt skrá yfir aðildarríki þar sem verið er að fjalla um leyfisumsókn sem lögð er fram í samræmi við þessa tilskipun,

— samantekt á eiginleikum lyfsins, sem umsækjandi leggur til í samræmi við 11. gr. eða lögbær yfirlýsing aðildarríkisins samþykkja í samræmi við 21. gr., og fylgiseðill sem gerð er tillaga að í samræmi við 59. gr. eða sem lögbær yfirlýsing aðildarríkisins samþykkja í samræmi við 61. gr.,

— nánari upplýsingar um ákvarðanir um leyfis-synjun, hvort sem það er í Sambandinu eða þriðja landi, og ástæðurnar fyrir slíkri ákvörðun.“,

d) n-liður falli brott,

e) eftirfarandi undirgreinar bætist við á eftir annari undirgrein:

„Áhættustjórnunarkerfið, sem um getur í iaa-lið í fyrstu undirgrein, skal samsvara bæði greindri áhættu og hugsanlegri áhættu af lyfinu ásamt þörfinni fyrir gögn um öryggi lyfsins eftir veitingu markaðsleyfis fyrir því.“

Uppfæra skal upplýsingarnar sem um getur í fyrstu undirgrein ef og þegar það á við.“

3. Eftirfarandi undirgreinar bætast við 11. gr.:

„Ef um er að ræða lyf sem eru tilgreind í skránni sem um getur í 23. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 skal samantektin á eiginleikum lyfsins innihalda eftirfarandi yfirlýsingu: „Þetta lyf er undir viðbótareftirliti“. Á undan

Þessari yfirlýsingu skal koma svarta táknið, sem um getur í 23. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, og á eftir henni skal koma viðeigandi, stöðluð setning til skýringar.

Staðlaður texti skal fylgja öllum lyfjum þar sem sérstaklega er mælt til þess við faglærða heilbrigðisstarfsmenn að þeir tilkynni um hvers kyns aukaverkanir, sem grunur er um, í samræmi við fyrirkomulagið í viðkomandi landi á tilkynningum beint til yfirvalda sem um getur í 1. mgr. 107. gr. a. Mismunandi aðferðir til að leggja fram tilkynningar, þ.m.t. rafrænar tilkynningar, skulu standa til boða í samræmi við aðra undirgrein 1. mgr. 107. gr. a.“

4. Í stað 1. mgr. 16. gr. g komi eftirfarandi:

„1. Ákvæði 3. gr. (1. og 2. mgr.), 4. gr. (4. mgr.), 6. gr. (1. mgr.), 12. gr., 17. gr. (1. mgr.), 19., 20., 23., 24. og 25. gr., 40.–52. gr., 70.–85. gr. 101.–108. gr. b, 111. gr. (1. og 3. mgr.), 112., 116., 117., 118., 122., 123. og 125. gr., 126. gr. (annarrar málsgreinar) og 127. gr. þessarar tilskipunar, sem og tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2003/94/EB frá 8. október 2003 þar sem mælt er fyrir um meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti að því er varðar lyf og prófunarlyf sem ætluð eru mönnum (*), skulu gilda á hliðstæðan hátt um skráningu lyfja, sem hefð er fyrir, sem er samþykkt samkvæmt þessum kafla.

(*) Stjtið. ESB L 262, 14.10.2003, bls. 22.“

5. Eftirfarandi breyting er gerð á 17. gr.:

a) Í annarri undirgrein 1. mgr. komi orðin „28. gr.“ í stað „27. gr.“,

b) í 2. mgr. komi orðin „28. gr.“ í stað „27. gr.“,

6. í 18. gr. komi orðin „28. gr.“ í stað „27. gr.“,

7. í stað 3. og 4. mgr. 21. gr. komi eftirfarandi:

„3. Lögbær landsyfirvöld skulu án tafar gera markaðsleyfið aðgengilegt öllum ásamt fylgiseðlinum, samantektinni á eiginleikum lyfsins og öllum skilyrðum, sem sett eru í samræmi við 21. gr. a, 22. gr. og 22. gr. a, og eindögum til að uppfylla þessi skilyrði fyrir hvert lyf sem þau hafa veitt leyfi fyrir.

4. Lögbær landsyfirvöld skulu semja matsskýrslu og gefa umsögn um málskjölin að því er varðar niðurstöður

úr lyfjagerðarfræðilegum og forklíniskum prófunum og klíniskum prófunum, áhættustjórnunarkerfið og lyfjagátarkerfið fyrir viðkomandi lyf. Matsskýrsluna skal ávallt uppfæra um leið og nýjar upplýsingar liggja fyrir sem hafa þýðingu fyrir mat á gæðum, öryggi eða verkun viðkomandi lyfs.

Lögbær landsyfirvöld skulu tafarlaust gera matsskýrsluna aðgengilega öllum, svo og rökstuðning fyrir álitinu sínu, eftir að hvers kyns upplýsingar, sem viðskiptaleynd hvílir á, hafa verið fjarlægðar. Rökstuðningurinn skal lagður fram fyrir hverja ábendingu sem sótt er um leyfi fyrir.

Opinbera matsskýrslan skal innihalda samantekt sem er rituð á þann hátt að almenningur geti skilið hana. Samantektin skal m.a. innihalda lið sem tengist skilyrðum fyrir notkun lyfsins.“

8. Eftirfarandi grein er felld inn:

„12. gr. a

Til viðbótar við ákvæðin, sem mælt er fyrir um í 19. gr., er heimilt að veita markaðsleyfi fyrir lyfi svo fremi að eitt eða fleiri af eftirtöldum skilyrðum séu uppfyllt:

a) að tiltekna ráðstafanir séu gerðar til að tryggja örugga notkun lyfsins sem til stendur að taka inn í áhættustjórnunarkerfið,

b) að gerðar séu öryggisrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis,

c) að skyldur, sem eru strangari en þær sem um getur í IX. bálki og varða skráningu og tilkynningu aukaverkana, sem grunur er um, séu uppfylltar,

d) að öll önnur skilyrði eða takmarkanir, sem varða örugga og árangursríka notkun lyfsins, séu virt,

e) að fullnægjandi lyfjagátarkerfi sé fyrir hendi,

f) að gerðar séu verkunarrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis ef greinst hafa þættir í verkun lyfsins sem eru áhyggjuefni og sem ekki er hægt að komast fyrir fyrir en eftir að viðkomandi lyf hefur verið sett á markað. Skyldan til að framkvæma slíkar rannsóknir skal vera með stoð í afleiddum gerðum sem samþykktar hafa verið skv. 22. gr. b, að teknu tilliti til þeirra vísindalegu leiðbeininga sem um getur í 108. gr. a.

Í markaðsleyfinu skal mælt fyrir um eindaga til að uppfylla þessi skilyrði ef nauðsyn krefur.“

9. Í stað 22. gr. komi eftirfarandi:

„22. gr.

Í undantekningartilvikum og að höfðu samráði við umsækjandann er heimilt að veita markaðsleyfið með vissum skilyrðum, einkum um öryggi lyfsins og þá skyldu að tilkynna lögbærum landsyfirvöldum um öll atvik, sem tengjast notkun þess, og þær aðgerðir sem gripið skal til.

Einungis má veita markaðsleyfið ef umsækjandinn getur sýnt fram á, með hlutlægum og sannanlegum rökum og á grundvelli einnar af ástæðunum, sem settar eru fram í I. viðauka, að honum er ókleift að leggja fram tæmandi upplýsingar um verkun og öryggi lyfsins við venjuleg notkunarskilyrði.

Hvort leyfið helst í gildi er háð árlegu endurmati á þessum skilyrðum.“

10. Eftirfarandi greinar bætast við:

„22. gr. a

1. Eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt getur lögbært landsyfirvald skyldað markaðsleyfishafann:

a) til að framkvæma öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis ef uppi eru áhyggjur af að áhætta stafi af lyfi með markaðsleyfi. Ef fleiri en eitt lyf valda þessum sömu áhyggjum skal lögbæra landsyfirvaldið, að höfðu samráði við nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar, hvetja hlutaðeigandi markaðsleyfishafa til að láta fara fram sameiginlega öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis,

b) til að gera rannsókn á verkun lyfs eftir veitingu markaðsleyfis ef skilningur á sjúkdómnum eða klínísk aðferðafræði benda til þess að umtalsverð endurskoðun þurfi að fara fram á öllu fyrra mati á verkun. Skyldan til að framkvæma rannsókn á verkun lyfs eftir veitingu markaðsleyfis skal vera með stoð í afleiddum gerðum sem samþykktar hafa verið skv. 22. gr. b, að teknu tilliti til þeirra vísindalegu leiðbeininga sem um getur í 108. gr. a.

Með álagningu slíkrar skyldu skal fylgja viðeigandi, skriflegur rökstuðningur og í honum skal einnig tilgreina markmið og tímamörk að því er varðar framlagningu og framkvæmd rannsóknarinnar.

2. Lögbæra landsyfirvaldið skal veita markaðsleyfishafanum færi á að bregðast við álagningu áður nefndrar skyldu með því að leggja fram skrifleg andmæli, innan

tímamarka sem yfirvaldið tilgreinir, ef markaðsleyfishafinn fer þess á leit innan 30 daga frá því að honum berst skrifleg tilkynning um skylduna.

3. Lögbæra landsyfirvaldið skal aflétta skyldunni eða staðfesta hana á grundvelli skriflegu andmælanna sem markaðsleyfishafinn lagði fram. Staðfesti lögbæra landsyfirvaldið skylduna skal breyta markaðsleyfinu svo að skyldan verði gerð að skilyrði í markaðsleyfinu og uppfæra skal áhættustjórnunarkerfið til samræmis við þetta.

22. gr. b

1. Til að hægt sé að ákvarða við hvaða kringumstæður getur verið þörf á verkunarrannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis skv. 21. gr. a og 22. gr. a þessarar tilskipunar er framkvæmdastjórninni heimilt að samþykkja, með afleiddum gerðum í samræmi við 121. gr. a og með fyrirvara um 121. gr. b og 121. gr. c, ráðstafanir sem koma til viðbótar ákvæðum 21. gr. a og 22. gr. a.

2. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja afleiddar gerðir í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar.

22. gr. c

1. Markaðsleyfishafinn skal fella öll skilyrði, sem um getur í 21. gr. a, 22. gr. eða 22. gr. a, inn í áhættustjórnunarkerfi sitt.

2. Aðildarríkin skulu gera Lyfjastofnuninni viðvart um markaðsleyfi sem þau hafa veitt með skilyrðum skv. 21. gr. a, 22. gr. eða 22. gr. a.“

11. Í stað 23. gr. komi eftirfarandi:

„23. gr.

1. Þegar markaðsleyfi hefur verið veitt skal viðkomandi markaðsleyfishafi taka mið af framförum á sviði tækni og vísinda, að því er varðar framleiðslu- og eftirlitsaðferðirnar, sem kveðið er á um í d- og h-liðum 3. mgr. 8. gr., og gera allar þær breytingar sem þörf er á til að hægt sé að framleiða viðkomandi lyf og hafa eftirlit með því með viðurkenndum vísindaaðferðum.

Samþykki lögbærra yfirvalda í hlutaðeigandi aðildarríki þarf fyrir þessum breytingum.

2. Markaðsleyfishafi skal þegar í stað veita lögbærum landsyfirvöldum allar nýjar upplýsingar sem kunna að leiða til breytinga á þeim atriðum eða skjölum sem um getur í 8. gr. (3. mgr.), 10. gr., 10. gr. a, 10. gr. b og 11. gr. eða í 32. gr. (5. mgr.) eða í I. viðauka.

Einkum skal markaðsleyfishafinn tilkynna lögbærum landsyfírvöldum þegar í stað um hvers kyns bönn eða takmarkanir af hálfu lögbærra yfirvalda í löndum, þar sem lyfið er sett á markað, og um áðrar, nýjar upplýsingar sem gætu haft áhrif á mat á ávinningi og áhættu af viðkomandi lyfi. Í þessum upplýsingum skulu bæði vera jákvæðar og neikvæðar niðurstöður úr klínískum rannsóknum eða öðrum rannsóknum fyrir allar ábendingar og þýði, hvort sem þau eru innifalin í markaðsleyfinu eða ekki, auk gagna um notkun lyfsins í þeim tilvikum þegar slík notkun samræmist ekki skilmálum markaðsleyfisins.

3. Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að lyfjaupplýsingar séu uppfærðar reglulega í samræmi við fyrirliggjandi vísindabekkingu, þ.m.t. niðurstöður matsins og tilmæli sem hafa verið birt opinberlega á evrópsku vefgáttinni fyrir lyf sem var stofnuð í samræmi við 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

4. Lögbært landsyfírvald getur hvenær sem er beðið markaðsleyfishafa um að afhenda gögn, sem sýna fram á að sambandið milli áhættu og ávinnings sé enn hagstætt, til þess að stöðugt sé unnt að meta þetta samband. Markaðsleyfishafinn skal umsvifalaust og að fullu verða við slíkum beiðnum.

