

# RICHTLINIEN

## RICHTLINIE 2010/84/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 15. Dezember 2010

### zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Europäischen Kommission,

nach Zuleitung des Entwurfs des Gesetzgebungsakts an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses <sup>(1)</sup>,

nach Stellungnahme des Ausschusses der Regionen <sup>(2)</sup>,

nach Stellungnahme des Europäischen Datenschutzbeauftragten <sup>(3)</sup>,

gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren <sup>(4)</sup>,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Mit der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel <sup>(5)</sup> werden innerhalb der Union harmonisierte Vorschriften für die Genehmigung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln festgelegt.
- (2) Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind Pharmakovigilanz-Vorschriften erforderlich, damit Nebenwirkungen der in der Union in Verkehr gebrachten Arzneimittel vermieden, entdeckt und beurteilt werden können, da das vollständige Unbedenklichkeitsprofil eines Arzneimittels erst nach seinem Inverkehrbringen erkannt werden kann.
- (3) Die gewonnenen Erfahrungen sowie eine von der Kommission durchgeführte Beurteilung des Pharmakovigilanz-

Systems der Union haben gezeigt, dass es notwendig ist, Maßnahmen zur Verbesserung der Durchführung des Unionsrechts für die Pharmakovigilanz von Arzneimitteln zu treffen.

- (4) Zum einen ist das Hauptziel von Vorschriften über Arzneimittel der Schutz der öffentlichen Gesundheit, zum anderen sollte dieses Ziel aber so erreicht werden, dass der freie Verkehr von sicheren Arzneimitteln in der Union nicht behindert wird. Aus der Beurteilung des Pharmakovigilanz-Systems der Union ist hervorgegangen, dass divergierende Maßnahmen der Mitgliedstaaten in Fragen der Sicherheit von Arzneimitteln zu Hemmnissen für den freien Verkehr von Arzneimitteln führen. Um diesen Hemmnissen vorzubeugen oder sie zu beseitigen, sollten die bestehenden Pharmakovigilanz-Vorschriften der Union gestärkt und gestrafft werden.

- (5) Aus Gründen der Klarheit sollte die Definition des Begriffs „Nebenwirkungen“ so geändert werden, dass sichergestellt wird, dass er nicht nur schädliche und unbeabsichtigte Wirkungen bei genehmigungsgemäßer Anwendung des Arzneimittels in normaler Dosierung umfasst, sondern auch solche bei Medikationsfehlern und Anwendungen des Arzneimittels, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgehen, einschließlich Fehlgebrauch und Missbrauch des Arzneimittels. Der Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung, d. h. zumindest die begründete Möglichkeit, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einem unerwünschten Ereignis besteht, sollte ein ausreichender Grund für eine Meldung sein. Daher sollte der Begriff „vermutete Nebenwirkung“ verwendet werden, wenn auf die Meldepflichten Bezug genommen wird. Unbeschadet der bestehenden Vorschriften und der Praxis im Bereich der ärztlichen Schweigepflicht auf der Ebene der Union und der nationalen Ebene sollten die Mitgliedstaaten sicherstellen, dass Meldung und Verarbeitung personenbezogener Daten im Zusammenhang mit vermuteten Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die mit Medikationsfehlern in Verbindung stehen, vertraulich erfolgen. Die Verpflichtung der Mitgliedstaaten, Informationen zu Fragen der Pharmakovigilanz untereinander auszutauschen, oder ihre Verpflichtung, der Öffentlichkeit wichtige Informationen

<sup>(1)</sup> ABl. C 306 vom 16.12.2009, S. 28.

<sup>(2)</sup> ABl. C 79 vom 27.3.2010, S. 50.

<sup>(3)</sup> ABl. C 229 vom 23.9.2009, S. 19.

<sup>(4)</sup> Standpunkt des Europäischen Parlaments vom 22. September 2010 (noch nicht im Amtsblatt veröffentlicht) und Beschluss des Rates vom 29. November 2010.

<sup>(5)</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

über die Pharmakovigilanz betreffende Bedenken zugänglich zu machen, sollten davon unberührt bleiben. Ferner sollte der Grundsatz der Vertraulichkeit die im Strafrecht verankerten Auskunftspflichten der betreffenden Personen unberührt lassen.

- (6) Die Verunreinigung von Gewässern und Böden mit Arzneimittelrückständen wird in zunehmendem Maße zu einem Umweltproblem. Die Mitgliedstaaten sollten Maßnahmen zur Überwachung und Bewertung der möglichen Umweltrisiken der betreffenden Arzneimittel, einschließlich solcher, die Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit haben können, erwägen. Die Kommission sollte, unter anderem anhand der von der Europäischen Arzneimittelagentur, der Europäischen Umweltagentur und von den Mitgliedstaaten übermittelten Daten, einen Bericht über das Ausmaß des Problems erstellen und in diesem Zusammenhang auch die Notwendigkeit von Änderungen des Arzneimittelrechts der Union oder anderer einschlägiger Rechtsvorschriften der Union bewerten.
- (7) Um die Beobachtung und Überwachung eines oder mehrerer seiner genehmigten Arzneimittel sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Pharmakovigilanz-System einrichten, das in einer Pharmakovigilanz-Stammdokumentation festgehalten wird, die jederzeit inspiziert werden können sollte. Die zuständigen Behörden sollten diese Pharmakovigilanz-Systeme überwachen. Deshalb sollte zusammen mit dem Genehmigungsantrag eine kurze Beschreibung des entsprechenden Pharmakovigilanz-Systems eingereicht werden, einschließlich eines Verweises auf den Ort, an dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel geführt wird und von den zuständigen Behörden inspiziert werden kann.
- (8) Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten Pharmakovigilanz-Maßnahmen für jedes einzelne Arzneimittel im Rahmen eines Risikomanagement-Systems planen. Die Maßnahmen sollten in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten Risiken, den potenziellen Risiken und dem Bedarf an zusätzlichen Informationen über das Arzneimittel stehen. Ferner sollte sichergestellt werden, dass alle wichtigen Maßnahmen im Rahmen eines Risikomanagement-Systems als Bedingung in die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgenommen werden.
- (9) Mit Blick auf die öffentliche Gesundheit ist es notwendig, die zum Zeitpunkt der Genehmigung verfügbaren Daten durch zusätzliche Daten über die Unbedenklichkeit und in bestimmten Fällen über die Wirksamkeit von genehmigten Arzneimitteln zu ergänzen. Die zuständigen Behörden sollten deshalb die Befugnis erhalten, die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen zur Durchführung von Studien zur Unbedenklichkeit und zur Wirksamkeit nach der Genehmigung zu verpflichten. Diese Verpflichtung sollte zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder zu einem späteren Zeitpunkt auferlegt werden können und sollte Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sein. Solche Studien können die Erhebung von Daten zur Bewertung der Unbedenklichkeit oder der Wirksamkeit von Arzneimitteln in der alltäglichen medizinischen Praxis zum Ziel haben.
- (10) Ein verbessertes Pharmakovigilanz-System darf auf keinen Fall dazu führen, dass Genehmigungen für das Inverkehr-

bringen vorzeitig erteilt werden. Einige Arzneimittel werden jedoch mit der Verpflichtung zusätzlicher Überwachung genehmigt. Hierzu gehören alle Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff und biologische Arzneimittel, einschließlich Biosimilars, bei denen Pharmakovigilanz von vorrangiger Bedeutung ist. Die zuständigen Behörden können auch eine zusätzliche Überwachung für spezifische Arzneimittel verlangen, für die die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Genehmigung vorgeschrieben ist oder für die Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels bestehen. Die Arzneimittel, für die eine zusätzliche Überwachung vorgeschrieben ist, sollten in der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und in der Packungsbeilage mit einem schwarzen Symbol und einem geeigneten standardisierten erläuternden Satz gekennzeichnet werden. Die durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur<sup>(1)</sup> geschaffene Agentur (nachstehend „die Agentur“ genannt) sollte eine von der Öffentlichkeit einsehbare Liste von Arzneimitteln, für die eine zusätzliche Überwachung vorgeschrieben ist, führen und auf dem neuesten Stand halten.

- (11) Die Kommission sollte in Zusammenarbeit mit der Agentur und den zuständigen nationalen Behörden und nach Anhörung von Organisationen von Patienten, Verbrauchern, Ärzten und Apothekern, Sozialversicherern und anderen interessierten Kreisen dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Beurteilungsbericht über die Lesbarkeit der Zusammenfassungen der Arzneimittelmerkmale und der Packungsbeilagen und deren Nutzen für die Angehörigen der Gesundheitsberufe sowie für die Öffentlichkeit vorlegen. Im Anschluss an die Auswertung dieser Angaben sollte die Kommission gegebenenfalls Vorschläge zur Verbesserung der Aufmachung und des Inhalts der Zusammenfassungen der Arzneimittelmerkmale und der Packungsbeilagen unterbreiten, um sicherzustellen, dass diese den Angehörigen der Gesundheitsberufe beziehungsweise der Allgemeinheit nützliche Informationen liefern.
- (12) Die Erfahrung zeigt, dass die Verantwortlichkeiten der Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen hinsichtlich der Pharmakovigilanz genehmigter Arzneimittel präzisiert werden sollten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte dafür verantwortlich sein, die Unbedenklichkeit seiner Arzneimittel laufend zu überwachen, den Behörden genehmigungsrelevante Änderungen zu melden und zu gewährleisten, dass die Produktinformationen auf dem aktuellen Stand gehalten werden. Da Arzneimittel auch außerhalb der Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen angewendet werden können, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sein, alle verfügbaren Informationen, einschließlich der Ergebnisse klinischer Prüfungen oder sonstiger Studien, vorzulegen sowie jede Anwendung des Arzneimittels, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht, zu melden. Ebenso sollte

<sup>(1)</sup> ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

sichergestellt werden, dass alle zusammengetragenen relevanten Informationen zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei der Entscheidung über die Verlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt werden.