Lögbært landsyfírvald getur hvenær sem er beðið markaðsleyfishafa um að leggja fram afrit af grunnskjali lyfjagátarkerfisins. Markaðsleyfishafinn skal leggja fram afritið eigi síðar en sjö dögum eftir viðtöku beiðinnar.“

12. Eftirfarandi breyting er gerð á 24. gr.:

a) eftirfarandi komi í stað annarrar undirgreinar 2. gr.:

„Með tilliti til þessa skal handhafi markaðsleyfisins leggja fyrir lögbæra landsyfírvaldið samsteypta útgáfu málsskjalanna sem varða gæði, öryggi og verkun, þ.m.t. mat á gögnum sem er að finna í tilkynningum um aukaverkanir, sem grunur er um, og í öryggis-skýrslum, sem eru uppfærðar reglulega og lagðar fram í samræmi við ákvæði IX. bálks, auk upplýsinga um allar breytingar sem gerðar hafa verið frá því að markaðsleyfið var veitt, a.m.k. níu mánuðum áður en markaðsleyfið fellur úr gildi skv. 1. mgr.“

b) í stað 3. mgr. komi eftirfarandi:

„3. Þegar markaðsleyfið hefur verið endurnýjað skal það gilda í ótakmarkaðan tíma nema lögbært landsyfírvald ákveði að endurnýja það einu sinni enn

til fimm ára, í samræmi við 2. mgr., með gildum rökum sem varða lyfjagát, þ.m.t. þeim rökum að ekki hafi nægilega margir sjúklingar notað viðkomandi lyf.“

13. Fyrirsögnin „4. kafli Málsmeðferð um gagnkvæma viðurkenningu og sjálfstæð málsmeðferð“ falli brott.

14. Eftirfarandi breyting er gerð á 27. gr.:

a) í stað 1. og 2. mgr. komi eftirfarandi:

„1. Koma skal á fót samræmingarhópi sem skal sinna eftirfarandi verkefnum:

a) fjalla um hvers kyns álitamál, sem varða markaðsleyfi lyfs í tveimur eða fleiri aðildarríkjum, í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 4. kafla,

b) fjalla um álitamál, sem varða lyfjagát á lyfjum, sem aðildarríkin hafa veitt markaðsleyfi fyrir, í samræmi við ákvæði 107. gr. c, 107. gr. e, 107. gr. g, 107. gr. k og 107. gr. q,

c) fjalla um álitamál, sem varða breytingar á markaðsleyfum sem aðildarríkin hafa veitt, í samræmi við 1. mgr. 35. gr.

Lyfjastofnunin skal annast skrifstofuhald fyrir samræmingarhópin.

Til þess að geta leyst af hendi störf sín á sviði lyfjagátar, þ.m.t. að samþykkja áhættustjórnarkerfi og hafa eftirlit með skilvirkni þeirra, skal samræmingarhópurinn reiða sig á vísindalegt mat og tilmæli nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar sem kveðið er á um í aa-lið 1. mgr. 56. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

2. Í samræmingarhópnum skal vera einn fulltrúi frá hverju aðildarríki og skal tilnefning hans vera til þriggja ára og unnt að framlengja hana um önnur þrjú ár. Aðildarríkjum er heimilt að tilnefna varafulltrúa til þriggja ára í senn og framlengja tilnefninguna um önnur þrjú ár. Fulltrúum í samræmingarhópnum er heimilt að hafa sérfræðinga í fylgd með sér.

Til þess að geta leyst af hendi verkefni sín skulu fulltrúar í samræmingarhópnum og sérfræðingar reiða sig á þau vísinda- og stjórnvaldsúræði sem lögbærum landsyfírvöldum standa til boða. Hvert lögbært landsyfírvald skal hafa eftirlit með faglegum gæðum matsgerða og stuðla að starfsemi tilnefndra fulltrúa samræmingarhópsins og sérfræðinga.

Ákvæði 63. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 gilda um samræmingarhópin að því er varðar gagnsæi og óhæði fulltrúa hans.“

b) eftirfarandi málsgreinar bætist við:

„4. Framkvæmdastjóra Lyfjastofnunarinnar eða fulltrúa hans og fulltrúum framkvæmdastjórnarinnar skal vera heimilt að sitja alla fundi samræmingarhópsins.

5. Fulltrúar samræmingarhópsins skulu sjá til þess að það sé viðeigandi samræming á milli verkefna þess hóps og vinnu lögbærra landsyfirvalda, þ.m.t. ráðgjafarstofnanir sem fjalla um markaðsleyfi.

6. Ef ekki er kveðið á um annað í þessari reglugerð skulu aðildarríki, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, reyna af fremsta megni að taka samhljóða afstöðu til þeirra aðgerða sem gripið skal til. Ef ekki er unnt að taka samhljóða afstöðu gildir afstaða meirihluta aðildarríkjanna sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum.

7. Þeir sem sæti eiga í samræmingarhópnum skulu, jafnvel þótt skyldum þeirra sé lokið, ekki láta af hendi upplýsingar sem þagnarskylda gildir um.“

15. Eftirfarandi fyrir sögn bætist við á eftir 27. gr.:

„4. KAFLI

Málsmeðferð um gagnkvæma viðurkenningu og sjálfstæð málsmeðferð“.

16. Ákvæðum 1. mgr. 31. gr. er breytt sem hér segir:

a) í stað fyrstu undirgreinar komi eftirfarandi:

„Aðildarríkin, framkvæmdastjórnin, umsækjandi eða handhafi markaðsleyfis geta, í sérstökum tilvikum þar sem Sambandið hefur hagsmuna að gæta, vísað málinu til nefndarinnar til umfjöllunar, samkvæmt þeirri málsmeðferð sem mælt er fyrir um í 32., 33. og 34. gr., áður en tekin er ákvörðun um umsókn um markaðsleyfi, tímabundna niðurfellingu markaðsleyfis eða afturköllun markaðsleyfis eða aðrar þær breytingar á markaðsleyfi sem nauðsynlegar kunna að virðast.“

b) eftirfarandi undirgreinar bætist aftan við fyrstu undirgrein:

„Í þeim tilvikum þegar málskot leiðir af mati á gögnum sem varða lyfjagát á lyfi með markaðsleyfi skal vísa málinu til nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar og skal þá heimilt að beita 2. mgr. 107. gr. j. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal gefa út tilmæli samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 32. gr. Lokatilmælin skulu send til manna-lyfjanefndar eða til samræmingarhópsins, eftir því sem við á, og málsmeðferðin sem mælt er fyrir um í 107. gr. k gildir.

Sé hins vegar talið að brýnna aðgerða sé þörf gildir málsmeðferðin sem mælt er fyrir um í 107. gr. i til 107. gr. k.“

17. 36. gr. falli brott.

18. Eftirfarandi breyting er gerð á 59. gr.:

a) eftirfarandi breytingar eru gerðar á 1. mgr.:

i. Í stað e-liðar komi eftirfarandi:

„e) lýsing á aukaverkunum, sem geta komið fram við venjulega notkun lyfsins, og, ef þurfa þykir, ráðstafanir sem grípa skal til.“,

ii. eftirfarandi undirgreinar bætist við:

„Eftirfarandi viðbótaryfirlýsing, „Þetta lyf er undir viðbótarefirliti“, skal fylgja með lyfjum sem eru tilgreind í skránni sem um getur í 23. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004. Á undan þessari yfirlýsingu skal koma svarta táknið, sem um getur í 23. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, og á eftir henni skal koma viðeigandi, stöðluð setning til skýringar.

Staðlaður texti skal fylgja öllum lyfjum, þar sem sérstaklega er mælt til þess við sjúklinga að þeir tilkynni allar aukaverkanir, sem grunur er um, til læknis síns, til lyfjafraðinga, til faglærðra heilbrigðisstarfsmanna eða samkvæmt fyrirkomulaginu í viðkomandi landi á tilkynningum beint til yfirvalda, sem um getur í 1. mgr. 107. gr. a, og skal í textanum tilgreina mismunandi leiðir við tilkynningar, sem standa til boða (rafræn tilkynning, tilkynning sem sendist á pósthfang og/eða tilkynning eftir öðrum leiðum), í samræmi við aðra undirgrein 1. mgr. 107. gr. a.“

b) eftirfarandi málsgrein bætist við:

„4. Eigi síðar en 1. janúar 2013 skal framkvæmdastjórnin leggja fyrir Evrópuþingið og ráðið matskýrslu um þá annmarka, sem nú eru á samantektum um eiginleika lyfja og fylgiseðlum, og hvernig megi bæta úr þeim í því skyni að mæta betur þörfum sjúklinga og faglærðra heilbrigðisstarfsmanna. Ef við á skal framkvæmdastjórnin, á grundvelli skýrslunnar og að höfðu samráði við viðeigandi hagsmunaaðila, leggja fram tillögur sem er ætlað að bæta læsileika, hönnun og inntak þessara skjala.“

19. Í stað 3. mgr. 63. gr. komi eftirfarandi:

„3. Lögbær yfirvöld geta, með fyrirvara um ráðstafanir sem þau telja nauðsynlegar til að vernda heilbrigði manna, veitt undanþágu frá þeirri skyldu að láta tilteknar upplýsingar koma fram á merkimiða og í fylgiseðli þegar um er að ræða lyf sem ekki eru ætluð til afhendingar beint til sjúklinga, eða ef fyrir hendi er alvarlegur skortur á lyfinu. Einnig geta þau veitt undanþágu, að einhverju eða öllu leyti, frá þeirri skyldu að merkimiðinn og fylgiseðillinn skuli vera á opinberu tungumáli eða tungumálum aðildarríkisins þar sem lyfið er sett á markað.“

20. Í stað IX. bálks komi eftirfarandi:

„IX. bálkur

LYFJAGÁT

1. KAFLI

Almenn ákvæði

101. gr.

1. Aðildarríkin skulu reka lyfjagátarkerfi í því skyni að leysa af hendi verkefni sín á sviði lyfjagátar og taka þátt í lyfjagátarstarfsemi Sambandsins.

Nota skal lyfjagátarkerfið til að safna upplýsingum um áhættu sem lyf geta skapað fyrir heilbrigði sjúklinga eða lýðheilsu. Þessar upplýsingar skulu einkum snúa að aukaverkunum hjá mönnum, sem til eru komnar vegna notkunar lyfs sem samræmist skilmálum markaðsleyfisins, svo og notkunar sem samræmist ekki skilmálum markaðsleyfisins, og að aukaverkunum sem tengjast váhrifum í starfi.

2. Aðildarríki skulu nota lyfjagátarkerfið, sem um getur í 1. mgr., til að meta allar upplýsingar með vísindalegum aðferðum, skoða möguleika á að lágmarka og fyrirbyggja áhættu og grípa til stjórnsýsluáðgerða, að því er varðar

markaðsleyfið, ef nauðsyn krefur. Þau skulu gera reglulega úttekt á lyfjagátarkerfi sínu og tilkynna framkvæmdastjórninni um niðurstöðurnar eigi síðar en 21. september 2013 og síðan á tveggja ára fresti upp frá því.

3. Hvert aðildarríki skal útnefna lögbært yfirvald til að sinna verkefnum á sviði lyfjagátar.

4. Framkvæmdastjórnin getur farið þess á leit við aðildarríkin að þau taki þátt, undir samræmingarstjórn Lyfjastofnunarinnar, í alþjóðlegri samhæfingu og stöðlun tæknilegra ráðstafana í tengslum við lyfjagát.

102. gr.

Aðildarríkin skulu:

a) gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að hvetja sjúklinga og lækna, lyfjafræðinga og aðra faglærða heilbrigðisstarfsmenn til að skýra lögbærum landsyfirvöldum frá aukaverkunum sem grunur er um; að þeim verkefnum geta samtök, sem tala máli neytenda, sjúklinga og faglærðra heilbrigðisstarfsmanna, haft aðkomu eftir því sem við á,

b) auðvelda sjúklingum að senda inn tilkynningar með því að bjóða upp á önnur snið fyrir tilkynningar til viðbótar við þau snið sem eru á Netinu,

c) gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að afla nákvæmra og sannprófanlegra gagna fyrir vísindalegt mat á tilkynningum um aukaverkanir sem grunur er um,

d) sjá til þess að almenningi séu tímanlega veittar mikilvægar upplýsingar um áhyggjuefni, sem hafa komið í ljós við lyfjagát og tengjast notkun tiltekins lyfs, með því að birta upplýsingarnar á vefgáttinni og með öðrum aðferðum við að gera upplýsingar aðgengilegar almenningi, eftir því sem nauðsyn krefur,

e) sjá til þess, með aðferðunum sem þau beita við að afla upplýsinga og, gerist þess þörf, með því að fylgja eftir tilkynningum um aukaverkanir, sem grunur er um, að allar viðeigandi ráðstafanir séu gerðar til að auðkenna með skýrum hætti öll líffræðileg lyf sem er ávísad eða eru afhent eða seld á yfirráðasvæði þeirra og hafa orðið tilefni tilkynningar um aukaverkun sem grunur er um, að teknu tilhlýðilegu tilliti til heitis viðkomandi lyfs, í samræmi við 20. mgr. 1. gr., auk númera framleiðslulotu þess,

f) gera nauðsynlegar ráðstafanir til þess að tryggja að markaðsleyfishafi, sem lætur hjá líða að rækja þær skyldur sem mælt er fyrir um í þessum bálki, sæti viðurlögum sem eru í senn skilvirk, í réttu hlutfalli við brotið og letjandi.