- (13) Um im Bereich der Pharmakovigilanz eine enge Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten sicherzustellen, sollte das Mandat der durch Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG eingesetzten Koordinierungsgruppe auf die Prüfung von Fragen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz aller von den Mitgliedstaaten genehmigten Arzneimittel ausgeweitet werden. Damit die Koordinierungsgruppe ihre neuen Aufgaben auf einer soliden Basis wahrnehmen kann, sollten eindeutige Regelungen hinsichtlich des erforderlichen Fachwissens, der Verfahren zur Erzielung von Einigungen oder Standpunkten, der Transparenz, der Unabhängigkeit und der beruflichen Verschwiegenheitspflicht ihrer Mitglieder sowie der notwendigen Zusammenarbeit zwischen Einrichtungen der Union und nationalen Stellen getroffen werden.
- (14) Um sicherzustellen, dass bei Entscheidungen über Pharmakovigilanz-Maßnahmen das fachliche Niveau auf Ebene der Union und auf nationaler Ebene gleichermaßen hoch ist, sollte sich die Koordinierungsgruppe bei der Erfüllung ihrer Pharmakovigilanz-Aufgaben auf die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz stützen.
- (15) Um Doppelarbeit zu vermeiden, sollte sich die Koordinierungsgruppe bei Pharmakovigilanz-Beurteilungen von in mehr als in einem Mitgliedstaat genehmigten Arzneimitteln auf einen einheitlichen Standpunkt einigen. Eine Einigung in der Koordinierungsgruppe sollte ausreichen, um die entsprechenden Pharmakovigilanz-Maßnahmen in der gesamten Union durchzuführen. Wird in der Koordinierungsgruppe keine Einigung erzielt, so sollte die Kommission ermächtigt sein, eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung über erforderliche Regelungen im Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erlassen.
- (16) Auch bei Pharmakovigilanz-Angelegenheiten, die sowohl von den Mitgliedstaaten genehmigte Arzneimittel als auch gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigte Arzneimittel betreffen, sollte eine einheitliche Beurteilung vorgenommen werden. In solchen Fällen sollte die Kommission für alle betroffenen Arzneimittel harmonisierte Maßnahmen auf der Grundlage einer Beurteilung auf Unionsebene erlassen.
- (17) Die Mitgliedstaaten sollten ein Pharmakovigilanz-System betreiben, um für die Überwachung von Arzneimitteln nützliche Informationen zu sammeln, einschließlich Informationen über vermutete Nebenwirkungen bei der Anwendung eines Arzneimittels gemäß den Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie bei jeder sonstigen Anwendung, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht, einschließlich Überdosierung, Fehlgebrauch, Missbrauch und Medikationsfehlern, sowie über solche vermuteten Nebenwirkungen, die mit beruflicher Exposition verbunden sind. Die Mitgliedstaaten sollten die Qualität des Pharmakovigilanz-Systems dadurch sicherstellen, dass Fällen vermuteter Nebenwirkungen nachgegangen wird. Zur Erfüllung dieser Aufgaben sollten die Mitgliedstaaten ein dauerhaftes Pharmakovigilanz-System einrichten, dem die entsprechenden Fachkenntnisse zur Verfügung stehen, so dass die Verpflichtungen nach dieser Richtlinie in vollem Maße erfüllt werden können.
- (18) Im Sinne einer besseren Koordinierung der Ressourcen der Mitgliedstaaten sollten diese ermächtigt werden, bestimmte Pharmakovigilanz-Aufgaben anderen Mitgliedstaaten zu übertragen.
- (19) Um die Meldung vermuteter Nebenwirkungen zu vereinfachen, sollten die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Mitgliedstaaten solche Meldungen nur an die Pharmakovigilanzdatenbank der Union und das EDV-Netz gemäß Artikel 57 Absatz 1 Buchstabe d der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 („EudraVigilance-Datenbank“) übermitteln. Die EudraVigilance-Datenbank sollte so eingerichtet werden, dass von Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen abgegebene Meldungen über vermutete Nebenwirkungen sofort an die Mitgliedstaaten weitergeleitet werden, auf deren Hoheitsgebiet die Nebenwirkung festgestellt wurde.
- (20) Um die Pharmakovigilanz-Abläufe transparenter zu gestalten, sollten die Mitgliedstaaten Internetportale für Arzneimittel einrichten und pflegen. Zu diesem Zweck sollten die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen die zuständigen Behörden vorab oder zeitgleich über Sicherheitsmitteilungen informieren; gleichermaßen sollten die zuständigen Behörden vorab solche Sicherheitsmitteilungen austauschen.
- (21) Die Vorschriften der Union zu Pharmakovigilanz sollten sich auch in Zukunft auf die entscheidende Rolle der Angehörigen der Gesundheitsberufe bei der Überwachung der Arzneimittelsicherheit gründen; es sollte berücksichtigt werden, dass auch die Patienten einen Personenkreis bilden, der vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln melden kann. Deshalb sollte die Meldung vermuteter Nebenwirkungen von Arzneimitteln sowohl durch Angehörige der Gesundheitsberufe als auch durch Patienten vereinfacht werden, und ihnen solchen Wege für die Meldung zur Verfügung gestellt werden.
- (22) Da alle Daten über vermutete Nebenwirkungen direkt in der EudraVigilance-Datenbank erfasst werden, sollten die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln dahingehend geändert werden, dass sie eine Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels statt einer ausführlichen Darstellung der bereits in der Datenbank enthaltenen Einzelfallberichte umfassen.

- (23) Verpflichtungen im Zusammenhang mit regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten sollten in einem angemessenen Verhältnis zu den mit den Arzneimitteln verbundenen Risiken stehen. Deshalb sollten regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte mit dem Risikomanagement-System für neu genehmigte Arzneimittel verbunden sein; Routinemeldungen sollten für Generika, für Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, dessen allgemeine medizinische Verwendung nachgewiesen ist, für homöopathische Arzneimittel oder für registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel nicht erforderlich sein. Allerdings sollten die zuständigen Behörden im Interesse der öffentlichen Gesundheit regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte auch für die genannten Arzneimittel vorschreiben, falls Bedenken aufgrund von Pharmakovigilanzdaten oder aufgrund des Fehlens von verfügbaren Unbedenklichkeitsdaten entstehen, in dem Fall, in dem die Verwendung des betreffenden Wirkstoffs vornehmlich in Arzneimitteln erfolgt, für die regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte nicht routinemäßig vorgeschrieben sind.
- (24) Es ist erforderlich, die gemeinsame Nutzung von Ressourcen durch die zuständigen Behörden zur Beurteilung regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte zu intensivieren. Es sollte vorgesehen werden, dass bei in mehr als in einem Mitgliedstaat genehmigten Arzneimitteln nur eine einheitliche Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte durchgeführt werden muss. Ferner sollten Verfahren eingeführt werden, die es ermöglichen, dass für alle Arzneimittel mit demselben Wirkstoff oder derselben Kombination von Wirkstoffen dieselben Vorlagetermine und derselbe Vorlagerhythmus für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte vorgegeben werden können.
- (25) Im Anschluss an eine einheitliche Beurteilung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten sollten sämtliche daraus resultierenden Maßnahmen hinsichtlich der Beibehaltung, der Änderung, der Aussetzung oder des Widerrufs der betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen im Rahmen eines Unionsverfahrens getroffen werden, das zu einem harmonisierten Ergebnis führt.
- (26) Die Mitgliedstaaten sollten bestimmte Fragen der Arzneimittelsicherheit automatisch der Agentur vorlegen und so eine unionsweite Beurteilung der Frage veranlassen. Deshalb sollten zur unionsweiten Harmonisierung der Maßnahmen Vorschriften für ein Beurteilungsverfahren durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz und für Folgemaßnahmen hinsichtlich der betroffenen Genehmigungen erlassen werden.
- (27) Im Zusammenhang mit der Klarstellung und Stärkung der Vorschriften über Pharmakovigilanz-Tätigkeiten in der Richtlinie 2001/83/EG ist es angebracht, auch die Verfahren für alle unionsweiten Bewertungen von Sicherheitsfragen im Zusammenhang mit Arzneimitteln nach deren Genehmigung weiter zu präzisieren. Zu diesem Zweck sollte die Zahl der Verfahren für die unionsweite Bewertung auf zwei begrenzt werden, von denen eines eine rasche Bewertung gestattet und dann angewendet werden sollte, wenn dringende Maßnahmen für notwendig erachtet werden. Unabhängig davon, ob das Dringlichkeitsverfahren oder das Standardverfahren zur Anwendung kommt und ob das Arzneimittel gemäß dem zentralisierten oder dem nicht-zentralisierten Verfahren genehmigt wurde, sollte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz immer dann eine Empfehlung abgeben, wenn der Grund für die Maßnahmen auf Pharmakovigilanzdaten beruht. Es ist angemessen, dass sich die Koordinierungsgruppe und der Ausschuss für Humanarzneimittel bei der Durchführung der Bewertung der betreffenden Angelegenheit auf diese Empfehlung stützen.
- (28) Es ist erforderlich, harmonisierte Leitlinien sowie ein Verfahren zur behördlichen Überwachung nicht-interventioneller, von den zuständigen Behörden geforderter Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung einzuführen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initiiert, geleitet oder finanziert werden und in deren Rahmen Daten von Patienten oder Angehörigen der Gesundheitsberufe erhoben werden, weshalb sie nicht unter die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln<sup>(1)</sup> fallen. Die Überwachung solcher Studien sollte dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz obliegen. Studien, die nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels von nur einer zuständigen Behörde gefordert werden und nur in einem Mitgliedstaat durchzuführen sind, sollten von der nationalen zuständigen Behörde des Mitgliedstaats überwacht werden, in dem die Studie durchzuführen ist. Es sollten ferner Vorkehrungen für eventuelle Folgemaßnahmen bezüglich der betroffenen Genehmigungen getroffen werden, um so zu unionsweit harmonisierten Maßnahmen zu gelangen.
- (29) Um die Bestimmungen zur Pharmakovigilanz durchzusetzen, sollten die Mitgliedstaaten dafür sorgen, dass gegen Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, die ihren Pharmakovigilanz-Verpflichtungen nicht nachkommen, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden. Wenn den in der Genehmigung enthaltenen Bedingungen nicht innerhalb der gesetzten Frist Folge geleistet wird, sollten die zuständigen nationalen Behörden zur Überprüfung der Genehmigung befugt sein.