Að því er varðar a- og e-lið fyrstu málsgreinar er aðildarríkjum heimilt að leggja læknum, lyfjafræðingum og öðrum faglærðum heilbrigðisstarfsmönnum sértækar skyldur á herðar.

103. gr.

Aðildarríki er heimilt að fela öðru aðildarríki verkefni sem því sjálfu er falið samkvæmt þessum bálki, svo fremi að skriflegt samþykki þess aðildarríkis liggja fyrir. Hvert aðildarríki má ekki vera í forsvari fyrir fleiri en eitt annað aðildarríki.

Aðildarríki, sem felur öðru aðildarríki verkefni, skal tilkynna framkvæmdastjórninni, Lyfjastofnuninni og öllum hinum aðildarríkjunum um það skriflega. Aðildarríki, sem felur öðru aðildarríki verkefni, og Lyfjastofnunin skulu birta þessar upplýsingar.

104. gr.

1. Markaðsleyfishafinn skal reka lyfjagátarkerfi, sem er sambærilegt við lyfjagátarkerfi viðkomandi aðildarríkis, sem kveðið er á um í 1. mgr. 101. gr., í þeim tilgangi að leysa af hendi verkefni sín á sviði lyfjagátar.

2. Markaðsleyfishafinn skal nota lyfjagátarkerfið, sem um getur í 1. mgr., til að meta allar upplýsingar með vísindalegum aðferðum, skoða möguleika á að lágmarka og fyrirbyggja áhættu og grípa til viðeigandi ráðstafana, eftir því sem nauðsyn krefur.

Markaðsleyfishafinn skal gera reglulega úttekt á lyfjagátarkerfi sínu. Hann skal setja athugasemd um helstu niðurstöður úttektarinnar í grunnskjal lyfjagátarkerfisins og gefi niðurstöður úttektarinnar tilefni til þess skal hann sjá til þess að viðeigandi áætlun um aðgerðir til úrbóta sé undirbúin og henni hrint í framkvæmd. Þegar viðkomandi aðgerðir til úrbóta eru að fullu komnar til framkvæmda er heimilt að fjarlægja athugasemdir.

3. Þar sem eftirtalin atriði eru hluti af lyfjagátarkerfinu skal markaðsleyfishafinn:

- a) ávallt hafa í þjónustu sinni einstakling með viðeigandi menntun og hæfi til að annast lyfjagát.
- b) viðhalda grunnskjali lyfjagátarkerfisins og gera það aðgengilegt samkvæmt beiðni,
- c) reka áhættustjórnunarkerfi fyrir hvert lyf,
- d) fylgjast með afleiðingum af ráðstöfunum til að lágmarka áhættu sem eru hluti af áætluninni um áhættustjórnun eða sem mælt er fyrir um sem skilyrði í markaðsleyfinu skv. 21. gr. a, 22. gr. eða 22. gr. a,
- e) uppfæra áhættustjórnunarkerfið og fylgjast með lyfjagátarupplýsingum í því skyni að ákvarða hvort ný áhætta hafi skapast eða hvort áhætta hafi breyst, eða hvort breytingar hafi orðið á sambandinu milli ávinnings og áhættu af lyfjum.

Hæfi einstaklingurinn, sem um getur í a-lið fyrstu undirgreinar, skal búa og starfa í Sambandinu og hann skal bera ábyrgð á að lyfjagátarkerfinu sé komið á fót og haldið við. Markaðsleyfishafinn skal tilkynna nafn menntaða og hæfa einstaklingsins og samskiptaupplýsingar um hann til lögbæra yfirvaldsins og Lyfjastofnunarinnar.

4. Þrátt fyrir ákvæði 3. mgr. geta lögbær landsyfírvöld farið þess á leit að útnefndur verði tengiliður fyrir lyfjagátartengd málefni á landsvísu sem gefur skýrslu til menntaða og hæfa einstaklingsins sem ber ábyrgð á lyfjagátarstarfsemi.

104. gr. a

1. Með fyrirvara um ákvæði 2., 3. og 4. mgr. þessarar greinar skulu handhafar markaðsleyfa, sem veitt eru fyrir 21. júlí 2012, ekki vera skuldbundnir til að reka áhættustjórnunarkerfi fyrir hvert og eitt lyf þrátt fyrir ákvæði c-liðar 3. mgr. 104. gr.

2. Lögbært landsyfírvöld getur lagt á markaðsleyfishafa þá skyldu að reka áhættustjórnunarkerfi, eins og um getur í c-lið 3. mgr. 104. gr., ef uppi eru áhyggjur af áhættu sem kann að hafa áhrif á samband áhættu og ávinnings af tilteknu lyfi með markaðsleyfi. Í því sambandi skal lögbæra landsyfírvaldið einnig skuldbinda markaðsleyfishafann til að leggja fram ítarlega lýsingu á áhættustjórnunarkerfinu sem hann hyggst innleiða fyrir viðkomandi lyf.

Með álagningu slíkrar skyldu skal fylgja viðeigandi, skriflegur rökstuðningur og í honum skal tilgreina frestinn til að leggja fram ítarlega lýsingu á áhættustjórnunarkerfinu.

3. Lögbæra landsyfírvaldið skal veita markaðsleyfishafanum færi á að bregðast við álagningu áður nefndrar skyldu með því að leggja fram skrifleg andmæli, innan tímamarka sem yfirvaldið tilgreinir, ef markaðsleyfishafinn fer þess á leit innan 30 daga frá því að honum berst skrifleg tilkynning um skylduna.

4. Lögbæra landsyfírvaldið skal aflétta skyldunni eða staðfesta hana á grundvelli skriflegra andmællanna sem markaðsleyfishafinn lagði fram. Staðfesti lögbæra landsyfírvaldið skylduna skal markaðsleyfinu breytt til samræmis við það svo að þær ráðstafanir, sem grípa skal til innan ramma áhættustjórnunarkerfisins, verði gerðar að skilyrðum í markaðsleyfinu sem um getur í a-lið 21. gr. a.

105. gr.

Stjórnun sjóða, sem nýta á til starfsemi í tengslum við lyfjagát, og rekstur samskiptaneta og markaðsefirlit skal vera undir stöðugu eftirliti lögbærra landsyfírvalda til að óhæði sjóðanna sé tryggt þegar kemur að því að sinna áðurnefndri lyfjagátarstarfsemi.

Fyrsta málsgrein skal ekki koma í veg fyrir að lögbær landsyfírvöld geti tekið gjald af markaðsleyfishöfum fyrir að sinna þessari starfsemi, með því skilyrði að óhæði lögbærra landsyfírvalda, þegar kemur að því að sinna þessari lyfjagátarstarfsemi, sé vandlega tryggt.

*2. KAFLI***Gagnsæi og upplýsingaskipti***106. gr.*

Hvert aðildarríki skal stofna og viðhalda landsbundinni lyfjavefgátt sem skal vera tengd evrópsku lyfjavefgáttinni sem var stofnuð í samræmi við 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004. Aðildarríkin skulu gera a.m.k. eftirfarandi gögn aðgengileg öllum á landsbundnu lyfjavefgáttinni:

- a) opinberar matsskýrslur ásamt samantekt á efni þeirra,
- b) samantektir á eiginleikum lyfja og fylgiseðlum lyfja,
- c) samantektir á áætlunum um áhættustjórnun fyrir lyf sem hljóta markaðsleyfi í samræmi við þessa tilskipun,
- d) skrána yfir lyf sem um getur í 23. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004,
- e) upplýsingar um mismunandi leiðir fyrir faglærða heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga til að tilkynna aukaverkanir lyfja, sem grunur er um, til lögbærra landsyfírvalda, þ.m.t. sérhönnuð eyðublöð á vefnum sem um getur í 25. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

106. gr. a

1. Jafnskjótt og markaðsleyfishafi hyggst senda frá sér opinbera tilkynningu varðandi áhyggjuefni sem hafa komið í ljós við lyfjagát í tengslum við notkun lyfs, og í öllu tilvikum á sama tíma og opinbera tilkynningin er birt eða fyrr, er honum skylt að gera lögbærum landsyfírvöldum, Lyfjastofnuninni og framkvæmdastjórninni viðvart.

Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að upplýsingar fyrir almenning séu settar fram á hlutlægan hátt og að þær séu ekki villandi.

2. Aðildarríkin, Lyfjastofnunin og framkvæmdastjórnin skulu gera hver öðrum viðvart eigi síðar en 24 klukkustundum áður en gefin er út opinber tilkynning um áhyggjuefni sem hafa komið í ljós við lyfjagát nema brýnt sé að birta strax opinbera tilkynningu í því skyni að vernda lýðheilsu.

3. Þegar um er að ræða virk efni í lyfjum sem hlotið hafa markaðsleyfi í fleiri en einu aðildarríki er það Lyfjastofnunin sem ber ábyrgð á samræmingu tilkynninga um öryggismál milli lögbærra landsyfírvalda og skal hún leggja fram tímaáætlanir fyrir opinbera birtingu upplýsinganna.

Aðildarríkin skulu kappkosta, undir samræmingarstjórn Lyfjastofnunarinnar, að koma sér saman um sameiginleg skilaboð að því er varðar öryggi viðkomandi lyfja og tímaáætlanir fyrir dreifingu þeirra. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal veita ráðgjöf um þessar öryggis-tilkynningar óski Lyfjastofnunin eftir því.

4. Þegar Lyfjastofnunin eða lögbær landsyfírvöld birta opinberlega upplýsingar, sem um getur í 2. og 3. mgr., skal eyða út öllum upplýsingum sem eru af persónulegum toga eða sem viðskiptaleynd hvílir á nema verndun lýðheilsu krefjist þess að þær komi fyrir almennings sjónir.

*3. KAFLI***Skráning og tilkynning lyfjagátarupplýsinga og mat á þeim***1. þáttur***Skráning og tilkynning aukaverkana sem grunur er um***107. gr.*

1. Markaðsleyfishafar skulu skrá allar aukaverkanir sem grunur er um í Sambandinu eða í þriðju löndum og þeir fá vitneskju um, hvort sem sjúklingar eða faglærðir heilbrigðisstarfsmenn tilkynna þær beint eða þær koma fram við rannsókn sem er gerð eftir veitingu markaðsleyfis.

Markaðsleyfishafar skulu sjá til þess að þessar tilkynningar séu aðgengilegar á einum stað í Sambandinu.

Þrátt fyrir ákvæði fyrstu undirgreinar skal haga skráningu og tilkynningu aukaverkana, sem grunur er um og koma fram við klíniska rannsókn, í samræmi við tilskipun 2001/20/EB.

2. Markaðsleyfishafar skulu ekki víkjast undan því að fjalla um tilkynningar um aukaverkanir, sem grunur er um, sem sjúklingar og faglærðir heilbrigðisstarfsmenn miðla til þeirra með rafrænum hætti eða hverjum þeim hætti sem telst viðeigandi.

3. Markaðsleyfishafar skulu senda upplýsingar í rafrænu formi um allar alvarlegar aukaverkanir, sem grunur er um og koma fram í Sambandinu og í þriðju löndum, til gagnagrunnsins og gagnavinnslunetsins, sem um getur í 24. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 (hér á eftir nefnt „Eudravigilance-gagnagrunnurinn“), innan fimmtán daga frá því að hlutaðeigandi markaðsleyfishafi fær vitneskju um viðkomandi tilvik.

Markaðsleyfishafar skulu senda upplýsingar í rafrænu formi um allar aukaverkanir, sem grunur er um, eru ekki alvarlegar og koma fram í Sambandinu, til Eudravigilance-gagnagrunnsins innan 90 daga frá því að hlutaðeigandi markaðsleyfishafi fær vitneskju um viðkomandi tilvik.