<sup>(1)</sup> ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

- (30) Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sollten die zuständigen nationalen Behörden für ihre Pharmakovigilanz-Tätigkeiten mit angemessenen Mitteln ausgestattet werden. Es sollte durch Ermächtigung der zuständigen nationalen Behörden zur Gebührenerhebung bei Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen sichergestellt werden, dass eine angemessene Finanzierung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten möglich ist. Die Verwaltung dieser Mittel sollte jedoch ständig von den zuständigen nationalen Behörden kontrolliert werden, damit ihre Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Pharmakovigilanz-Tätigkeiten gewährleistet ist.
- (31) Es sollte den Mitgliedstaaten möglich sein, den relevanten Beteiligten zu gestatten, unter gewissen Bedingungen von bestimmten Vorschriften der Richtlinie 2001/83/EG in Bezug auf die Anforderungen an Etikettierung und Verpackung abzuweichen, um gravierende Verfügbarkeitsprobleme zu beseitigen, die dadurch entstehen, dass es keine genehmigten oder in Verkehr gebrachten Arzneimittel gibt oder dass diese knapp sind.
- (32) Da das Ziel dieser Richtlinie, die Sicherheit von in der Union in Verkehr gebrachten Arzneimitteln auf eine in allen Mitgliedstaaten harmonisierte Weise zu verbessern, auf Ebene der Mitgliedstaaten nicht ausreichend verwirklicht werden kann und wegen des Umfangs der Maßnahmen besser auf Unionsebene zu verwirklichen ist, kann die Union im Einklang mit dem in Artikel 5 des Vertrags über die Europäische Union (EUV) niedergelegten Subsidiaritätsprinzip tätig werden. Entsprechend dem in demselben Artikel genannten Verhältnismäßigkeitsprinzip geht diese Richtlinie nicht über das für die Erreichung dieses Ziels erforderliche Maß hinaus.
- (33) Diese Richtlinie gilt unbeschadet der Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr<sup>(1)</sup> und der Verordnung (EG) Nr. 45/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2000 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Organe und Einrichtungen der Gemeinschaft und zum freien Datenverkehr<sup>(2)</sup>. Zur Ermittlung, zur Beurteilung, zum Verständnis und zur Abwehr von Nebenwirkungen sowie zur Ermittlung und Festlegung von Maßnahmen, die auf die Minderung der Risiken und die Erhöhung des Nutzens von Arzneimitteln zum Schutze der öffentlichen Gesundheit gerichtet sind, sollte die Möglichkeit bestehen, personenbezogene Daten im EudraVigilance-System unter Einhaltung der Rechtsvorschriften der Union zum Datenschutz zu verarbeiten. Der Schutz der öffentlichen Gesundheit ist von großem öffentlichem Interesse, und demzufolge ist die Verarbeitung personenbezogener Daten zu rechtfertigen, wenn personenbezogene Gesundheitsdaten nur im Rahmen des Notwendigen verarbeitet werden und die beteiligten Akteure diese Notwendigkeit in jedem Stadium des Pharmakovigilanzprozesses abwägen.
- (34) Bei den Bestimmungen über die Überwachung von Arzneimitteln in der Richtlinie 2001/83/EG handelt es sich um spezielle Bestimmungen im Sinne des Artikels 15 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 765/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. Juli 2008 über die Vorschriften für die Akkreditierung und Marktüberwachung im Zusammenhang mit der Vermarktung von Produkten<sup>(3)</sup>.
- (35) Die in dieser Richtlinie vorgesehenen Pharmakovigilanz-Tätigkeiten machen die Festlegung, einheitlicher Vorgaben für den Inhalt und die Pflege der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation sowie die Festlegung der Mindestanforderungen an das Qualitätssystem für die Umsetzung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durch die zuständigen nationalen Behörden und die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die Verwendung der international anerkannten Terminologie, Formate und Standards für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und für die Mindestanforderungen an die Überwachung der in der EudraVigilance-Datenbank enthaltenen Daten zur Ermittlung neuer oder veränderter Risiken erforderlich. Das Format und der Inhalt der elektronischen Übermittlung vermuteter Nebenwirkungen durch die Mitgliedstaaten und die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, das Format und der Inhalt der elektronisch übermittelten regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte und Risikomanagementpläne sowie das Format von Protokollen, Kurzdarstellungen und Abschlussberichten von Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung sollten ebenfalls festgelegt werden. Gemäß Artikel 291 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union (AEUV) werden allgemeine Regeln und Grundsätze, nach denen die Mitgliedstaaten die Wahrnehmung der Durchführungsbefugnisse durch die Kommission kontrollieren, im Voraus durch eine Verordnung gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren angenommen. Bis zum Erlass dieser neuen Verordnung findet weiterhin der Beschluss 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse<sup>(4)</sup> Anwendung, mit Ausnahme des nicht anwendbaren Regelungsverfahrens mit Kontrolle.
- (36) Der Kommission sollte die Befugnis übertragen werden, gemäß Artikel 290 AEUV delegierte Rechtsakte zu erlassen, um die Bestimmungen in Artikel 21a und 22a der Richtlinie 2001/83/EG zu ergänzen. Der Kommission sollte die Befugnis übertragen werden, weitere Maßnahmen zur Festlegung der Situationen zu erlassen, in denen Wirksamkeitsstudien nach der Genehmigung vorgeschrieben werden können. Es ist von besonderer Bedeutung, dass die Kommission bei ihren vorbereitenden Arbeiten angemessene Konsultationen — auch auf der Ebene von Experten — durchführt.
- (37) Gemäß Nummer 34 der Interinstitutionellen Vereinbarung über bessere Rechtsetzung<sup>(5)</sup> sind die Mitgliedstaaten aufgefordert, für ihre eigenen Zwecke und im Interesse der Union eigene Tabellen aufzustellen, aus denen im Rahmen des Möglichen die Entsprechungen zwischen dieser Richtlinie und den Umsetzungsmaßnahmen zu entnehmen sind, und diese zu veröffentlichen.
- (38) Die Richtlinie 2001/83/EG sollte entsprechend geändert werden —

<sup>(1)</sup> ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

<sup>(2)</sup> ABl. L 8 vom 12.1.2001, S. 1.

<sup>(3)</sup> ABl. L 218 vom 13.8.2008, S. 30.

<sup>(4)</sup> ABl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

<sup>(5)</sup> ABl. C 321 vom 31.12.2003, S. 1.

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

**Änderung der Richtlinie 2001/83/EG**

Die Richtlinie 2001/83/EG wird wie folgt geändert:

1. Artikel 1 wird wie folgt geändert:

a) Nummer 11 erhält folgende Fassung:

„11. Nebenwirkung: Eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist.“

b) Nummer 14 wird gestrichen.

c) Nummer 15 erhält folgende Fassung:

„15. Unbedenklichkeitsstudie nach der Genehmigung: Jede Studie zu einem genehmigten Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.“

d) Folgende Nummern werden eingefügt:

„28b. Risikomanagement-System: eine Reihe von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und -Maßnahmen, durch die Risiken im Zusammenhang mit Arzneimitteln ermittelt, beschrieben, vermieden oder minimiert werden sollen; dazu gehört auch die Bewertung der Wirksamkeit derartiger Tätigkeiten und Maßnahmen.

28c. Risikomanagement-Plan: eine detaillierte Beschreibung des Risikomanagement-Systems

28d. Pharmakovigilanz-System: System, das der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Mitgliedstaaten anwendet, um den in Titel IX aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen und das der Überwachung der Sicherheit genehmigter Arzneimittel und der Entdeckung sämtlicher Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dient.

28e. Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (Pharmakovigilanz-Master-File): Detaillierte Beschreibung des Systems der Pharmakovigilanz, das der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf eines oder mehrere genehmigte Arzneimittel anwendet.“

2. Artikel 8 Absatz 3 wird wie folgt geändert:

a) Buchstabe ia erhält folgende Fassung:

„ia) Zusammenfassung des Pharmakovigilanz-Systems des Antragstellers, die Folgendes umfassen muss:

- Nachweis, dass der Antragsteller über eine qualifizierte Person verfügt, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich ist,
- Angabe der Mitgliedstaaten, in denen diese Person ansässig und tätig ist,
- die Kontaktangaben zu dieser qualifizierten Person,

— vom Antragsteller unterzeichnete Erklärung, dass er über die notwendigen Mittel verfügt, um den in Titel IX aufgeführten Aufgaben und Pflichten nachzukommen,

— Angabe des Ortes, an dem die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel geführt wird.“

b) Folgender Buchstabe wird nach Buchstabe ia eingefügt:

iaa) Risikomanagement-Plan, mit einer Beschreibung des Risikomanagementsystems, das der Antragsteller für das betreffende Arzneimittel einführen wird, verbunden mit einer Zusammenfassung;

c) Buchstabe l erhält folgende Fassung:

„l) Kopien von:

— allen in einem anderen Mitgliedstaat oder einem Drittland erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels, einer Zusammenfassung der Unbedenklichkeitsdaten einschließlich der Daten aus den regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, soweit verfügbar, und den Berichten über vermutete Nebenwirkungen, zusammen mit einer Liste der Mitgliedstaaten, in denen ein nach dieser Richtlinie gestellter Antrag auf Genehmigung geprüft wird;

— der vom Antragsteller gemäß Artikel 11 vorgeschlagenen oder durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 21 genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der gemäß Artikel 59 vorgeschlagenen oder durch die zuständigen Behörden des Mitgliedstaats gemäß Artikel 61 genehmigten Packungsbeilage;

— Einzelheiten aller Entscheidungen zur Versagung der Genehmigung, ob in der Union oder in einem Drittland, und der Gründe für diese Entscheidung;“

d) Buchstabe n wird gestrichen.

e) Folgende Unterabsätze werden nach Unterabsatz 2 angefügt:

„Das Risikomanagement-System gemäß Unterabsatz 1 Buchstabe iaa muss in einem angemessenen Verhältnis zu den ermittelten und den potenziellen Risiken des Arzneimittels und dem Bedarf an Daten über die Unbedenklichkeit nach der Genehmigung stehen.

Die in Unterabsatz 1 genannten Angaben sind gegebenenfalls auf den neuesten Stand zu bringen.“

3. In Artikel 11 werden folgende Unterabsätze angefügt:

„Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels muss bei Arzneimitteln, die sich auf der Liste gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befinden,

folgende Erklärung enthalten: ‚Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.‘ Dieser Erklärung muss das schwarze Symbol gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorangehen und ein geeigneter standardisierter erläuternder Satz folgen.

Bei allen Arzneimitteln ist ein Standardtext aufzunehmen, durch den die Angehörigen von Gesundheitsberufen ausdrücklich aufgefordert werden, vermutete Nebenwirkungen in Übereinstimmung mit dem in Artikel 107a Absatz 1 genannten nationalen System für Spontanmeldungen zu melden. In Übereinstimmung mit Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 2 müssen unterschiedliche Arten der Meldung einschließlich der Meldung auf elektronischem Weg zur Verfügung stehen.“

4. Artikel 16g Absatz 1 erhält folgende Fassung:

„(1) Artikel 3 Absätze 1 und 2, Artikel 4 Absatz 4, Artikel 6 Absatz 1, Artikel 12, Artikel 17 Absatz 1, die Artikel 19, 20, 23, 24, 25, 40 bis 52, 70 bis 85 und 101 bis 108b, Artikel 111 Absätze 1 und 3, die Artikel 112, 116, 117, 118, 122, 123 und 125, Artikel 126 Absatz 2 und Artikel 127 dieser Richtlinie sowie die Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (\*) gelten sinngemäß für jede Registrierung als traditionelles Arzneimittel nach diesem Kapitel.

(\*) ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22.“

5. Artikel 17 wird wie folgt geändert:

a) In Absatz 1 Unterabsatz 2 werden die Worte „Artikeln 27“ durch die Worte „Artikeln 28“ ersetzt;

b) In Absatz 2 werden die Worte „Artikel 27“ durch die Worte „Artikel 28“ ersetzt;

6. In Artikel 18 werden die Worte „Artikeln 27“ durch die Worte „Artikeln 28“ ersetzt;

7. In Artikel 21 erhalten die Absätze 3 und 4 folgende Fassung:

„(3) Die zuständigen nationalen Behörden stellen der Öffentlichkeit zu jedem von ihnen genehmigten Arzneimittel unverzüglich die Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit der Packungsbeilage, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und allen Bedingungen gemäß den Artikeln 21a, 22 und 22a sowie den Fristen für ihre Einhaltung zur Verfügung.

(4) Die zuständige nationale Behörde erstellt zu dem betreffenden Arzneimittel einen Beurteilungsbericht und gibt Kommentare zum Dossier hinsichtlich der Ergebnisse

von pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen Studien, dem Risikomanagement- und dem Pharmakovigilanz-System ab. Der Beurteilungsbericht wird aktualisiert, wenn neue Informationen verfügbar werden, die für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels von Bedeutung sind.