Þegar um er að ræða lyf sem innihalda virk efni sem um getur í skránni yfir útgefið efni sem Lyfjastofnunin hefur eftirlit með skv. 27. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 er markaðsleyfishöfum ekki skylt að senda tilkynningu til Eudravigilance-gagnagrunnsins um aukaverkanir sem grunur er um og sem getið er um í skráðu læknisfræðiritunum en þeir skulu fylgjast með öllum öðrum læknisfræðiritum og tilkynna um allar aukaverkanir sem grunur er um.

4. Markaðsleyfishafar skulu setja verklagsreglur í því augnamiði að afla nákvæmra og sannprófanlegra gagna fyrir vísindalegt mat á tilkynningum um aukaverkanir sem grunur er um. Einnig skulu þeir afla framhaldsupplýsinga um þessar tilkynningar og senda uppfærðu gögnin í Eudravigilance-gagnagrunninn.

5. Markaðsleyfishafar skulu starfa með Lyfjastofnuninni og aðildarríkjunum að því að til að finna þau tilvik þar sem sama tilkynningin er send inn oft en einu sinni.

107. gr. a

1. Hvert aðildarríki skal skrá allar aukaverkanir sem grunur er um og koma fram á yfirráðasvæði þess og sem faglærðir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar tilkynna því um. Aðildarríkin skulu sjá til þess að sjúklingar og faglærðir heilbrigðisstarfsmenn, eftir því sem við á, komi að eftirfylgni með öllum tilkynningum sem þeim berast svo farið sé að ákvæðum c- og e-liðar 102. gr.

Aðildarríki skulu sjá til þess að hægt sé að senda inn tilkynningar um slíkar aukaverkanir í gegnum landsbundnar lyfjavefgáttir eða eftir öðrum leiðum.

2. Þegar markaðsleyfishafi hefur sent inn tilkynningu er aðildarríkjum heimilt, komi aukaverkanir, sem grunur er um, fram á yfirráðasvæði þeirra, að láta markaðsleyfishafann koma að eftirfylgni með tilkynningunum.

3. Aðildarríkin skulu starfa með Lyfjastofnuninni og markaðsleyfishöfum að því að finna þau tilvik þar sem sama tilkynningin er send inn oft en einu sinni.

4. Innan 15 daga frá því að aðildarríkjunum berast tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir sem grunur er um og um getur í 1. mgr. skulu þau senda tilkynningarnar í rafrænu formi til Eudravigilance-gagnagrunnsins.

Innan 90 daga frá því að aðildarríkjunum berast tilkynningarnar sem um getur í 1. mgr. skulu þau senda tilkynningar um aukaverkanir, sem grunur er um en eru ekki alvarlegar, í rafrænu formi til Eudravigilance-gagnagrunnsins.

Markaðsleyfishafar skulu hafa aðgang að þessum tilkynningum í gegnum Eudravigilance-gagnagrunninn.

5. Aðildarríkin skulu sjá til þess að tilkynningar, sem þau fá vitneskju um og varða aukaverkanir, sem grunur er um, vegna rangrar notkunar lyfs, séu gerðar aðgengilegar fyrir Eudravigilance-gagnagrunninn og öll yfirvöld, aðila, samtök og/eða stofnanir sem bera ábyrgð á öryggi sjúklinga í viðkomandi aðildarríki. Einnig skulu þau sjá til þess að yfirvöld, sem bera ábyrgð á lyfjum í viðkomandi aðildarríki, séu upplýst um hvers kyns aukaverkanir sem grunur er um og annað yfirvald í því aðildarríki hefur fengið vitneskju um. Þessar tilkynningar skulu auðkenndar á viðeigandi hátt á þeim eyðublöðum sem um getur í 25. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

6. Einstök aðildarríki skulu ekki leggja neinar viðbótarskyldur á markaðsleyfishafa, að því er varðar tilkynningar um aukaverkanir sem grunur er um, nema lyfjagátarstarfsemi leiði í ljós að gildar ástæður séu til þess.

2. þáttur

Öryggisskýrslur sem eru uppfærðar reglulega

107. gr. b

1. Markaðsleyfishafar skulu senda Lyfjastofnuninni öryggisskýrslur sem eru uppfærðar reglulega þar sem finna má eftirfarandi:

- Samantektir gagna sem varða ávinning og áhættu af viðkomandi lyfi, þ.m.t. niðurstöður allra rannsókna með tilliti til hugsanlegra áhrifa þeirra á markaðslyfi,
- vísindalegt mat á sambandi áhættu og ávinnings af lyfinu,
- öll gögn um sölumagn lyfsins og öll gögn sem markaðsleyfishafi hefur undir höndum um fjölda ávísaðra lyfseðla, þ.m.t. mat á því hve margt fólk kann að hafa notað lyfið.

Matið, sem um getur í b-lið, skal byggjast á öllum tiltækum gögnum, þ.m.t. gögn úr klínískum rannsóknum fyrir ábendingar og þýði sem eru ekki tilgreind í markaðsleyfinu.

Öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, skulu lagðar fram í rafrænu formi.

2. Lyfjastofnunin skal gera skýrslurnar, sem um getur í 1. mgr., aðgengilegar lögbærum landsyfirvöldum og þeim sem eiga sæti í nefndinni um áhættumat á sviði lyfjagátar, mannalyfjanefnd og samræmingarhópnum, með því að nota gagnasafnið sem um getur í 25. gr. a í reglugerð (EB) nr. 726/2004.

3. Þrátt fyrir 1. mgr. þessarar greinar skulu handhafar markaðsleyfa fyrir lyf, sem um getur í 1. mgr. 10. gr. eða í 10. gr. a, og handhafar skráninga fyrir lyf, sem um getur í 14. gr. eða 16. gr. a, leggja fram öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, fyrir slík lyf í eftirfarandi tilvikum:

a) þegar mælt hefur verið fyrir um slíkar skyldur sem skilyrði í markaðsleyfinu í samræmi við 21. gr. a eða 22. gr. eða

b) þegar lögbært yfirvald fer fram á það í tilefni af áhyggjuefnum, sem tengjast lyfjagátarupplýsingum, eða vegna þess að ekki liggur fyrir nógu mikið af öryggisskýrslum, sem eru uppfærðar reglulega, þar sem fjallað er um virkt efni eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt. Matsskýrslur um öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, skulu sendar til nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar sem skal meta hvort þörf sé á aðeins einni matsskýrslu fyrir öll markaðsleyfi fyrir lyf sem innihalda sama virka efnið og tilkynna síðan samræmingarhópnum eða mannalyfjanefndinni hvort svo sé í því skyni að beita málsmeðferðarreglum sem mælt er fyrir um í 4. mgr. 107. gr. c og í 107. gr. e.

107. gr. c

1. Í markaðsleyfinu skal tilgreina skilatiðni öryggisskýrslna sem eru uppfærðar reglulega.

Skiladagsetningar samkvæmt tilgreindri skilatiðni skulu reiknaðar frá dagsetningu markaðsleyfisins.

2. Handhafar markaðsleyfa, sem eru veitt fyrir 21. júlí 2012 og sem eru ekki bundin því skilyrði að kveðið sé á

UM skilatiðni og skiladagsetningar öryggisskýrslna, sem eru uppfærðar reglulega, skulu skila þessum öryggisskýrslum inn í samræmi við aðra undirgrein þessarar málsgreinar uns kveðið verður á um aðra skilatiðni eða skiladaga fyrir skýrslurnar, ýmist í markaðsleyfinu eða samkvæmt með ákvörðun í samræmi við 4., 5. eða 6. mgr.

Öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, skulu lagðar fyrir lögbær yfirvöld um leið og beiðni þar að lútandi er lögð fram eða í samræmi við eftirfarandi:

a) hafi lyf ekki enn verið sett á markað, þá á a.m.k. sex mánaða fresti frá því að markaðsleyfi er veitt og þar til lyfið er sett á markað,

b) hafi lyf verið sett á markað, þá á a.m.k. sex mánaða fresti fyrstu tvö árin eftir að lyfið var fyrst sett á markað, einu sinni á ári næstu tvö ár þar á eftir og þaðan í frá á þriggja ára fresti.

3. Ákvæði 2. mgr. gilda einnig um lyf sem hafa einungis hlotið markaðsleyfi í einu aðildarríki og sem 4. mgr. gildir ekki um.

4. Í þeim tilvikum þegar lyf, sem mismunandi markaðsleyfi gilda um, innihalda sama virka efnið eða sömu blöndu virkra efna er heimilt að breyta og samræma skilatiðni og skiladagsetningar reglulega uppfærðra öryggisskýrslna, sem leiðir af beitingu 1. og 2. mgr., svo að unnt sé að gera eitt mat innan ramma málsmeðferðar með verkdeilingu, að því er varðar öryggisskýrslur sem eru uppfærðar reglulega, og ákvarða viðmiðunardagsetningu fyrir Sambandið allt sem skiladagsetningar skulu reiknaðar út frá.

Hvorum tveggja eftirfarandi aðila er heimilt að ákvarða þessa samræmdu tíðni skila á skýrslum og viðmiðunardagsetninguna fyrir Sambandið allt, að höfðu samráði við nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar:

a) mannalyfjanefnd, svo framarlega sem a.m.k. eitt af markaðsleyfunum fyrir lyfin, sem innihalda virka efnið sem um er að ræða, hefur verið veitt í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem um getur í 1. kafla II. bóls reglugerðar (EB) nr. 726/2004,

b) samræmingarhópnum, í öðrum tilvikum en þeim sem um getur í a-lið.

Lyfjastofnunin skal birta opinberlega þá samræmdu tíðni fyrir skil á skýrslum sem er ákvörðuð samkvæmt fyrstu og annari undirgrein. Markaðsleyfishafar skulu leggja fram umsókn um breytingu á markaðsleyfinu til samræmis við það.

5. Að því er varðar 4. mgr. skal önnur eftirfarandi dagsetninga gilda sem viðmiðunardagsetning fyrir Sambandið allt þegar um er að ræða lyf sem innihalda sama virka efnið eða sömu blöndu virkra efna:

- a) dagsetning fyrsta markaðsleyfisins í Sambandinu fyrir lyf sem inniheldur það virka efni eða þá blöndu virkra efna,
- b) ef dagsetningin, sem um getur í a-lið, verður ekki vituð með vissu gildir fyrsta dagsetningin sem vitað er um á markaðsleyfi fyrir lyf sem inniheldur það virka efni eða þá blöndu virkra efna sem um er að ræða.

6. Markaðsleyfishöfum er heimilt að leggja beiðnir fyrir mannalyfjanefnd eða samræmingarhópurinn, eftir því sem við á, um ákvörðun viðmiðunardagsetninga fyrir Sambandið eða um breytingu á skilatiðni öryggisskýrslna, sem eru uppfærðar reglulega, af einni af eftirfarandi ástæðum:

- a) af ástæðum sem varða lýðheilsu,
- b) í þeim tilgangi að komast hjá endurtekningu á matinu,
- c) í þeim tilgangi að ná fram samræmingu á alþjóðlegum vettvangi.

Slíkar beiðnir skulu lagðar fram skriflega og skal þeim fylgja tilhlýðilegur rökstuðningur. Mannalyfjanefnd eða samræmingarhópurinn skal, að höfðu samráði við nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar, annaðhvort samþykkja slíkar beiðnir eða hafna þeim. Lyfjastofnunin skal birta opinberlega allar breytingar á dagsetningum eða tíðni skila á öryggisskýrslum sem eru uppfærðar reglulega. Markaðsleyfishafar skulu leggja fram umsókn um breytingu á markaðsleyfinu til samræmis við það.

7. Lyfjastofnunin skal birta opinberlega skrá yfir viðmiðunardagsetningar og skilatiðni reglulega uppfærðra öryggisskýrslna, sem gilda fyrir Sambandið allt, og nota til þess evrópsku lyfjavefgáttina.

Allar breytingar á skiladagsetningum og tíðni reglulega uppfærðra öryggisskýrslna, sem eru tilgreindar í

markaðsleyfinu og leiðir af beitingu 4., 5. og 6. mgr., skulu öðlast gildi sex mánuðum eftir áður nefnda birtingu.

107. gr. d

Lögbær landsyfírvöld skulu meta öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, í því skyni að ákvarða hvort ný áhætta hafi skapast eða hvort áhætta hafi breyst eða hvort breytingar hafi orðið á sambandinu milli ávinnings og áhættu af lyfjum.

107. gr. e

1. Gera skal eitt mat á öryggisskýrslum, sem eru uppfærðar reglulega, fyrir lyf með markaðsleyfi í fleiri en einu aðildarríki og, í þeim tilvikum sem um getur í 4.–6. mgr. 107. gr. c, fyrir öll lyf sem innihalda sama virka efnið eða sömu blöndu virkra efna og sem viðmiðunardagsetning og skilatiðni öryggisskýrslanna hefur verið ákveðin fyrir í Sambandinu öllu.

Annar hvor eftirtalinna aðila skal annast sameiginlega matið:

- a) aðildarríki, sem samræmingarhópurinn tilnefnir þegar ekkert viðkomandi markaðsleyfa hefur verið veitt í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem kveðið er á um í 1. kafla II. bóls reglugerðar (EB) nr. 726/2004, eða
- b) skýrslugjafi, sem nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar tilnefnir þegar a.m.k. eitt viðkomandi markaðsleyfa hefur verið veitt í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem kveðið er á um í 1. kafla II. bóls reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

Við val á aðildarríki, í samræmi við a-lið annarrar undirgreinar, skal samræmingarhópurinn taka tillit til þess hvort eitthvert aðildarríkjanna gegni hlutverki tilvísunaraðildarríkis í samræmi við 1. mgr. 28. gr.

2. Aðildarríkið eða skýrslugjafinn, eftir því sem við á, skal semja matsskýrslu innan 60 daga frá viðtöku öryggisskýrslunnar, sem er uppfærð reglulega, og senda hana til Lyfjastofnunarinnar og til hlutaðeigandi aðildarríkis. Lyfjastofnunin skal senda markaðsleyfishafanum skýrsluna.

Aðildarríkjunum og markaðsleyfishafanum er heimilt að koma athugasemdum á framfæri við Lyfjastofnunina og við skýrslugjafann eða aðildarríkið innan 30 daga frá viðtöku matsskýrslunnar.

3. Í kjölfar viðtöku athugasemdanna, sem um getur í 2. mgr., skal skýrslugjafinn eða aðildarríkið uppfæra matskýrsluna með hliðsjón af öllum athugasemdum, sem komið var á framfæri, og framsenda hana nefndinni um áhættumat á sviði lyfjagátar innan 15 daga. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar samþykkir matskýrsluna með eða án frekari breytinga á næsta fundi sínum og gefur út tilmæli. Í tilmælunum skal getið um mismunandi afstöðu ásamt ástæðunum fyrir hverri afstöðu. Lyfjastofnunin skal færa samþykktu matskýrsluna og tilmælin inn í gagnasafnið, sem komið var á fót með 25. gr. a í reglugerð (EB) nr. 726/2004, og framsenda hvort tveggja til markaðsleyfishafans.

107. gr. f

Að loknu mati á öryggisskýrslum, sem eru uppfærðar reglulega, skulu lögbær landsyfirvöld íhuga hvort grípa þurfi til einhverra aðgerða viðvíkjandi markaðsleyfinu fyrir viðkomandi lyf.

Þau skulu viðhalda markaðsleyfinu, breyta því, fella það tímabundið úr gildi eða afturkalla það eftir því sem við á.

107. gr. g

1. Ef um er að ræða eitt mat á öryggisskýrslum, sem eru uppfærðar reglulega, þar sem sett eru fram tilmæli um aðgerðir sem varða fleiri en eitt markaðsleyfi í samræmi við 1. mgr. 107. gr. e, að undanskildu hverju því markaðsleyfi sem veitt hefur verið í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem kveðið er á um í 1. kafla II. bálks reglugerðar (EB) nr. 726/2004, skal samræmingarhópurinn, innan 30 daga frá því að honum berst skýrslan frá nefndinni um áhættumat á sviði lyfjagátar, taka skýrsluna til athugunar og koma sér saman um afstöðu til þess hvort viðhalda skuli markaðsleyfinu, sem um er að ræða, breyta því, fella það tímabundið úr gildi eða afturkalla það, ásamt því að gera tímaáætlun varðandi framkvæmd sameiginlegu afstöðunnar.

2. Nái aðildarríkin, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, almennu samkomulagi um þær aðgerðir sem grípa skal til formaðurinn skrá samkomulagið og senda það til markaðsleyfishafans og aðildarríkjanna. Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til að viðhalda markaðsleyfunum, sem um er að ræða, breyta þeim, fella þau tímabundið úr gildi eða afturkalla þau í samræmi við tímaáætlunina fyrir framkvæmdina sem ákveðin var í samkomulaginu.

Ef um breytingu er að ræða skal markaðsleyfishafinn leggja viðeigandi beiðni um breytingu fyrir lögbær landsyfirvöld og láta fylgja uppfærða samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs og uppfærðan fylgiseðil, innan marka þeirrar tímaáætlunar fyrir framkvæmdina sem ákveðin var.

Ef ekki er hægt að ná samhljóða samkomulagi skal framsenda afstöðu meirihluta þeirra aðildarríkjanna, sem eiga

fulltrúa í samræmingarhópnum, til framkvæmdastjórnarinnar sem skal beita málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 33. og 34. gr.

Ef samkomulagið, sem fulltrúar aðildarríkjanna í samræmingarhópnum ná, eða afstaða meirihluta aðildarríkjanna samræmist ekki tilmælum nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar skal samræmingarhópurinn bæta við samkomulagið eða við afstöðu meirihlutans ítarlegri útskýringu á vísindalegum ástæðum þessa ósamræmis, ásamt tilmælunum.

3. Ef um er að ræða eitt mat á reglulega uppfærðum öryggisskýrslum þar sem sett eru fram tilmæli um aðgerðir sem varða fleiri en eitt markaðsleyfi í samræmi við 1. mgr. 107. gr. e, þ.m.t. a.m.k. eitt markaðsleyfi sem veitt hefur verið í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem kveðið er á um í 1. kafla II. bálks reglugerðar (EB) nr. 726/2004, skal mannalyfjanefndin, innan 30 daga frá því að henni berst skýrslan frá nefndinni um áhættumat á sviði lyfjagátar, taka skýrsluna til athugunar og samþykkja álit um hvort viðhalda skuli markaðsleyfinu, sem um er að ræða, breyta því, fella það tímabundið úr gildi eða afturkalla það, ásamt því að gera tímaáætlun varðandi framkvæmd álitsins.

Ef álit mannalyfjanefndar samræmist ekki tilmælum nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar skal mannalyfjanefndin bæta við álitinu ítarlegri útskýringu á vísindalegum ástæðum þessa ósamræmis, ásamt tilmælunum.

4. Á grundvelli álits mannalyfjanefndar, sem um getur í 3. mgr., skal framkvæmdastjórnin:

- a) samþykkja ákvörðun, sem beint er til aðildarríkjanna, varðandi ráðstafanir sem grípa þarf til vegna markaðsleyfa sem aðildarríkin hafa veitt og sem málsmeðferð sú, sem kveðið er á um í þessum þætti, hefur áhrif á, og
- b) ef tekið er fram í álitinu að nauðsynlegt sé að grípa til stjórnsluaðgerða varðandi markaðsleyfið: samþykkja ákvörðun um að breyta markaðsleyfum, sem veitt voru í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem kveðið er á um í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og sem málsmeðferð sú, sem kveðið er á um í þessum þætti hefur áhrif á, fella þau tímabundið úr gildi eða afturkalla þau.

Ákvæði 33. og 34. gr. þessarar tilskipunar gilda um samþykkt ákvörðunarinnar, sem um getur í a-lið fyrstu undirgreinar þessarar málsgreinar, og um framkvæmd hennar af hálfu aðildarríkjanna.

Ákvæði 10. gr. reglugerðar 726/2004 gilda um ákvörðunina sem um getur í b-lið fyrstu undirgreinar þessarar málsgreinar. Ef framkvæmdastjórnin samþykkir slíka ákvörðun er henni einnig heimilt að samþykkja ákvörðun sem beint er til aðildarríkjanna, skv. 127. gr. a í þessari tilskipun.

3. þáttur

Greining vísbendinga

107. gr. h

1. Þegar um er að ræða lyf sem hlotið hafa markaðsleyfi í samræmi við þessa tilskipun skulu lögbær landsyfirvöld gera eftirfarandi ráðstafanir í samstarfi við Lyfjastofnunina:

a) fylgjast með árangri af þeim ráðstöfunum til að lágmarka áhættu sem eru hluti af ætluðum um áhættustjórnun, svo og skilyrðunum sem um getur í 21. gr. a, 22. gr. eða 22. gr. a,

b) meta uppfærslur á áhættustjórnunarkerfinu,

c) vakta gögnin í Eudravigilance-gagnagrunninum til að ákvarða hvort ný áhætta hafi skapast eða hvort áhætta hafi breyst og hvort sú áhætta hafi áhrif á sambandið milli áhættu og ávinnings.

2. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal gera frumgreiningu og skilgreina forgangsroðun að því er varðar vísbendingar um nýja áhættu eða áhættu sem hefur breyst eða breytingar á sambandi áhættu og ávinnings. Telji nefndin að framhaldsaðgerðir gætu reynst nauðsynlegar skal fara fram mat á þessum vísbendingum og ná samkomulagi um allar síðari aðgerðir varðandi markaðsleyfið innan tímamarka sem eru í réttu hlutfalli við umfang og alvarleika málsins.

3. Lyfjastofnunin og lögbær landsyfirvöld og markaðsleyfishafi skulu tilkynna hver öðrum um það ef vart verður við nýja áhættu eða áhættu sem hefur breyst eða breytingar á sambandi áhættu og ávinnings.

Aðildarríki skulu sjá til þess að markaðsleyfishafar tilkynni Lyfjastofnuninni og lögbærum landsyfirvöldum ef vart verður við nýja áhættu eða áhættu sem hefur breyst eða breytingar á sambandi áhættu og ávinnings.

4. þáttur

Flýtimeðferð Sambandsins

107 gr. i

1. Aðildarríki eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, skal hefja málsmeðferðina, sem kveðið er á um í

þessum þætti, með því að tilkynna hinum aðildarríkjunum, Lyfjastofnuninni og framkvæmdastjórninni um það þegar mat á gögnum um lyfjagátarstarfsemi gefur til kynna að brýnna aðgerða sé þörf, þ.e. í eftirfarandi tilvikum:

a) þegar til álita kemur að fella markaðsleyfi tímabundið úr gildi eða afturkalla það,

b) þegar til álita kemur að banna afgreiðslu lyfs,

c) þegar til álita kemur að hafna endurnýjun markaðsleyfis,

d) þegar markaðsleyfishafi tilkynnir að vegna öryggisvanda hafi hann hætt að setja tiltekið lyf á markað eða gripið til aðgerða í því augnamiði að fá markaðsleyfi afturkallað eða hyggist gera það,

e) þegar talið er nauðsynlegt að bæta við frábendingu, minnka ráðlagðan skammt eða takmarka ábendingar.

Lyfjastofnunin skal ganga úr skugga um hvort öryggisvandinn tengist öðrum lyfjum en því sem upplýsingarnar taka til eða hvort hann sé sameiginlegur öllum lyfjum á sama sviði eða í sama lyfjaflokki.

Ef lyfið, sem um er að ræða, hefur hlotið markaðsleyfi í fleiri en einu aðildarríki skal Lyfjastofnunin, án ástæðulausrar tafar, tilkynna þeim aðila, sem hóf málsmeðferðina, um niðurstöðu þessarar sannprófunar og gilda þá málsmeðferðarreglur sem mælt er fyrir um í 107. gr. j og 107. gr. k. Að öðrum kosti skal hlutaðeigandi aðildarríki bregðast við öryggisvandanum. Lyfjastofnunin eða aðildarríkið, eftir því sem við á, upplýsir markaðsleyfishafa um að málsmeðferðin sé hafin.

2. Ef brýnna aðgerða er þörf til að vernda lýðheilsu er aðildarríki heimilt, með fyrirvara um ákvæði 1. mgr. þessarar greinar auk 107. gr. j og 107. gr. k., að fella markaðsleyfið tímabundið úr gildi og banna notkun viðkomandi lyfs á yfirráðasvæði sínu þar til endanleg ákvörðun er tekin. Aðildarríkið skal tilkynna framkvæmdastjórninni, Lyfjastofnuninni og hinum aðildarríkjunum eigi síðar en næsta virka dag um ástæðurnar fyrir aðgerðunum.

3. Framkvæmdastjórnin getur hvenær sem er í málsmeðferðinni, sem mælt er fyrir um í 107. gr. j til 107. gr. k, farið þess á leit við aðildarríkin, þar sem viðkomandi lyf er með markaðsleyfi, að þau gripi þegar í stað til tímabundinna ráðstafana.

Ef málsmeðferðin, eins og hún er skilgreind í samræmi við 1. mgr., nær yfir lyf sem hlotið hafa markaðsleyfi í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 getur framkvæmdastjórnin hvenær sem er í málsmeðferðinni, sem hafin er samkvæmt þessum þætti, gripið tafarlaust til tímabundinna ráðstafana í tengslum við þessi markaðsleyfi.

4. Upplýsingarnar, sem um getur í þessari grein, kunna að varða einstök lyf eða lyf á tilteknu sviði eða í tilteknum lyfjaflokki.