Die zuständige nationale Behörde stellt der Öffentlichkeit unverzüglich den Beurteilungsbericht und die Begründung für die Stellungnahme nach Streichung aller vertraulichen Angaben kommerzieller Art zur Verfügung. Die Begründung wird für jede beantragte Indikation gesondert angegeben.

Der öffentliche Beurteilungsbericht enthält eine allgemeinverständlich formulierte Zusammenfassung. Diese Zusammenfassung muss insbesondere einen Abschnitt über die Bedingungen der Anwendung des Arzneimittels enthalten.“

8. Folgender Artikel wird eingefügt:

„Artikel 21a

Zusätzlich zu den Bestimmungen des Artikels 19 kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels unter einer oder mehrerer der folgenden Bedingungen erteilt werden:

- a) Ergreifen bestimmter im Risikomanagement-System enthaltener Maßnahmen zur Gewährleistung der sicheren Anwendung des Arzneimittels;
- b) Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung;
- c) Einhaltung von Verpflichtungen im Hinblick auf die Erfassung oder Meldung von vermuteten Nebenwirkungen, die über die in Titel IX genannten hinausgehen;
- d) alle sonstigen Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels;
- e) Bestehen eines angemessenen Pharmakovigilanz-Systems;
- f) Durchführung von Wirksamkeitsstudien nach der Genehmigung, soweit Bedenken bezüglich einzelner Aspekte der Wirksamkeit des Arzneimittels bestehen und erst nach seinem Inverkehrbringen beseitigt werden können. Eine solche Verpflichtung bezüglich der Durchführung solcher Studien baut auf den gemäß Artikel 22b erlassenen delegierten Rechtsakten auf und trägt den wissenschaftlichen Leitlinien gemäß Artikel 108a Rechnung.

In der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden, soweit erforderlich, Fristen für die Erfüllung dieser Bedingungen gesetzt.“

## 9. Artikel 22 erhält folgende Fassung:

## „Artikel 22

In Ausnahmefällen und nach Konsultation des Antragstellers kann die Genehmigung für das Inverkehrbringen unter bestimmten Bedingungen, die insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen nationalen Behörden über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit seiner Anwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen, erteilt werden.

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen kann nur erteilt werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er aus objektiven und nachprüfbaren Gründen keine vollständigen Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zur Verfügung stellen kann, und muss auf einem der in Anhang I genannten Gründe beruhen.

Die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Bedingungen abhängig.“

## 10. Folgende Artikel werden eingefügt:

## „Artikel 22a

(1) Nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen kann die zuständige nationale Behörde dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Verpflichtung auferlegen,

- a) dass er eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Genehmigung durchführt, falls Bedenken hinsichtlich der Risiken eines genehmigten Arzneimittels bestehen. Betreffen dieselben Bedenken mehr als ein Arzneimittel, legt die zuständige nationale Behörde nach Konsultation des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz den betroffenen Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nahe, eine gemeinsame Unbedenklichkeitsstudie nach der Genehmigung durchzuführen;
- b) dass er eine Wirksamkeitsstudie nach der Genehmigung durchführt, wenn Erkenntnisse über die Krankheit oder die klinische Methodik darauf hindeuten, dass frühere Bewertungen der Wirksamkeit möglicherweise erheblich korrigiert werden müssen. Die Verpflichtung, diese Wirksamkeitsstudien nach der Genehmigung durchzuführen, muss auf den gemäß Artikel 22b erlassenen delegierten Rechtsakten aufbauen und den wissenschaftlichen Leitlinien gemäß Artikel 108a Rechnung tragen.

Die Auferlegung einer solchen Verpflichtung ist hinreichend zu begründen und erfolgt schriftlich; dabei müssen die Ziele der Studie sowie ein Zeitrahmen für ihre Vorlage und ihre Durchführung vorgegeben werden.

(2) Die zuständige nationale Behörde räumt dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Möglichkeit ein, innerhalb einer von ihr gesetzten Frist schriftlich zu der

Auferlegung der Verpflichtung Stellung zu nehmen, wenn der Inhaber der Genehmigung dies innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der schriftlichen Auferlegung der Verpflichtung beantragt.

(3) Auf der Grundlage der schriftlichen Stellungnahme des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zieht die zuständige nationale Behörde die Verpflichtung zurück oder bestätigt sie. Bestätigt die zuständige nationale Behörde die Verpflichtung, so wird die Genehmigung für das Inverkehrbringen geändert und die Verpflichtung als Bedingung darin aufgenommen, und das Risikomanagement-System wird entsprechend aktualisiert.

## Artikel 22b

(1) Zur Festlegung der Situationen, in denen Wirksamkeitsstudien nach der Genehmigung gemäß Artikel 21a und 22a dieser Richtlinie vorgeschrieben werden können, kann die Kommission durch delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 121a und unter den in den Artikeln 121b und 121c genannten Bedingungen Maßnahmen erlassen, um die Bestimmungen der Artikel 21a und 22a zu ergänzen.

(2) Beim Erlass dieser delegierten Rechtsakte handelt die Kommission in Übereinstimmung mit den Bestimmungen dieser Richtlinie.

## Artikel 22c

(1) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nimmt alle Bedingungen gemäß den Artikeln 21a, 22 oder 22a in sein Risikomanagement-System auf.

(2) Die Mitgliedstaaten unterrichten die Agentur über die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die sie unter den Bedingungen gemäß Artikel 21a, 22 oder 22a erteilt haben.“

## 11. Artikel 23 erhält folgende Fassung:

## „Artikel 23

(1) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigt nach Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen bezüglich der Herstellungs- und Kontrollmethoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d und h den Stand von Wissenschaft und Technik und nimmt gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vor, um die Herstellung und Kontrolle des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.

Diese Änderungen unterliegen der Genehmigung der zuständigen Behörde des betroffenen Mitgliedstaats.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen teilt der zuständigen Behörde unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die Änderung der Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 8 Absatz 3, den Artikeln 10, 10a, 10b und 11 oder Artikel 32 Absatz 5 oder Anhang I nach sich ziehen könnten.



Insbesondere teilt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der zuständigen nationalen Behörde unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, sowie alle anderen neuen Informationen mit, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten. Zu diesen Informationen gehören sowohl positive als auch negative Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anderen Studien, die sich nicht nur auf die in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten, sondern auf alle Indikationen und Bevölkerungsgruppen beziehen können, sowie Angaben über eine Anwendung des Arzneimittels, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht.

(3) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass die Produktinformationen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand gehalten werden, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.

(4) Damit sie das Nutzen-Risiko-Verhältnis kontinuierlich bewerten kann, kann die zuständige nationale Behörde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jederzeit die Vorlage von Daten anfordern, die belegen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin günstig ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat einer solchen Anforderung stets vollständig und unverzüglich nachzukommen.

Die zuständige nationale Behörde kann vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jederzeit die Vorlage einer Kopie der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation verlangen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss diese Kopie spätestens sieben Tage nach Erhalt der Aufforderung vorlegen.“

12. Artikel 24 wird wie folgt geändert:

a) Absatz 2 Unterabsatz 2 erhält folgende Fassung:

„Zu diesem Zweck legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der zuständigen nationalen Behörde spätestens neun Monate vor Ablauf der nach Absatz 1 vorgesehenen Gültigkeitsdauer der Genehmigung eine konsolidierte Fassung der Unterlagen in Bezug auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vor; darin sind Bewertungen von Daten aus den gemäß Titel IX vorgelegten Berichten über vermutete Nebenwirkungen und den regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten sowie Informationen über alle seit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgenommenen Änderungen enthalten.“

b) Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„(3) Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen, die verlängert wird, gilt ohne zeitliche Begrenzung, es sei denn, die zuständige nationale Behörde beschließt in begründeten Fällen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz, einschließlich einer zu geringen Anzahl an Patienten, bei denen das betreffende Arzneimittel angewandt wird, die Genehmigung erneut um fünf Jahre gemäß Absatz 2 zu verlängern.“

13. Der Titel „Kapitel 4 — Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren“ wird gestrichen.

14. Artikel 27 wird wie folgt geändert:

a) Die Absätze 1 und 2 erhalten folgende Fassung:

„(1) Es wird eine Koordinierungsgruppe für folgende Zwecke eingesetzt:

a) Prüfung aller Fragen im Zusammenhang mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels in zwei oder mehr Mitgliedstaaten nach den in Kapitel 4 vorgesehenen Verfahren;

b) Prüfung von Fragen im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz von Arzneimitteln, die von den Mitgliedstaaten genehmigt worden sind, gemäß den Artikeln 107c, 107e, 107g, 107k und 107q;

c) Prüfung von Fragen im Zusammenhang mit Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die von den Mitgliedstaaten erteilt worden sind, gemäß Artikel 35 Absatz 1.

Die Agentur stellt dieser Koordinierungsgruppe das Sekretariat zur Verfügung.

Bei der Erfüllung ihrer Pharmakovigilanz-Aufgaben, einschließlich der Genehmigung von Risikomanagement-Systemen und der Überwachung ihrer Wirksamkeit, stützt sich die Koordinierungsgruppe auf die wissenschaftliche Bewertung und die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz gemäß Artikel 56 Absatz 1 Buchstabe aa der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

(2) Die Koordinierungsgruppe setzt sich aus einem Vertreter je Mitgliedstaat zusammen, die für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren benannt werden. Die Mitgliedstaaten können für einen verlängerbaren Zeitraum von drei Jahren einen Stellvertreter benennen. Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe können sich von Sachverständigen begleiten lassen.

Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe und die Sachverständigen stützen sich bei der Erfüllung ihrer Aufgaben auf die wissenschaftlichen und administrativen Ressourcen, die den zuständigen nationalen Behörden zur Verfügung stehen. Jede zuständige nationale Behörde achtet auf das fachliche Niveau der durchgeführten Bewertungen und unterstützt die benannten Mitglieder der Koordinierungsgruppe und die Sachverständigen bei ihrer Arbeit.

Hinsichtlich der Transparenz und der Unabhängigkeit der Mitglieder der Koordinierungsgruppe gilt Artikel 63 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.“

b) Folgende Absätze werden hinzugefügt:

„(4) Der Verwaltungsdirektor der Agentur oder sein Vertreter und die Vertreter der Kommission dürfen an allen Sitzungen der Koordinierungsgruppe teilnehmen.

(5) Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe stellen eine angemessene Koordinierung zwischen den Aufgaben dieser Gruppe und der Arbeit der zuständigen nationalen Behörden, einschließlich der mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen befassten Beratungsorgane, sicher.

(6) Sofern in dieser Richtlinie nicht anders vorgesehen, bemühen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten nach Kräften um einvernehmliche Standpunkte zu den zu treffenden Maßnahmen. Kann keine Einigung erzielt werden, gilt der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten.

(7) Die Mitglieder der Koordinierungsgruppe dürfen auch nach ihrem Ausscheiden keine Informationen preisgeben, die unter das Berufsgeheimnis fallen.“

15. Nach Artikel 27 wird folgender Titel eingefügt:

„KAPITEL 4

**Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren“.**

16. Artikel 31 Absatz 1 wird wie folgt geändert:

a) Unterabsatz 1 erhält folgende Fassung:

„Die Mitgliedstaaten, die Kommission, der Antragsteller oder der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen befassen in besonderen Fällen von Unionsinteresse den Ausschuss mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 32, 33 und 34, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, über die Aussetzung oder den Widerruf einer Genehmigung für das Inverkehrbringen bzw. über jede andere Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die für erforderlich gehalten wird, entscheiden.“

b) Nach Unterabsatz 1 werden folgende Unterabsätze eingefügt:

„Ergibt sich eine solche Befassung aus der Bewertung von Pharmakovigilanzdaten eines genehmigten Arzneimittels, ist die Angelegenheit an den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz zu verweisen, und Artikel 107j Absatz 2 kann Anwendung finden. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz gibt nach dem Verfahren des Artikels 32 eine Empfehlung ab. Die abschließende Empfehlung wird dem Ausschuss für Humanarzneimittel oder gegebenenfalls der Koordinierungsgruppe übermittelt, und es gilt das Verfahren des Artikels 107k.

Wird jedoch dringendes Handeln für notwendig erachtet, gilt das Verfahren der Artikel 107i bis 107k.“

17. Artikel 36 wird gestrichen.

18. Artikel 59 wird wie folgt geändert:

a) Absatz 1 wird wie folgt geändert:

i) Buchstabe e erhält folgende Fassung:

„e) eine Beschreibung der Nebenwirkungen, die bei normaler Anwendung des Arzneimittels eintreten können, und der gegebenenfalls zu ergreifenden Gegenmaßnahmen.“

ii) Folgende Unterabsätze werden angefügt:

„Bei Arzneimitteln, die sich auf der Liste gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 befinden, muss folgende zusätzliche Erklärung aufgenommen werden: ‚Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.‘ Dieser Erklärung muss das schwarze Symbol gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorangehen und ein geeigneter standardisierter erläuternder Satz folgen.

Bei allen Arzneimitteln ist ein Standardtext aufzunehmen, durch den die Patienten ausdrücklich aufgefordert werden, vermutete Nebenwirkungen ihren Ärzten, Apothekern, Angehörigen von Gesundheitsberufen oder unmittelbar dem in Artikel 107a Absatz 1 genannten nationalen System für Spontanmeldungen zu melden, wobei die zur Verfügung stehenden unterschiedlichen Arten der Meldung (Meldung auf elektronischem Weg, auf dem Postweg oder sonstigen Wegen) gemäß Artikel 107a Absatz 1 Unterabsatz 2 anzugeben sind.“

b) Der folgende Absatz wird angefügt:

„(4) Die Kommission unterbreitet dem Europäischen Parlament und dem Rat bis zum 1. Januar 2013 einen Beurteilungsbericht über gegenwärtig bestehende Unzulänglichkeiten der Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale sowie der Packungsbeilage und über mögliche Verbesserungen, die dazu dienen, den Anforderungen der Patienten und der Angehörigen der Gesundheitsberufe besser Rechnung zu tragen. Die Kommission legt auf der Grundlage des Berichts und nach Konsultation mit geeigneten Vertretern interessierter Kreise gegebenenfalls Vorschläge zur Verbesserung der Lesbarkeit, der Aufmachung und des Inhalts dieser Unterlagen vor.“

19. Artikel 63 Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„(3) Soll das Arzneimittel nicht direkt an den Patienten abgegeben werden oder wenn hinsichtlich des Arzneimittels gravierende Verfügbarkeitsprobleme bestehen, können die zuständigen Behörden vorbehaltlich von Maßnahmen, die sie zur Gewährleistung der menschlichen Gesundheit für notwendig halten, von der Verpflichtung absehen, dass die Etikettierung und die Packungsbeilage bestimmte Angaben aufweisen müssen. Sie können zudem ganz oder teilweise von der Verpflichtung absehen, dass die Etikettierung und die Packungsbeilage in der Amtssprache oder den Amtssprachen des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird, abgefasst sein müssen.“

20. Titel IX erhält folgende Fassung:

„TITEL IX

## PHARMAKOVIGILANZ

### KAPITEL 1

#### Allgemeine Bestimmungen

##### Artikel 101

(1) Um ihren Pharmakovigilanz-Aufgaben nachzukommen und an Pharmakovigilanz-Aktivitäten der Union teilzunehmen, betreiben die Mitgliedstaaten ein Pharmakovigilanz-System.

Das Pharmakovigilanz-System dient dazu, Informationen über die Risiken von Arzneimitteln für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit zusammenzutragen. Diese Informationen betreffen insbesondere Nebenwirkungen beim Menschen, die bei genehmigungsgemäßer Anwendung des Arzneimittels sowie bei einer Anwendung, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht, entstehen, und Nebenwirkungen in Verbindung mit beruflicher Exposition gegenüber dem Arzneimittel.

(2) Die Mitgliedstaaten müssen anhand des Pharmakovigilanz-Systems gemäß Absatz 1 sämtliche Informationen wissenschaftlich auswerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung prüfen und gegebenenfalls Regelungen im Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen treffen. Sie führen regelmäßige Audits ihrer Phar-

makovigilanz-Systeme durch und erstatten der Kommission spätestens am 21. September 2013 und danach alle zwei Jahre Bericht.

(3) Jeder Mitgliedstaat benennt eine für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Aufgaben zuständige Behörde.

(4) Die Kommission kann die Mitgliedstaaten dazu auffordern, unter der Koordination der Agentur an der internationalen Harmonisierung und Normung technischer Maßnahmen im Bereich der Pharmakovigilanz teilzunehmen.

#### Artikel 102

Die Mitgliedstaaten

- a) treffen alle geeigneten Maßnahmen, damit Patienten sowie Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Gesundheitsberufe vermutete Nebenwirkungen den zuständigen nationalen Behörden melden; bei der Erfüllung dieser Aufgaben können gegebenenfalls Verbraucherverbände, Patientenorganisationen und Berufsverbände der Angehörigen von Gesundheitsberufen beteiligt werden;
- b) erleichtern Meldungen von Patienten, indem sie neben dem internetbasierten Meldeformat auch andere Meldeformate zur Verfügung stellen;
- c) treffen alle geeigneten Maßnahmen, um genaue und überprüfbare Daten für die wissenschaftliche Auswertung von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen zu gewinnen;
- d) stellen sicher, dass wichtige Informationen über Bedenken aus dem Bereich der Pharmakovigilanz, die die Anwendung eines Arzneimittels betreffen, der Öffentlichkeit zeitnah zur Verfügung stehen, indem sie nach Bedarf auf dem Internetportal und erforderlichenfalls auch auf andere Weise veröffentlicht werden;
- e) stellen durch Anwendung von Methoden zur Informationssammlung und erforderlichenfalls durch Nachverfolgung von Berichten über vermutete Nebenwirkungen sicher, dass alle geeigneten Maßnahmen getroffen werden, um sämtliche biologischen Arzneimittel, die in ihrem Hoheitsgebiet verschrieben, abgegeben oder verkauft werden und über deren vermutete Nebenwirkungen Berichte vorliegen, klar zu identifizieren, wobei der Name des Arzneimittels gemäß Artikel 1 Absatz 20 und die Nummer der Herstellungscharge genau angegeben werden sollten;
- f) treffen die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, die den Verpflichtungen dieses Titels nicht nachkommen, wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.

Für die Zwecke von Absatz 1 Nummern a und e können die Mitgliedstaaten Ärzten, Apothekern und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe bestimmte Pflichten auferlegen.

*Artikel 103*

Ein Mitgliedstaat kann alle ihm im Rahmen dieses Titels übertragenen Aufgaben einem anderen Mitgliedstaat übertragen, falls dieser dem schriftlich zustimmt. Ein Mitgliedstaat darf nicht mehr als einen anderen Mitgliedstaat vertreten.

Der die Aufgaben übertragende Mitgliedstaat muss die Kommission, die Agentur und alle anderen Mitgliedstaaten schriftlich über die Übertragung unterrichten. Der übertragende Mitgliedstaat und die Agentur müssen diese Informationen veröffentlichen.

*Artikel 104*

(1) Um seinen Pharmakovigilanz-Aufgaben nachzukommen, betreibt der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Pharmakovigilanz-System, das dem in Artikel 101 Absatz 1 geregelten Pharmakovigilanz-System des betreffenden Mitgliedstaats entspricht.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist verpflichtet, anhand des in Absatz 1 genannten Pharmakovigilanz-Systems sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und erforderlichenfalls geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterzieht sein Pharmakovigilanz-System regelmäßigen Audits. Er vermerkt die wichtigsten Ergebnisse der Audits in seiner Pharmakovigilanz-Stammdokumentation und stellt nach Maßgabe der Auditergebnisse sicher, dass ein Aktionsplan zur Mängelbeseitigung ausgearbeitet und befolgt wird. Wenn die Maßnahmen zur Mängelbeseitigung vollständig durchgeführt sind, kann der Vermerk gelöscht werden.

(3) Im Rahmen seines Pharmakovigilanz-Systems muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- a) ständig und kontinuierlich über eine für die Pharmakovigilanz verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person verfügen;
- b) eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation führen und diese auf Anfrage zur Verfügung stellen;
- c) ein Risikomanagement-System für jedes einzelne Arzneimittel betreiben;
- d) die Ergebnisse von Maßnahmen zur Risikominimierung überwachen, die Teil des Risikomanagement-Plans sind oder die gemäß Artikel 21a, 22 oder 22a als Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannt werden;
- e) Aktualisierungen des Risikomanagement-Systems vornehmen und Pharmakovigilanz-Daten überwachen, um zu ermitteln, ob es neue Risiken gibt, sich bestehende Risiken verändert haben oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Die in Unterabsatz 1 Buchstabe a genannte qualifizierte Person muss in der Union ansässig und tätig sein und ist für die Einrichtung und die Führung des Pharmakovigilanz-Systems verantwortlich. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt der zuständigen Behörde und der Agentur den Namen und die Kontaktangaben der qualifizierten Person.

(4) Unbeschadet der Bestimmungen des Absatzes 3 können die zuständigen nationalen Behörden die Benennung einer Kontaktperson für Pharmakovigilanz-Fragen auf nationaler Ebene verlangen, die der für Pharmakovigilanz-Tätigkeiten verantwortlichen qualifizierten Person Bericht erstattet.

*Artikel 104a*

(1) Unbeschadet der Absätze 2, 3 und 4 dieses Artikels und abweichend von Artikel 104 Absatz 3 Buchstabe c sind die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die vor dem 21. Juli 2012 erteilt wurden, nicht verpflichtet, ein Risikomanagement-System für jedes Arzneimittel zu betreiben.

(2) Die zuständige nationale Behörde kann dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Verpflichtung auferlegen, ein Risikomanagement-System gemäß Artikel 104 Absatz 3 Buchstabe c zu betreiben, wenn Bedenken bestehen, dass die Risiken das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines genehmigten Arzneimittels verändern können. Zu diesem Zweck verpflichtet die zuständige nationale Behörde den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch zur Vorlage einer detaillierten Beschreibung des Risikomanagement-Systems, das er für das betreffende Arzneimittel einzuführen gedenkt.