Uppgötví Lyfjastofnunin að öryggisvandinn varðar fleiri lyf en þau sem upplýsingarnar taka til eða að hann er sameiginlegur öllum lyfjum á sama sviði eða í sama lyfjaflokki skal hún víkka gildissvið málsmeðferðarinnar til samræmis við það.

Ef gildissvið málsmeðferðarinnar, sem hafin er samkvæmt þessari grein, tekur til lyfja á tilteknum sviði eða til lyfjaflokks skulu lyf, sem hlotið hafa markaðsleyfi í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 og eru á þessu sviði eða í þessum lyfjaflokki, einnig heyra undir málsmeðferðina.

5. Þegar aðildarríkinu hafa borist upplýsingarnar sem um getur í 1. mgr. skal það láta Lyfjastofnuninni í té allar vísindalegar upplýsingar sem málið varða og það hefur undir höndum, auk hvers kyns mats sem aðildarríkið hefur unnið.

107. gr. j

1. Þegar Lyfjastofnuninni hafa borist upplýsingarnar sem um getur í 1. mgr. 107. gr. i skal hún birta opinbera tilkynningu á evrópsku lyfjavefgáttinni um að málsmeðferðin sé hafin. Samtímis því er aðildarríkjnum heimilt að birta opinbera tilkynningu á sínum landsbundnu vefgáttum að málsmeðferðin sé hafin.

Í tilkynningunni skal tilgreina málið, sem lagt er fyrir Lyfjastofnunina í samræmi við 107. gr. i, og, eftir atvikum, lyfin og virku efnið. Í tilkynningunni skulu koma fram upplýsingar um rétt markaðsleyfishafa, faglærðra heilbrigðisstarfsmanna og almennings til að leggja fyrir Lyfjastofnunina upplýsingar sem skipta máli fyrir málsmeðferðina, auk þess sem þar skal tilgreint hvernig megi leggja fram slíkar upplýsingar.

2. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal leggja mat sitt á málið sem lagt hefur verið fyrir Lyfjastofnunina í samræmi við 107. gr. i. Skýrslugjafinn skal vinna náið með skýrslugjafanum sem mannalyfjanefndin og tilvísunaraðildarríkið fyrir viðkomandi lyf hafa tilnefnt.

Að því er varðar áðurnefnt mat er markaðsleyfishafa heimilt að koma athugasemdum á framfæri skriflega.

Ef málið er brýnt getur nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar haldið opna áheyrnarfundum telji hún, með gildum rökum, að slíkt sé við hæfi, einkum að því er varðar umfang og alvarleika viðkomandi öryggisvanda. Áheyrnarfundirnir skulu haldnir í samræmi við það fyrirkomulag sem Lyfjastofnunin tilgreinir og tilkynnt skal um þá opinberlega á evrópsku lyfjavefgáttinni. Í tilkynningunni skal kveðið nánar á um fyrirkomulag þátttöku.

Á opnum áheyrnarfundum skal taka tilhlýðilegt tillit til lækningaverkunar viðkomandi lyfs.

Lyfjastofnunin skal, í samráði við hlutaðeigandi aðila, setja sér starfsreglur um skipulag og framkvæmd opinna áheyrnarfunda í samræmi við 78. gr. reglugerðar 726/2004.

Ef markaðsleyfishafi eða annar aðili, sem hyggst leggja fram upplýsingar, býr yfir trúnaðargögnum sem skipta máli fyrir efni málsmeðferðarinnar getur hann óskað eftir leyfi til að leggja þau gögn fyrir nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar fyrir luktum dyrum.

3. Nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar skal, innan 60 daga frá því að upplýsingarnar eru lagðar fram, senda frá sér rökstudd tilmæli, að teknu tilhlýðilegu tilliti til lækningaverkunar viðkomandi lyfs. Í tilmælunum skal getið um mismunandi afstöðu ásamt ástæðunum fyrir hverri afstöðu. Ef málið er brýnt getur nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar samþykkt styttri frest, að tillögu formannsins. Í tilmælunum skal kveðið á um einhverja af eftirfarandi ályktunum eða sambland af þeim:

- a) nánara mats eða frekari aðgerða á vettvangi Evrópusambandsins gerist ekki þörf,
- b) markaðsleyfishafi skal vinna frekara mat á gögnum ásamt því að fylgja eftir niðurstöðum þess mats,
- c) markaðsleyfishafi skal standa straum af öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis ásamt því að fylgja eftir niðurstöðum þeirrar rannsóknar,
- d) aðildarríkin eða markaðsleyfishafi skulu hrinda í framkvæmd ráðstöfunum til að lágmarka áhættu,

- e) fella skal markaðsleyfið niður um tíma, afturkalla það eða láta ógert að endurnýja það,
- f) gera skal breytingar á markaðsleyfinu.

Að því er varðar d-lið fyrstu undirgreinar skal í tilmælunum tilgreina þær ráðstafanir til að lágmarka áhættu sem mælt er með, auk allra skilyrða og takmarkana sem gilda skulu um markaðsleyfið.

Ef mælt er með því, í þeim tilvikum sem um getur í f-lið fyrstu undirgreinar, að breyta samantekt á eiginleikum lyfs eða merkingum eða fylgiseðli eða bæta þar við upplýsingum skulu tilmælin innihalda tillögur að orðalagi slíkra breytinga eða viðbótarupplýsinga og því hvar í samantektinni á eiginleikum lyfs, merkingum eða fylgiseðli skuli finna slíku orðalagi stað.

107 gr. k

1. Ef gildissvið málsmeðferðarinnar, eins og það er skilgreint í samræmi við 4. mgr. 107. gr. i, nær ekki til neins markaðsleyfis sem er veitt í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem kveðið er á um í 1. kafla II. bálks reglugerðar (EB) nr. 726/2004 skal samræmingarhópurinn, innan 30 daga frá því að honum berast tilmæli nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar, taka tilmælin til athugunar og koma sér saman um afstöðu til þess hvort viðhalda skuli viðkomandi markaðsleyfi, breyta því, fella það tímabundið úr gildi, afturkalla það eða synja um endurnýjun þess, ásamt því að gera tímaáætlun fyrir framkvæmd afstöðunnar sem samkomulag varð um. Ef aðkallandi er að samþykkja afstöðu getur samræmingarhópurinn samþykkt styttri frest á grundvelli tillögu formanns síns.

2. Nái aðildarríkin, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, almennu samkomulagi um þær aðgerðir sem grípa skal til skal formaðurinn skrá samkomulagið og senda það til markaðsleyfishafans og aðildarríkjanna. Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til að viðhalda markaðsleyfunum, sem um er að ræða, breyta þeim, fella þau tímabundið úr gildi, afturkalla þau eða synja um endurnýjun þeirra, í samræmi við tímaáætlunina fyrir framkvæmdina sem ákveðin var í samkomulaginu.

Ef samþykkt er að gera breytingu skal markaðsleyfishafi leggja viðeigandi beiðni um breytingu fyrir lögbær landsyfírvöld og láta fylgja uppfærða samantekt á eiginleikum lyfsins og uppfærðan fylgiseðil, innan marka þeirrar tímaáætlunar fyrir framkvæmdina sem ákveðin var.

Ef ekki er hægt að ná samhljóða samkomulagi skal framsenda afstöðu meirihluta þeirra aðildarríkja, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, til framkvæmdastjórnarinnar sem skal beita málsmeðferðinni sem mælt er fyrir

um í 33. og 34. gr. Þrátt fyrir ákvæði 1. mgr. 34. gr. gildir málsmeðferðin sem um getur í 2. mgr. 121. gr.

Ef samkomulagið, sem fulltrúar aðildarríkjanna í samræmingarhópnum ná, eða afstaða meirihluta aðildarríkjanna, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, samræmist ekki tilmælum nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar skal samræmingarhópurinn bæta við samkomulagið eða við afstöðu meirihlutans ítarlegri útskýringu á vísindalegum ástæðum þessa ósamræmis ásamt tilmælunum.

3. Ef gildissvið málsmeðferðarinnar, eins og það er skilgreint í samræmi við 4. mgr. 107. gr. i, nær til a.m.k. eins markaðsleyfis sem er veitt í samræmi við miðlægu málsmeðferðina sem kveðið er á um í 1. kafla II. bálks reglugerðar (EB) nr. 726/2004 skal mannalyfjanefnd, innan 30 daga frá því að henni berast tilmæli nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar, taka tilmælin til athugunar og samþykkja álit þess efnis að viðhalda markaðsleyfunum, sem um er að ræða, breyta þeim, fella þau tímabundið úr gildi, afturkalla þau eða synja um endurnýjun þeirra. Ef aðkallandi er að samþykkja álit getur mannalyfjanefnd samþykkt styttri frest á grundvelli tillögu formanns síns.

Ef álit mannalyfjanefndar samræmist ekki tilmælum nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar skal mannalyfjanefnd bæta við álit sitt ítarlegri útskýringu á vísindalegum ástæðum þessa ósamræmis, ásamt tilmælunum.

4. Á grundvelli álits mannalyfjanefndar, sem um getur í 3. mgr., skal framkvæmdastjórnin:

- a) samþykkja ákvörðun, sem beint er til aðildarríkjanna, varðandi ráðstafanir sem grípa þarf til vegna markaðsleyfa sem aðildarríkin hafa veitt og heyra undir málsmeðferðina sem kveðið er á um í þessum þætti, og
- b) ef álitid hljóðar á þá leið að nauðsynlegt sé að grípa til stjórnsýsluaðgerða: samþykkja ákvörðun um að breyta markaðsleyfunum, sem veitt hafa verið í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 og heyra undir málsmeðferðina sem kveðið er á um í þessum þætti, fella þau tímabundið úr gildi, afturkalla þau eða synja um endurnýjun þeirra.

Ákvæði 33. og 34. gr. þessarar tilskipunar gilda um samþykkt ákvörðunarinnar, sem um getur í a-lið fyrstu undirgreinar þessarar málsgreinar, og um framkvæmd hennar af hálfu aðildarríkjanna. Þrátt fyrir ákvæði 1. mgr. 34. gr. þessarar tilskipunar gildir málsmeðferðin sem um getur í 2. mgr. 121. gr. hennar.

Ákvæði 10. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 gilda um ákvörðunina sem um getur í b-lið fyrstu undirgreinar þessarar málsgreinar. Þrátt fyrir ákvæði 2. mgr. 10. gr. þeirrar reglugerðar gildir málsmeðferðin sem um getur í 2. mgr. 87. gr. hennar. Ef framkvæmdastjórnin samþykkir slíka ákvörðun er henni einnig heimilt að samþykkja ákvörðun sem beint er til aðildarríkjanna skv. 127. gr. a í þessari tilskipun.

5. þáttur

Matsbirtingar

107. gr. l

Lyfjastofnunin skal birta opinberlega á evrópsku lyfjavefgáttinni endanlegar niðurstöður úr því mati, tilmælum, álitum og ákvörðunum sem um getur í 107. gr. b. til 107. gr. k.

4. KAFLI

Eftirlit með rannsóknum á öryggi lyfja sem eru gerðar eftir veitingu markaðsleyfis

107. gr. m

1. Þessi kafli tekur til öryggisrannsókna eftir veitingu markaðsleyfis sem fela ekki í sér inngríp og sem markaðsleyfishafi á frumkvæði að, hefur umsjón með eða fjármagnar sjálfviljugur eða samkvæmt skyldum sem eru lagðar á í samræmi við 21. gr. a og 22. gr. a og fela í sér öflun öryggisgagna frá sjúklingum og faglærðum heilbrigðisstarfsmönnum.

2. Þessi kafli er með fyrirvara um landsbundnar kröfur og kröfur Sambandsins sem er ætlað að tryggja velferð og réttindi þátttakenda í öryggisrannsóknum sem eru gerðar eftir veitingu markaðsleyfis og fela ekki í sér inngríp.

3. Ekki skal gera rannsóknirnar ef stuðlað er að notkun lyfs með því að láta þær fara fram.

4. Greiðslur til faglærðra heilbrigðisstarfsmanna, fyrir að taka þátt í öryggisrannsóknum eftir veitingu markaðsleyfis sem fela ekki í sér inngríp, skulu takmarkast við tíma þeirra og útgjöld.

5. Lögbært landsyfirvald getur krafist þess að markaðsleyfishafi leggi rannsóknaráætlunina og framvinduskýrslurnar fyrir lögbær yfirlit í þeim aðildarríkjum þar sem rannsóknin fer fram.

6. Markaðsleyfishafi skal senda lokaskýrsluna til lögbærra yfirvalda í aðildarríkjunum, þar sem rannsóknin fór fram, innan 12 mánaða frá því að gagnaöflun lýkur.

7. Á meðan rannsókn fer fram skal markaðsleyfishafi fylgjast með gögnum, sem verða til í henni, og veða og meta áhrif þeirra á samband áhættu og ávinnings af viðkomandi lyfi.