Die Auferlegung einer solchen Verpflichtung ist hinreichend zu begründen, erfolgt schriftlich und gibt einen Zeitrahmen für die Vorlage der detaillierten Beschreibung des Risikomanagement-Systems vor.

(3) Die zuständige nationale Behörde räumt dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Möglichkeit ein, innerhalb einer von ihr gesetzten Frist schriftlich zu der Auferlegung der Verpflichtung Stellung zu nehmen, wenn er dies innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der schriftlichen Auferlegung der Verpflichtung beantragt.

(4) Auf der Grundlage der schriftlichen Stellungnahme des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zieht die zuständige nationale Behörde die Verpflichtung zurück oder bestätigt sie. Bestätigt die zuständige nationale Behörde die Verpflichtung, so wird die Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechend geändert, und es werden die Maßnahmen im Rahmen des Risikomanagement-Systems als Genehmigungsbedingungen gemäß Artikel 21a Buchstabe a darin aufgenommen.

**Artikel 105**

Die Verwaltung der Mittel für die Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Pharmakovigilanz, dem Betrieb der Kommunikationsnetze und der Marktüberwachung wird ständig von den zuständigen nationalen Behörden kontrolliert, damit ihre Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Pharmakovigilanz-Tätigkeiten gewährleistet ist.

Absatz 1 hindert die zuständigen nationalen Behörden nicht daran, von den Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die Durchführung dieser Tätigkeiten Gebühren zu erheben, unter der Bedingung, dass die Unabhängigkeit dieser Behörden bei der Durchführung dieser Pharmakovigilanz-Tätigkeiten strikt gewahrt wird.

**KAPITEL 2****Transparenz und Mitteilungen****Artikel 106**

Jeder Mitgliedstaat schafft und pflegt ein nationales Internetportal für Arzneimittel, das mit dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Internetportal für Arzneimittel verlinkt wird. Über die nationalen Internetportale für Arzneimittel veröffentlichen die Mitgliedstaaten mindestens Folgendes:

- a) öffentliche Beurteilungsberichte, ergänzt durch eine Zusammenfassung;
- b) Zusammenfassungen von Arzneimittelmerkmalen und Packungsbeilagen;
- c) Zusammenfassungen von Risikomanagement-Plänen für Arzneimittel, die nach dieser Richtlinie genehmigt worden sind;
- d) die Liste der Arzneimittel nach Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004;
- e) Informationen über die unterschiedlichen Wege für die Meldung vermuteter Nebenwirkungen von Arzneimitteln an die zuständigen nationalen Behörden durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten, einschließlich der in Artikel 25 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Internet-Formulare.

**Artikel 106a**

(1) Sobald der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen beabsichtigt, eine öffentliche Mitteilung betreffend Informationen über Pharmakovigilanz-Bedenken bezogen auf die Anwendung eines Arzneimittels zu machen, setzt er die zuständigen nationalen Behörden, die Agentur und die Kommission davon in Kenntnis, und zwar gleichzeitig mit oder vor der öffentlichen Mitteilung.

Der Inhaber der Genehmigung sorgt dafür, dass Informationen für die Öffentlichkeit in objektiver und nicht irreführender Weise dargelegt werden.

(2) Die Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission informieren sich gegenseitig mindestens 24 Stunden

vor einer öffentlichen Mitteilung betreffend Pharmakovigilanz-Bedenken bezogen auf die Anwendung eines Arzneimittels, es sein denn, zum Schutz der öffentlichen Gesundheit sind dringende öffentliche Mitteilungen erforderlich.

(3) Bei Wirkstoffen von Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten genehmigt worden sind, ist die Agentur für die Koordinierung der Sicherheitsmitteilungen zwischen den verschiedenen zuständigen nationalen Behörden zuständig und stellt Zeitpläne für die Veröffentlichung der Informationen auf.

Unter der Koordinierung der Agentur bemühen sich die Mitgliedstaaten in angemessener Weise darum, sich auf eine gemeinsame Mitteilung zur Sicherheit des betreffenden Arzneimittels und Zeitpläne für deren Verbreitung zu einigen. Auf Ersuchen der Agentur berät der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in Fragen solcher Sicherheitsmitteilungen.

(4) Veröffentlichen die Agentur oder die zuständigen nationalen Behörden in den Absätzen 2 und 3 genannte Informationen, so werden alle persönlichen Angaben oder vertraulichen Angaben kommerzieller Art gestrichen, es sein denn, ihre Offenlegung ist für den Schutz der öffentlichen Gesundheit erforderlich.

**KAPITEL 3****Erfassung, Meldung und Beurteilung von Pharmakovigilanz-Daten****Abschnitt 1****Erfassung und Meldung vermuteter Nebenwirkungen****Artikel 107**

(1) Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen erfassen alle vermuteten Nebenwirkungen in der Union oder in Drittländern, die ihnen zur Kenntnis gebracht werden, unabhängig davon, ob diese spontan von Patienten oder von Angehörigen der Gesundheitsberufe gemeldet werden oder im Rahmen von Studien nach der Genehmigung auftreten.

Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgen dafür, dass diese Meldungen an einer zentralen Stelle in der Union verfügbar sind.

Abweichend von Unterabsatz 1 werden vermutete Nebenwirkungen, die im Verlauf klinischer Prüfungen auftreten, gemäß der Richtlinie 2001/20/EG erfasst und gemeldet.

(2) Der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen darf die Prüfung elektronischer oder auf andere geeignete Art und Weise übermittelter Meldungen von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe über vermutete Nebenwirkungen nicht verweigern.

(3) Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen übermitteln Informationen über sämtliche schwerwiegenden vermuteten Nebenwirkungen, die in der Union oder in Drittländern eintreten, innerhalb von 15 Tagen nach dem Tag, an dem der betroffene Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von dem Ereignis Kenntnis erlangt hat, elektronisch an die Datenbank und das EDV-Netz gemäß Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (nachstehend ‚EudraVigilance-Datenbank‘ genannt).

Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen übermitteln Informationen über sämtliche vermuteten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in der Union eintreten, innerhalb von 90 Tagen nach dem Tag, an dem der betroffene Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von dem Ereignis Kenntnis erlangt hat, elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank.

Bei Arzneimitteln mit Wirkstoffen, auf die sich die Liste von Veröffentlichungen bezieht, die die Agentur gemäß Artikel 27 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überwacht, brauchen Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen die in der angeführten medizinischen Fachliteratur verzeichneten vermuteten Nebenwirkungen nicht an die EudraVigilance-Datenbank zu übermitteln, sie müssen jedoch die anderweitige medizinische Fachliteratur überwachen und alle vermuteten Nebenwirkungen melden.

(4) Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen führen Verfahren ein, durch die sie genaue und überprüfbare Daten für die wissenschaftliche Auswertung von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen gewinnen. Außerdem müssen sie Informationen im Rahmen der Nachverfolgung zu diesen Meldungen erfassen und die aktualisierten Informationen in die EudraVigilance-Datenbank eingeben.

(5) Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen arbeiten mit der Agentur und den Mitgliedstaaten im Hinblick auf die Entdeckung von Doppelerfassungen von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen zusammen.

#### Artikel 107a

(1) Jeder Mitgliedstaat erfasst alle vermuteten Nebenwirkungen in seinem Hoheitsgebiet, die ihm von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder von Patienten zur Kenntnis gebracht werden. Die Mitgliedstaaten beteiligen gegebenenfalls Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe an der Nachverfolgung aller erhaltenen Meldungen, um den Verpflichtungen nach Artikel 102 Buchstaben c und e nachzukommen.

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass solche Meldungen über die nationalen Internetportale für Arzneimittel oder auf andere Art und Weise erfolgen können.

(2) Im Fall der von einem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelten Meldungen können die Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die vermuteten Nebenwirkungen aufgetreten sind, den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an der Nachverfolgung der Meldungen beteiligen.

(3) Die Mitgliedstaaten arbeiten mit der Agentur und den Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen im Hinblick auf die Entdeckung von Doppelerfassungen von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen zusammen.

(4) Die Mitgliedstaaten übermitteln die in Absatz 1 genannten Meldungen über schwerwiegende vermutete Nebenwirkungen innerhalb von 15 Tagen nach ihrem Eingang elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank.

Sie übermitteln die in Absatz 1 genannten Meldungen über nicht schwerwiegende vermutete Nebenwirkungen innerhalb von 90 Tagen nach ihrem Eingang elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank.

Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen haben über die EudraVigilance-Datenbank Zugang zu diesen Meldungen.

(5) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass Meldungen über vermutete Nebenwirkungen infolge eines Fehlers bei der Anwendung eines Arzneimittels, die sie erhalten, in die EudraVigilance-Datenbank eingegeben werden und allen in ihrem Hoheitsgebiet für die Patientensicherheit zuständigen Behörden, Stellen, Organisationen oder Institutionen zugänglich gemacht werden. Sie sorgen außerdem dafür, dass ihre für Arzneimittel zuständigen Behörden über alle vermuteten Nebenwirkungen in Kenntnis gesetzt werden, die einer ihrer sonstigen Behörden gemeldet werden. Diese Meldungen sind in den in Artikel 25 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Formularen angemessen zu identifizieren.

(6) Die einzelnen Mitgliedstaaten erlegen den Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen keine zusätzlichen Verpflichtungen über die Meldung vermuteter Nebenwirkungen auf, sofern dies nicht aufgrund von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten gerechtfertigt ist.

## Abschnitt 2

### **Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln**

#### Artikel 107b

(1) Die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen übermitteln der Agentur regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die Folgendes enthalten:

- a) Zusammenfassungen von Daten, die für die Beurteilung des Nutzens und der Risiken eines Arzneimittels von Interesse sind, einschließlich der Ergebnisse aller Studien, die mögliche Auswirkungen auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen haben;
- b) eine wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels;
- c) alle Daten im Zusammenhang mit dem Umsatzvolumen des Arzneimittels sowie alle ihnen vorliegenden Daten im Zusammenhang mit dem Verschreibungsvolumen, einschließlich einer Schätzung der Anzahl der Personen, die das Arzneimittel anwenden.

Die unter Buchstabe b erwähnte Bewertung muss auf sämtlichen verfügbaren Daten beruhen, darunter auch Daten aus klinischen Prüfungen für Indikationen und Bevölkerungsgruppen, die nicht der Genehmigung entsprechen.

Die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte sind elektronisch einzureichen.

(2) Die Agentur stellt die in Absatz 1 genannten Berichte in dem in Artikel 25a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Datenarchiv den zuständigen nationalen Behörden, den Mitgliedern des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz, dem Ausschuss für Humanarzneimittel und der Koordinierungsgruppe zur Verfügung.

(3) Abweichend von Absatz 1 dieses Artikels legen die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen eines in Artikel 10 Absatz 1 oder Artikel 10a genannten Arzneimittels sowie die Inhaber von Registrierungen von in den Artikeln 14 oder 16a genannten Arzneimitteln regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für solche Arzneimittel in folgenden Fällen vor:

- a) wenn eine solche Verpflichtung gemäß Artikel 21a oder Artikel 22 Bedingung für die Erteilung der Genehmigung ist oder
- b) wenn sie von einer zuständigen Behörde angefordert werden wegen Bedenken im Zusammenhang mit Pharmakovigilanz-Daten oder wegen Bedenken aufgrund des Fehlens regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte für einen Wirkstoff nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Die Beurteilungsberichte zu den angeforderten regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten werden dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz übermittelt, der zu prüfen hat, ob ein einheitlicher Beurteilungsbericht für alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff enthalten, erforderlich ist, und die Koordinierungsgruppe oder den Ausschuss für Humanarzneimittel entsprechend zu unterrichten hat, damit die in Art. 107c Absatz 4 und Artikel 107e vorgesehenen Verfahren Anwendung finden.

#### Artikel 107c

(1) In der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird angegeben, in welchem Rhythmus die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen sind.

Entsprechend des angegebenen Rhythmus wird der Termin für die Vorlage ab dem Datum der Erteilung der Genehmigung berechnet.

(2) Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die vor dem 21. Juli 2012 erteilt wurden, und für die Vorlagerhythmus und -termine für die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte nicht als Bedingung für die Genehmigung festgelegt sind, legen ihre regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte gemäß Unterabsatz 2 dieses Absatzes vor, bis in der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder gemäß den Absätzen 4, 5 oder 6 ein anderer Rhythmus oder andere Vorlagetermine festgelegt werden.

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte werden den zuständigen Behörden unverzüglich auf deren Ersuchen oder in folgenden Fällen vorgelegt:

- a) wenn ein Arzneimittel noch nicht in Verkehr gebracht worden ist: mindestens alle sechs Monate nach der Genehmigung und bis zum Inverkehrbringen;
- b) wenn ein Arzneimittel in Verkehr gebracht worden ist: mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach dem ersten Inverkehrbringen, einmal jährlich in den folgenden zwei Jahren und danach im Abstand von drei Jahren.

(3) Absatz 2 gilt auch für die Arzneimittel, die nur in einem Mitgliedstaat genehmigt worden sind und die nicht unter Absatz 4 fallen.

(4) Bei Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Kombination von Wirkstoffen enthalten, aber verschiedenen Genehmigungen unterliegen, können Rhythmus und Termine für die Vorlage der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte gemäß den Absätzen 1 und 2 so geändert und harmonisiert werden, dass eine einzige Bewertung im Rahmen der Arbeitsteilung bei einem regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht ermöglicht wird und ein in der Union festgelegter Stichtag vorgesehen wird, ab dem die Vorlagetermine berechnet werden.

Folgende Gremien können nach Konsultation des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz einen harmonisierten Rhythmus für die Vorlage der Berichte und einen in der Union festgelegter Stichtag bestimmen:

- a) der Ausschuss für Humanarzneimittel, wenn mindestens eine der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem betreffenden Wirkstoff nach dem in Titel II Kapitel 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelten zentralisierten Verfahren erteilt wurde;
- b) die Koordinierungsgruppe, wenn es sich um andere als die unter Buchstabe a genannten Fälle handelt.

Der gemäß den Unterabsätzen 1 und 2 festgelegte harmonisierte Rhythmus für die Vorlage der Berichte ist von der Agentur öffentlich bekanntzugeben. Dementsprechend müssen die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Antrag auf eine Änderung der Genehmigung stellen.

(5) Im Sinne von Absatz 4 gilt als in der Union festgelegter Stichtag für Arzneimittel, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Kombination von Wirkstoffen enthalten, eines der folgenden Daten:

- a) das Datum der Erteilung der erstmaligen Genehmigung für das Inverkehrbringen für ein Arzneimittel, das diesen Wirkstoff oder diese Kombination von Wirkstoffen enthält, in der Union;
- b) falls das unter Buchstabe a genannte Datum nicht ermittelt werden kann, das früheste bekannte Datum der Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen für ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff oder dieser Kombination von Wirkstoffen.

(6) Die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen können aus folgenden Gründen beim Ausschuss für Humanarzneimittel oder bei der Koordinierungsgruppe beantragen, dass ein Stichtag in der Union festgelegt oder der Rhythmus der Vorlage regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte geändert wird:

- a) aus Gründen der öffentlichen Gesundheit;
- b) zur Vermeidung von Doppelbeurteilungen;
- c) im Hinblick auf eine internationale Harmonisierung.

Solche Anträge sind schriftlich zu stellen und hinreichend zu begründen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel oder die Koordinierungsgruppe gibt nach Konsultation mit dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz solchen Anträgen entweder statt oder lehnt sie ab. Jede Änderung der Stichtage oder des Rhythmus der Vorlage regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte ist von der Agentur öffentlich bekanntzugeben. Dementsprechend müssen die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Antrag auf Änderung der Genehmigung stellen.

(7) Die Agentur veröffentlicht über das europäische Internetportal für Arzneimittel eine Liste der in der Union festgelegten Stichtage und des Vorlagerhythmus für regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.

Etwaige Änderungen des in der Genehmigung für das Inverkehrbringen angegebenen Stichtags und Rhythmus für

die Vorlage von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten aufgrund der Anwendung der Absätze 4, 5 und 6 treten sechs Monate nach ihrer Veröffentlichung in Kraft.

#### Artikel 107d

Die zuständigen nationalen Behörden beurteilen die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte dahingehend, ob es neue oder veränderte Risiken gibt oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

#### Artikel 107e

(1) Eine einheitliche Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte erfolgt bei Arzneimitteln, die in mehreren Mitgliedstaaten genehmigt sind, und in den Fällen gemäß Artikel 107c Absätze 4 bis 6 bei Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder dieselbe Kombination von Wirkstoffen enthalten und für die ein in der Union festgelegter Stichtag und ein Rhythmus für die Vorlage der Unbedenklichkeitsberichte festgelegt worden sind.

Die einheitliche Beurteilung erfolgt entweder

- a) durch einen von der Koordinierungsgruppe benannten Mitgliedstaat, wenn keine der Genehmigungen nach dem in Titel II Kapitel 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelten zentralisierten Verfahren erteilt worden ist, oder
- b) durch einen vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ernannten Berichterstatter, wenn mindestens eine der Genehmigungen gemäß dem in Titel II Kapitel 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelten zentralisierten Verfahren erteilt worden ist.

Bei der Auswahl des Mitgliedstaats nach Unterabsatz 2 Buchstabe a berücksichtigt die Koordinierungsgruppe, ob ein Mitgliedstaat als Referenzmitgliedstaat nach Artikel 28 Absatz 1 fungiert.

(2) Der betreffende Mitgliedstaat oder Berichterstatter erstellt innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts einen Beurteilungsbericht, den er der Agentur und den betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt. Die Agentur leitet den Bericht an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weiter.

Die Mitgliedstaaten und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen können innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Beurteilungsberichts gegenüber der Agentur und dem Berichterstatter oder dem Mitgliedstaat dazu Stellung nehmen.



(3) Nach Erhalt der in Absatz 2 genannten Stellungnahme aktualisiert der Berichterstatter oder der Mitgliedstaat den Beurteilungsbericht binnen 15 Tagen unter Berücksichtigung der vorliegenden Stellungnahmen und leitet ihn an den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz weiter. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz nimmt ihn in seiner nächsten Sitzung mit oder ohne weitere Änderungen an und gibt eine Empfehlung ab. In der Empfehlung sind auch die abweichenden Standpunkte, die jeweils mit einer Begründung zu versehen sind, zu erwähnen. Die Agentur nimmt den angenommenen Beurteilungsbericht und die Empfehlung in das gemäß Artikel 25 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgestellte Datenarchiv auf und leitet beides an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weiter.

#### Artikel 107f

Nach der Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte prüfen die zuständigen nationalen Behörden, ob Maßnahmen hinsichtlich der Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels erforderlich sind.

Dementsprechend erhalten sie die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrecht, ändern sie, setzen sie aus oder widerrufen sie.

#### Artikel 107g

(1) Handelt es sich um eine einheitliche Beurteilung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, in denen Maßnahmen in Bezug auf mehrere Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 107e Absatz 1 empfohlen werden, unter denen sich aber keine Genehmigung nach dem in Titel II Kapitel 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelten zentralisierten Verfahren befindet, prüft die Koordinierungsgruppe den Bericht des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach dessen Erhalt, formuliert einen Standpunkt dazu, ob die betroffenen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen, und erstellt einen Zeitplan für die Umsetzung des einvernehmlichen Standpunkts.

(2) Einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten auf die zu treffenden Maßnahmen, stellt der Vorsitzende die Einigung fest und übermittelt sie an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Mitgliedstaaten. Die Mitgliedstaaten treffen die notwendigen Maßnahmen, um die betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend dem in der Einigung festgelegten Umsetzungszeitplan aufrecht zu erhalten, zu ändern, auszusetzen oder zu widerrufen.

Im Fall einer Änderung unterbreitet der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den zuständigen nationalen Behörden gemäß dem festgelegten Zeitplan einen ent-

sprechenden Antrag auf Änderung, der eine aktualisierte Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und der Packungsbeilage umfasst.

Wird keine Einigung erzielt, wird der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten der Kommission übermittelt, die das Verfahren der Artikel 33 und 34 anwendet.

Weicht die von den in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten erzielte Einigung oder der Standpunkt der Mehrheit der Mitgliedstaaten von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt die Koordinierungsgruppe der Einigung oder dem Standpunkt der Mehrheit eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(3) Handelt es sich um eine einheitliche Beurteilung von regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten, in denen Maßnahmen in Bezug auf mehrere Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 107e Absatz 1 empfohlen werden, unter denen sich mindestens eine Genehmigung nach dem in Titel II Kapitel 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelten zentralisierten Verfahren befindet, prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel den Bericht des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach dessen Erhalt und verabschiedet ein Gutachten dazu, ob die betroffenen Genehmigungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen, sowie einen Zeitplan für die Umsetzung des Gutachtens.

Weicht dieses Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt der Ausschuss für Humanarzneimittel seinem Gutachten eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(4) Auf der Grundlage des in Absatz 3 genannten Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel geht die Kommission wie folgt vor:

- a) Sie erlässt eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung dazu, welche Maßnahmen hinsichtlich der von ihnen erteilten Genehmigungen, die unter das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren fallen, zu treffen sind, und
- b) falls dem Gutachten zufolge Regelungen im Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen erforderlich sind, erlässt sie eine Entscheidung über die Änderung, die Aussetzung oder den Widerruf der gemäß dem zentralisierten Verfahren der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilten Genehmigungen, die unter das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren fallen.

Für den Erlass der unter Unterabsatz 1 Buchstabe a dieses Absatzes genannten Entscheidung und ihre Umsetzung durch die Mitgliedstaaten gelten die Artikel 33 und 34 dieser Richtlinie.