Allar nýjar upplýsingar, sem kynnu að hafa áhrif á matið á sambandi áhættu og ávinnings af viðkomandi lyfi, skulu sendar lögbærum landsyfirvöldum í þeim aðildarríkjum, þar sem lyfið hefur hlotið markaðsleyfi, í samræmi við 23. gr.

Sú skylda, sem mælt er fyrir um í annarri undirgrein, er með fyrirvara um þær upplýsingar um niðurstöður rannsókna sem markaðsleyfishafinn skal koma á framfæri í öryggisskýrslum, sem eru uppfærðar reglulega, eins og mælt er fyrir um í 107. gr. b.

8. Ákvæði 107. gr. n til 107. gr. q gilda eingöngu um rannsóknirnar sem vísað er til í 1. mgr. og fara fram samkvæmt skyldu sem lögð er á í samræmi við 21. gr. a eða 22. gr. a.

107. gr. n

1. Áður en rannsókn fer fram skal markaðsleyfishafi leggja drög að rannsóknaráætlun fyrir nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar nema þegar um er að ræða rannsóknir sem ekki er ætlað að fara fram nema í einu aðildarríki sem óskar eftir að rannsóknin verði gerð í samræmi við 22. gr. a. Í tilviki slíkra rannsókna skal markaðsleyfishafi leggja drög að rannsóknaráætlun fyrir lögbært landsyfirvald í aðildarríkinu þar sem rannsóknin fer fram.

2. Innan 60 daga frá því að drögin að rannsóknaráætluninni eru lögð fram skal lögbært landsyfirvald eða nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar, eftir því sem við á, senda frá sér eftirfarandi:

- a) viljayfirlýsingu fyrir drögin að rannsóknaráætluninni,
- b) skriflegar athugasemdir, þar sem gerð er ítarleg grein fyrir ástæðum athugasemdana, í öðru hvoru eftirfarandi tilvika:
 - i. þegar yfirvaldið eða nefndin telur að framkvæmd rannsóknarinnar stuðli að notkun lyfs,
 - ii. þegar yfirvaldið eða nefndin telur að útfærsla rannsóknarinnar uppfylli ekki markmiðin með rannsókninni, eða
- c) bréf til að tilkynna markaðsleyfishafanum að rannsóknin sé klínísk rannsókn sem fellur undir gildissvið tilskipunar 2001/20/EB.

3. Rannsóknin má ekki hefjast fyrr en lögbært landsyfirvald eða nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar, eftir því sem við á, hefur gefið út viljayfirlýsingu fyrir hana.

Ef viljayfirlýsing, eins og um getur í a-lið 2. mgr., hefur verið gefin út skal markaðsleyfishafi framsenda rannsóknaráætlunina til lögbærra yfirvalda aðildarríkisins þar sem rannsóknin á að fara fram og upp frá því er honum heimilt að hefja rannsóknina samkvæmt viðurkenndu rannsóknaráætluninni.

107. gr. o

Eftir að rannsókn er hafin skal leggja allar umtalsverðar breytingar á rannsóknaráætluninni fyrir lögbæra landsyfirvaldið eða nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar, eftir því sem við á, áður en þær eru innleiddar. Lögbært landsyfirvald eða nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar, eftir því sem við á, skal leggja mat á breytingarnar og að því búnu tilkynna markaðsleyfishafanum að þær verði viðurkenndar eða gerðar athugasemdir við þær. Markaðsleyfishafi skal gera viðvart þeim aðildarríkjum þar sem rannsóknin fer fram, eftir því sem við á.

107. gr. p

1. Þegar rannsókninni er lokið skal leggja lokaskýrslu rannsóknarinnar fyrir lögbæra landsyfirvaldið eða nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar innan 12 mánaða frá því að gagnaöflun lýkur nema lögbæra landsyfirvaldið eða nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar, eftir því sem við á, hafi veitt frá því skriflega undanþágu.

2. Markaðsleyfishafinn skal leggja mat á hvort niðurstöður rannsóknarinnar komi til með að hafa áhrif á markaðsleyfið og ef nauðsyn krefur skal hann leggja umsókn um að breyta markaðsleyfinu fyrir lögbæra landsyfirvöldin.

3. Markaðsleyfishafi skal leggja útdrátt úr niðurstöðum rannsóknarinnar ásamt lokaskýrslu rannsóknarinnar, hvort tveggja í rafrænu formi, fyrir lögbæra landsyfirvaldið eða nefndina um áhættumat á sviði lyfjagátar.

107. gr. q

1. Á grundvelli niðurstaðna rannsóknarinnar og að höfðu samráði við markaðsleyfishafa er nefndinni um áhættumat á sviði lyfjagátar heimilt að leggja fram rökstudd tilmæli varðandi markaðsleyfið. Í tilmælunum skal getið um mismunandi afstöðu ásamt ástæðunum fyrir hverri afstöðu.

2. Ef tilmæli um að breyta markaðsleyfi, fella það tímabundið úr gildi eða afturkalla það eru lögð fram, að því er varðar lyf sem aðildarríkin hafa veitt markaðsleyfi fyrir samkvæmt þessari tilskipun, skulu aðildarríkin, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, koma sér saman um afstöðu til málsins, með hliðsjón af tilmælunum sem um

getur í 1. mgr., ásamt því að gera tímaáætlun fyrir framkvæmd afstöðunnar sem samkomulag varð um.

Nái aðildarríkin, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, almennu samkomulagi um þær aðgerðir sem grípa skal til, skal formaðurinn skrá samkomulagið og senda það til markaðsleyfishafans og aðildarríkjanna. Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til að breyta markaðsleyfinu sem um er að ræða, fella það tímabundið úr gildi eða afturkalla það í samræmi við tímaáætlunina fyrir framkvæmdina sem ákveðin var í samkomulaginu.

Ef samþykkt er að gera breytingu skal markaðsleyfishafi leggja fyrir lögbær landsyfirvöld viðeigandi beiðni um breytingu og láta fylgja uppfærða samantekt á eiginleikum lyfsins og uppfærðan fylgiseðil, innan marka þeirrar tímaáætlunar fyrir framkvæmdina sem ákveðin var.

Birta skal samkomulagið á evrópsku lyfjavefgáttinni sem var stofnuð í samræmi við 26. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004.

Ef ekki er hægt að ná samhljóða samkomulagi skal framsenda afstöðu meirihluta þeirra aðildarríkja, sem eiga fulltrúa í samræmingarhópnum, til framkvæmdastjórnarinnar sem skal beita málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 33. og 34. gr.

Ef samkomulagið, sem fulltrúar aðildarríkjanna í samræmingarhópnum ná, eða afstaða meirihluta aðildarríkjanna samræmist ekki tilmælum nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar skal samræmingarhópurinn bæta við samkomulagið eða við afstöðu meirihlutans ítarlegri útskýringu á vísindalegum ástæðum þessa ósamræmis, ásamt tilmælunum.

5. KAFLI

Framkvæmd, framsal valds og leiðbeiningar

108. gr.

Í því augnamiði að samræma framkvæmd lyfjagátarstarfseminnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, skal framkvæmdastjórnin samþykkja framkvæmdarráðstafanir fyrir eftirfarandi þætti sem falla undir ákvæði um lyfjagátarstarfsemi í 8. gr. (3. mgr.) ásamt 101. gr., 104. gr., 104. gr. a, 107. gr., 107. gr. a, 107. gr. b, 107. gr. h, 107. gr. n og 107. gr. p:

- a) inntak og viðhald grunnskjala lyfjagátarkerfisins, sem markaðsleyfishafi hefur í sinni vörslu,
- b) lágmarkskröfur varðandi gæðakerfið fyrir lyfjagátarstarfsemi lögbærra landsyfivalda og markaðsleyfishafa,

- c) notkun alþjóðlega viðurkennds iðorðaförða, sniða og staðla fyrir lyfjagátarstarfsemi,
- d) lágmarkskröfur varðandi vöktun gagna í Eudravigilance-gagnagrunninum í því skyni að ákvarða hvort ný áhætta hafi skapast eða hvort áhætta hafi breyst,
- e) snið og inntak rafrænna sendinga frá aðildarríkjum og markaðsleyfishafa um aukaverkanir sem grunur er um,
- f) snið og inntak rafrænna öryggisskýrslna, sem eru uppfærðar reglulega, og áætlana um áhættustjórnun,
- g) snið rannsóknaráætlana, útdráttar og lokaskýrslur öryggisrannsókna eftir veitingu markaðsleyfis.

Þessar ráðstafanir skulu taka mið af alþjóðlegri samræmingarvinnu sem farið hefur fram á sviði lyfjagátar og ef nauðsyn krefur ber að endurskoða þær með tilliti til framfara á sviði vísinda og tækni. Þessar ráðstafanir skulu samþykktar í samræmi við reglunefndarmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 121. gr.

108. gr. a

Til að auðvelda lyfjagátarstarfsemi innan Sambandsins skal Lyfjastofnunin, í samstarfi við lögbær yfirvöld og aðra hagsmunaaðila, semja:

- a) leiðbeiningar um góðar starfsvenjur við lyfjagát fyrir bæði lögbær yfirvöld og markaðsleyfishafa,
- b) vísindalegar leiðbeiningar um verkunarrannsóknir eftir veitingu markaðsleyfis.

108. gr. b

Framkvæmdastjórnin skal birta skýrslu um framkvæmd aðildarríkjanna á verkefnum á sviði lyfjagátar í síðasta lagi þann 21. júlí 2015 og síðan á þriggja ára fresti upp frá því.“

21. Eftirfarandi breyting er gerð á 111. gr.:

- a) eftirfarandi breytingar eru gerðar á 1. mgr.:
 - i. Í stað fyrstu undirgreinar komi eftirfarandi:

„Lögbært yfirvald hlutaðeigandi aðildarríkis skal, í samstarfi við Lyfjastofnunina, ganga úr skugga um að farið sé að gildandi lagaskilyrðum um lyf

með eftirliti, fyrirvaralaus ef nauðsyn krefur, og, eftir því sem við á, með því að fela opinberri rannsóknarstofu á sviði lyfjaeftirlits eða rannsóknarstofu, sem tilnefnd hefur verið til þess verks, að annast prófanir á sýnum. Í þessu samstarfi felst að skiptast á upplýsingum við Lyfjastofnunina um hvort tveggja eftirlit sem er ráðgert og eftirlit sem hefur verið framkvæmt. Aðildarríkin og Lyfjastofnunin skulu starfa saman að samræmingu eftirlits í þriðju löndum.“

- ii. eftirfarandi komi í stað d-liðar fimmtu undirgreinar:

„d) að hafa eftirlit með athafnasvæði, skráum, skjölum og grunnskjali lyfjagátarkerfis markaðsleyfishafa eða fyrirtækja sem markaðsleyfishafi hefur ráðið til að framkvæma þær aðgerðir sem lýst er í IX. bálki.“

- b) í stað 3. mgr. komi eftirfarandi:

„3. Lögbært yfirvald skal skila skýrslu, að lokinni hverri eftirlitsferð, sem um getur í 1. mgr., um það hvort aðilinn, sem eftirlit var framkvæmt hjá, hafi farið að meginreglum og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti og góðar starfsvenjur við dreifingu, sem mælt er fyrir um í 47. og 84. gr., eða hvort markaðsleyfishafi uppfylli þær kröfur sem mælt er fyrir um í IX. bálki.

Lögbæra yfirvaldið, sem framkvæmdi eftirlitið, skal kynna aðilanum, sem eftirlit var framkvæmt hjá, um efni þessara skýrslna.

Áður en lögbæra yfirvaldið samþykkir skýrsluna skal það gefa aðilanum, sem eftirlit var framkvæmt hjá, færi á að koma athugasemdum á framfæri.“

- c) í stað 7. mgr. komi eftirfarandi:

„7. Ef niðurstaða eftirlitsins, sem um getur í a-, b- og c-lið 1. mgr., eða niðurstaða eftirlits dreifingaraðila lyfja eða virkra efna, eða framleiðanda hjálparefna, sem notuð eru sem upphafsefni, er sú að aðilinn, sem eftirlit var framkvæmt hjá, hafi ekki farið að lagaskilyrðum og/eða meginreglum og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti eða góðar starfsvenjur við dreifingu sem kveðið er á um í lögjöf Sambandsins skulu upplýsingarnar færðar inn í gagnagrunn Sambandsins sem um getur í 6. mgr.“

d) eftirfarandi málsgrein bætist við:

„8. Ef niðurstaða eftirlitsins, sem um getur í d-lið 1. mgr., er sú að markaðsleyfishafi hafi ekki farið eftir lyfjagátarkerfinu eins og því er lýst í grunnskjali lyfjagátarkerfisins og í IX. bálki skal lögbæra yfirvaldið í hlutaðeigandi aðildarríki vekja athygli markaðsleyfishafans á þessum annmörkum og gefa honum færi á að koma athugasemdum á framfæri.

Þegar svo háttar til skal hlutaðeigandi aðildarríki tilkynna það hinum aðildarríkjunum, Lyfjastofnuninni og framkvæmdastjórninni.

Eftir því sem við á skal hlutaðeigandi aðildarríki gera nauðsynlegar ráðstafanir til þess að tryggja að markaðsleyfishafi sæti viðurlögum sem eru í senn skilvirk, í réttu hlutfalli við brotið og letjandi.“

22. Í stað 116. gr. komi eftirfarandi:

„116. gr.

Lögbær yfirvöld skulu fella niður um tíma, afturkalla eða breyta markaðsleyfi ef talið er að lyfið sé skaðlegt eða búi ekki yfir lækningaverkun eða að sambandið milli áhættu og ávinnings sé ekki hagstætt eða að eigindleg og meginleg samsetning lyfsins sé ekki sú sem var tilgreind. Lyf telst ekki hafa lækningaverkun þegar staðfest hefur verið að meðferð með því ber ekki árangur.

Enn fremur skal fella markaðsleyfi niður um tíma, afturkalla það eða breyta því þegar upplýsingar, sem fylgja umsókninni til stuðnings eins og kveðið er á um í 8. gr., 10. gr. og 11. gr., reynast rangar eða þeim hefur ekki verið breytt í samræmi við 23. gr., eða þegar einhverjum skilyrðum, sem um getur í 21. gr. a, 22. gr. eða 22. gr. a, hefur ekki verið fullnægt, eða þegar eftirlitsprófanirnar, sem um getur í 112. gr., hafa ekki farið fram.“

23. Eftirfarandi breyting er gerð á 117. gr.:

a) eftirfarandi breytingar eru gerðar á 1. mgr.:

i. í stað a-liðar komi eftirfarandi:

„a) að lyfið sé skaðlegt, eða“,

ii. í stað c-liðar komi eftirfarandi:

„c) að sambandið milli áhættu og ávinnings er ekki hagstætt, eða“,

b) eftirfarandi málsgrein bætist við:

„3. Þegar um er að ræða lyf sem er bannað að afgreiða eða hefur verið tekið af markaði í samræmi við 1. og 2. mgr. getur lögbært yfirvald leyft, við sérstakar aðstæður meðan á umbreytingartímabili stendur, að viðkomandi lyf sé afgreitt til sjúklinga sem eru nú þegar í meðferð með því lyfi.“

24. Eftirfarandi greinar bætist við:

„121. gr. a

1. Framkvæmdastjórninni skulu veittar heimildir til að samþykkja afleiddar gerðir, sem um getur í 22. gr. b, á 5 ára tímabili sem hefst 20. janúar 2011. Framkvæmdastjórnin skal taka saman skýrslu, að því er varðar framsal valds, eigi síðar en sex mánuðum fyrir lok fimm ára tímabilsins. Framsal valds skal sjálfkrafa framlengt um jafnlangan tíma nema Evrópuþingið eða ráðið afturkalli það í samræmi við 121. gr. b.

2. Um leið og framkvæmdastjórnin samþykkir afleidda gerð skal hún tilkynna það Evrópuþinginu og ráðinu.

3. Framkvæmdastjórnin skal hafa vald til að samþykkja afleiddar gerðir með fyrirvara um skilyrðin sem mælt er fyrir um í 121. gr. b og 121. gr. c.

121. gr. b

1. Evrópuþinginu eða ráðinu er hvenær sem er heimilt að afturkalla framsal valds sem um getur í 22. gr. b.

2. Sú stofnun, sem hafið hefur innri málsmeðferð til að skera úr um hvort afturkalla eigi framsal valds, skal leitast við að upplýsa hina stofnunina og framkvæmdastjórnina um það með hæfilegum fyrirvara áður en endanleg ákvörðun er tekin og tilgreina hvaða vald, sem hefur verið framselt, gæti verið afturkallað og hugsanlegar ástæður fyrir því.

3. Með ákvörðun um afturköllun skal bundinn endi á framsal þess valds sem tilgreint er í ákvörðuninni. Skal hún öðlast gildi tafarlaust eða síðar, eftir því sem tilgreint er í ákvörðuninni. Hún skal ekki hafa áhrif á gildi afleiddra gerða sem þegar eru í gildi. Hún skal birt í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

121. gr. c

1. Evrópuþingið eða ráðið geta andmælt afleiddri gerð innan tveggja mánaða frá tilkynningardegi.

Þetta tímabil skal framlengt um tvo mánuði að frumkvæði Evrópuþingsins eða ráðsins.

2. Ef hvorki Evrópuþingið né ráðið hafa andmælt afleiddri gerð þegar tímabilið, sem um getur í 1. mgr., rennur út skal hún birt í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins* og öðlast gildi á þeim degi sem þar er tilgreindur.

Áður en þetta tímabil rennur út má birta afleiddu gerðina í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins* og hún öðlast gildi ef Evrópuþingið og ráðið hafa bæði upplýst framkvæmdastjórnina um þá fyrirætlan sína að hreyfa ekki andmælum.

3. Ef annaðhvort Evrópuþingið eða ráðið andmæla afleiddri gerð innan þess tímabils sem um getur í 1. mgr. öðlast hún ekki gildi. Sú stofnun sem andmælir afleiddu gerðinni skal gefa upp ástæðurnar fyrir því.“

25. Í stað 2. mgr. 122. gr. komi eftirfarandi:

„2. Aðildarríkin skulu senda lögbærum yfirvöldum í öðru aðildarríki skýrslurnar, sem um getur í 3. mgr. 111. gr., í rafrænu formi berist þeim rökstudd beiðni þess efnis.“

26. Í stað 4. mgr. 123. gr. komi eftirfarandi:

„4. Lyfjastofnunin skal birta árlega skrá yfir lyf sem hefur verið synjað um markaðsleyfi fyrir, sem markaðsleyfið fyrir hefur verið afturkallað eða fellt tímabundið úr gildi, sem bannað hefur verið að afgreiða eða sem hafa verið tekin af markaði.“

27. Í stað 2. og 3. mgr. 126. gr. a komi eftirfarandi:

„2. Ef aðildarríki færir sér þennan kost í nyt skal það samþykka nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að kröfum í þessari tilskipun sé fullnægt, einkum þeim sem um getur í V., VI., VIII, IX. og XI. bálki. Aðildarríki geta ákveðið að 1. og 2. mgr. 63. gr. gildi ekki um lyf sem hlotið hafa markaðsleyfi skv. 1. mgr.

3. Áður en aðildarríki veitir slíkt markaðsleyfi er því:

a) skylt að tilkynna handhafa markaðsleyfisins í aðildarríkinu, þar sem viðkomandi lyf er með markaðsleyfi, um þá tillögu að veita markaðsleyfi samkvæmt þessari grein fyrir viðkomandi lyfi,

b) heimilt að fara þess á leit við lögbært yfirvald í því aðildarríki að það afhendi afrit af matsskýrslunni, sem

um getur í 4. mgr. 21. gr., og af gildandi markaðsleyfi fyrir viðkomandi lyfi. Ef þess er óskað skal lögbært yfirvald í því aðildarríki útvega afrit af matsskýrslunni og markaðsleyfinu fyrir viðkomandi lyf innan 30 daga frá viðtöku beiðni þess efnis.“

28. Í stað 127. gr. a komi eftirfarandi:

„127. gr. a

Ef veita á leyfi fyrir lyfi í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 og mannalyfjanefnd vísar í álitinu sínu til skilyrða eða takmarkana sem mælt er með að verði sett, eins og kveðið er á um í c-, ca-, cb- eða cc-lið 4. mgr. 9. gr. hennar, er framkvæmdastjórninni heimilt að samþykkja ákvörðun sem er beint til aðildarríkjanna, í samræmi við 33. og 34. gr. þessarar tilskipunar, um innleiðingu þessara skilyrða eða takmarkana.“

2. gr.

Umbreytingarákvæði

1. Að því er varðar þá skyldu sem hvílir á markaðsleyfishafanum að viðhalda og veita aðgang samkvæmt beiðni að grunnskjali lyfjagátarkerfis, sem kveðið er á um í b-lið 3. mgr. 104. gr. tilskipunar 2001/83/EB, eins og henni var breytt með þessari tilskipun, fyrir eitt eða fleiri lyf skulu aðildarríkin sjá til þess að áðurnefnd skylda gildi um markaðsleyfi sem voru veitt fyrir 21. júlí 2011, annaðhvort frá og með:

a) deginum þegar markaðsleyfin eru endurnýjuð eða

b) lokum þriggja ára tímabils sem hefst 21. júlí 2011,

hvort heldur ber fyrir að.

2. Aðildarríkin skulu sjá til þess að málsmeðferðin, sem kveðið er á um í 107. gr. m til 107. gr. q í tilskipun 2001/83/EB, eins og henni var breytt með þessari tilskipun, gildi eingöngu um rannsóknir sem hófust eftir 21. júlí 2011.

3. Að því er varðar þá skyldu markaðsleyfishafans að senda upplýsingar um aukaverkanir, sem grunur er um, í rafrænu formi til Eudravigilance-gagnagrunnsins, sem kveðið er á um í 3. mgr. 107. gr. tilskipunar 2001/83/EB, eins og henni er breytt með þessari tilskipun, skulu aðildarríkin sjá til þess að áðurnefnd skylda gildi frá og með sex mánuðum eftir að virkni gagnagrunnsins hefur verið ákvörðuð og Lyfjastofnunin hefur tilkynnt um hana.

4. Þar til Lyfjastofnunin getur tryggt að virkni Eudravigilance-gagnagrunnsins sé eins og hún er tilgreind í 24. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004, eins og henni var breytt með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins nr. 1235/2010⁽¹⁴⁾, skulu markaðsleyfishafar tilkynna, innan 15 daga frá því að markaðsleyfishafi fær vitneskju um viðkomandi tilvik, allar alvarlegar aukaverkanir, sem grunur er um og koma fram í Sambandinu, til lögbærs yfirvalds þess aðildarríkis þar sem þær áttu sér stað og tilkynna allar alvarlegar aukaverkanir, sem grunur er um og sem koma fram á yfirráðasvæði þriðja lands, til Lyfjastofnunarinnar og, sé þess óskað, til lögbærra landsyfirvalda aðildarríkjanna þar sem viðkomandi lyf er með markaðsleyfi.

5. Þar til Lyfjastofnunin getur tryggt að virkni Eudravigilance-gagnagrunnsins sé eins og hún er tilgreind í 24. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004, eins og henni var breytt með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1235/2010, getur lögbært yfirvald aðildarríkis krafist þess að markaðsleyfishafar tilkynni því um allar aukaverkanir, sem grunur er um og koma fram á yfirráðasvæði þess aðildarríkis en eru ekki alvarlegar, innan 90 daga frá því að markaðsleyfishafi fékk vitneskju um viðkomandi tilvik.

6. Á þessu tímabili skulu aðildarríkin sjá til þess að skýrslurnar, sem um getur í 4. mgr. og varða tilvik sem komu fram á yfirráðasvæði þeirra, séu strax gerðar aðgengilegar fyrir Eudravigilance-gagnagrunninn og eigi síðar en 15 dögum eftir að tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir sem grunur er um.

7. Að því er varðar þá skyldu markaðsleyfishafa að senda öryggisskýrslur, sem eru uppfærðar reglulega, til Lyfjastofnunarinnar, eins og kveðið er á um í 1. mgr. 107. gr. b í tilskipun 2001/83/EB, eins og henni er breytt með þessari tilskipun, skulu lögbær landsyfirvöld sjá til þess að áður nefnd skylda gildi frá og með tólf mánuðum eftir að gagnagrunnurinn hefur verið tekinn í notkun og Lyfjastofnunin hefur tilkynnt um það.

Uns Lyfjastofnunin getur tryggt þá virkni, sem samþykkt var fyrir gagnasafnið undir öryggisskýrslurnar sem eru uppfærðar reglulega, skulu markaðsleyfishafar leggja öryggisskýrslurnar fyrir öll aðildarríki þar sem viðkomandi lyf er með markaðsleyfi.

3. gr.

Lögleiðing

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnáráðslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 21. júlí 2012. Þau skulu þegar í stað senda framkvæmdastjórninni texta þessara ákvæða.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 21. júlí 2012.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

4. gr.

Gildistaka

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

5. gr.

Viðtakendur

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Strassborg 15. desember 2010.

Fyrir hönd Evrópuþingsins,

J. Buzek

forseti.

Fyrir hönd ráðsins,

O. Chastel

forseti.

⁽¹⁴⁾ Stjtið. ESB L 348, 31.12.2010, bls. 1.