Für die unter Unterabsatz 1 Buchstabe b dieses Absatzes genannte Entscheidung gilt Artikel 10 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Erlässt die Kommission eine solche Entscheidung, kann sie außerdem eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung gemäß Artikel 127a dieser Richtlinie erlassen.

### Abschnitt 3

#### Erkennung von Anzeichen

##### Artikel 107h

(1) Hinsichtlich der Arzneimittel, die nach dieser Richtlinie genehmigt worden sind, treffen die zuständigen nationalen Behörden in Zusammenarbeit mit der Agentur die folgenden Maßnahmen:

- a) Sie überwachen die Ergebnisse von Maßnahmen zur Risikominimierung, die Teil von Risikomanagement-Plänen sind, und die Bedingungen gemäß Artikel 21a, 22 oder 22a;
- b) sie beurteilen Aktualisierungen des Risikomanagement-Systems;
- c) sie werten die Daten in der EudraVigilance-Datenbank aus, um zu ermitteln, ob es neue oder veränderte Risiken gibt und ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln davon beeinflusst wird.

(2) Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz führt eine erste Prüfung von Anzeichen für neue oder veränderte Risiken oder für Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch und legt die Prioritäten fest. Kommt er zu dem Schluss, dass Folgemaßnahmen erforderlich sein können, sind die Beurteilung dieser Anzeichen und die Festlegung etwaiger daraufhin zu ergreifende Schritte hinsichtlich der Genehmigungen in einem zeitlichen Rahmen vorzunehmen, der dem Ausmaß und der Schwere des Problems angemessen ist.

(3) Die Agentur und die zuständigen nationalen Behörden und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen informieren sich gegenseitig, falls erkannt wird, dass neue oder veränderte Risiken bestehen oder dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen die Agentur und die zuständigen nationalen Behörden informieren, falls neue oder veränderte Risiken bestehen oder falls erkannt wird, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.

### Abschnitt 4

#### Dringlichkeitsverfahren der Union

##### Artikel 107i

(1) Ein Mitgliedstaat oder gegebenenfalls die Kommission leitet das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren

ein, indem er in jedem der folgenden Fälle die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission informiert, wenn aufgrund der Bewertung von Daten aus Pharmakovigilanz-Tätigkeiten dringendes Handeln als notwendig erachtet werden:

- a) wenn erwogen wird, eine Genehmigung auszusetzen oder zu widerrufen;
- b) wenn erwogen wird, die Abgabe eines Arzneimittels zu untersagen;
- c) wenn erwogen wird, die Verlängerung einer Genehmigung zu verweigern;
- d) wenn der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darüber informiert, dass er aus Sicherheitsbedenken das Inverkehrbringen eines Arzneimittels unterbrochen hat oder es unternommen hat, eine Genehmigung zurücknehmen zu lassen oder solches beabsichtigt;
- e) wenn erwogen wird, dass eine neue Gegenanzeige aufgenommen, die empfohlene Dosis verringert oder die Indikationen eingeschränkt werden sollten.

Die Agentur prüft, ob die Sicherheitsbedenken weitere Arzneimittel betreffen, als in den Informationen erwähnt wurden, oder ob es allen Arzneimitteln eines therapeutischen Bereichs oder einer Substanzklasse gemeinsam ist.

Ist das betroffene Arzneimittel in mehreren Mitgliedstaaten genehmigt, unterrichtet die Agentur unverzüglich den Initiator des Verfahrens vom Ergebnis dieser Prüfung, und es gelten die Verfahren der Artikel 107j und 107k. Andernfalls sind die Sicherheitsbedenken von dem betroffenen Mitgliedstaats zu behandeln. Die Agentur bzw. der Mitgliedstaat stellt den Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen die Information über die Einleitung des Verfahrens zur Verfügung.

(2) Unbeschadet der Bestimmungen des Absatzes 1 dieses Artikels und der Artikel 107j und 107k kann ein Mitgliedstaat, wenn zum Schutz der öffentlichen Gesundheit Sofortmaßnahmen geboten sind, bis zu einer endgültigen Entscheidung die Genehmigung für das Inverkehrbringen des betroffenen Arzneimittels aussetzen und dessen Anwendung auf seinem Hoheitsgebiet verbieten. Er hat die Kommission, die Agentur und die anderen Mitgliedstaaten spätestens am nächsten Arbeitstag über die Gründe dieser Maßnahme zu unterrichten.

(3) Die Kommission kann die Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel genehmigt ist, zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens nach den Artikeln 107j und 107k auffordern, sofort vorläufige Maßnahmen zu ergreifen.

Betrifft der gemäß Absatz 1 festgelegte Geltungsbereich des Verfahrens Arzneimittel, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt wurden, kann die Kommission zu jedem Zeitpunkt des Verfahrens nach diesem Abschnitt sofort vorläufige Maßnahmen in Bezug auf diese Genehmigungen ergreifen.

(4) Die in diesem Artikel genannten Informationen können sich auf einzelne Arzneimittel, einen therapeutischen Bereich oder eine Substanzklasse beziehen.

Stellt die Agentur fest, dass die Sicherheitsbedenken mehr Arzneimittel betreffen, als in den Informationen erwähnt wurden, oder dass sie allen Arzneimitteln eines therapeutischen Bereichs oder einer Substanzklasse gemeinsam ist, weitet sie den Geltungsbereich des Verfahrens entsprechend aus.

Betrifft der Geltungsbereich eines gemäß diesem Artikel eingeleiteten Verfahrens einen therapeutischen Bereich oder eine Substanzklasse, so fallen darunter auch Arzneimittel dieses Bereichs oder dieser Klasse, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt wurden.

(5) Zum Zeitpunkt der Information gemäß Absatz 1 stellt der Mitgliedstaat der Agentur alle ihm vorliegenden sachdienlichen wissenschaftlichen Erkenntnisse und alle etwaigen von ihm vorgenommenen Beurteilungen zur Verfügung.

#### Artikel 107j

(1) Nach Eingang der Information gemäß Artikel 107i Absatz 1 gibt die Agentur die Einleitung des Verfahrens über das europäische Internetportal für Arzneimittel öffentlich bekannt. Die Mitgliedstaaten können sie parallel dazu auf ihren eigenen Internetportalen für Arzneimittel bekannt geben.

In der Bekanntmachung sind der Gegenstand des Verfahrens gemäß Artikel 107i sowie die betroffenen Arzneimittel und gegebenenfalls die betroffenen Wirkstoffe zu nennen. In dieser ist auf das Recht der Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, der Angehörigen von Gesundheitsberufen und der Öffentlichkeit hinzuweisen, der Agentur verfahrensrelevante Informationen zu übermitteln, und es ist anzugeben, wie solche Informationen übermittelt werden können.

(2) Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz beurteilt die Angelegenheit, mit der die Agentur gemäß Artikel 107i befasst worden ist. Der Berichterstatter muss eng mit dem vom Ausschuss für Humanarzneimittel benannten Berichterstatter und dem Referenzmitgliedstaat für die betroffenen Arzneimittel zusammenarbeiten.

Zum Zweck der Beurteilung kann der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftliche Stellungnahmen vorlegen.

Falls es die Dringlichkeit der Angelegenheit zulässt, kann der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz öffentliche Anhörungen durchführen, wenn er es, besonders wegen des Ausmaßes und der Schwere der Sicherheitsbedenken, für gerechtfertigt hält. Die Anhörungen sind nach dem von der Agentur angegebenen Verfahren durchzuführen und über das europäische Internetportal für Arzneimittel anzukündigen. Bei der Ankündigung sind die Teilnahmemodalitäten anzugeben.

Im Zuge der Anhörung ist die therapeutische Wirkung des Arzneimittels gebührend zu beachten.

Die Agentur arbeitet in Übereinstimmung mit Artikel 78 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und in Absprache mit den betroffenen Parteien Verfahrensregeln zur Organisation und zur Durchführung öffentlicher Anhörungen aus.

Verfügt ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder eine andere Person, die Informationen vorzulegen wünscht, über verfahrensrelevante vertrauliche Angaben, kann er die Erlaubnis dafür beantragen, diese Angaben dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz in einer nichtöffentlichen Anhörung vorzulegen.

(3) Innerhalb von 60 Tagen nach Vorlage der Informationen gibt der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eine mit Gründen versehene Empfehlung unter gebührender Beachtung der therapeutischen Wirkung des Arzneimittels ab. In dieser sind die abweichenden Standpunkte, die jeweils mit einer Begründung zu versehen sind, zu nennen. In dringenden Fällen kann der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz auf Vorschlag seines Vorsitzenden einer kürzeren Frist zustimmen. Die Empfehlung kann eine oder mehrere der nachstehenden Schlussfolgerungen beinhalten:

- a) auf Unionsebene ist keine weitere Bewertung oder Maßnahme erforderlich.
- b) der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte die Daten weitergehend und im Hinblick auf Folgemaßnahmen bewerten.
- c) der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Genehmigung als Sponsor durchführen und die Ergebnisse dieser Studie im Hinblick auf Folgemaßnahmen bewerten.
- d) die Mitgliedstaaten oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten Maßnahmen zur Risikominimierung ergreifen.

- e) die Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte ausgesetzt, widerrufen oder nicht verlängert werden.
- f) die Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte geändert werden.

Wird empfohlen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Maßnahmen im Sinne von Unterabsatz 1 Buchstabe d ergreift, sind in der Empfehlung die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie die etwaigen Bedingungen oder Einschränkungen, die für die Genehmigung für das Inverkehrbringen gelten sollten, anzugeben.

Wird im Sinne von Unterabsatz 1 Buchstabe f empfohlen, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung oder die Packungsbeilage zu ändern oder zu ergänzen, so sind in der Empfehlung der Wortlaut der Änderung oder Ergänzung sowie die Stelle in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung oder der Packungsbeilage, an der dieser Wortlaut angebracht werden soll, vorzuschlagen.

#### Artikel 107k

(1) Betrifft der gemäß Artikel 107i Absatz 4 festgelegte Geltungsbereich eines Verfahrens keine Genehmigung nach dem in Titel II Kapitel 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelten zentralisierten Verfahren, prüft die Koordinierungsgruppe die Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt und legt einen Standpunkt dazu fest, ob die betroffene Genehmigung aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll oder ihre Verlängerung verweigert werden soll, und erstellt einen Zeitplan für die Umsetzung des Standpunkts. Ist die Festlegung des Standpunkts dringend notwendig, kann die Koordinierungsgruppe auf Grundlage eines Vorschlags ihres Vorsitzenden einer kürzeren Frist zustimmen.

(2) Einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten auf die zu treffenden Maßnahmen, stellt der Vorsitzende die Einigung fest und übermittelt sie an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Mitgliedstaaten. Die Mitgliedstaaten treffen die notwendigen Maßnahmen, um die betreffenden Genehmigungen entsprechend dem in der Einigung festgelegten Umsetzungszeitplan aufrecht zu erhalten, zu ändern, auszusetzen, zu widerrufen oder ihre Verlängerung zu verweigern.

Im Fall einer Einigung über eine Änderung, stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei den zuständigen nationalen Behörden gemäß dem festgelegten Zeitplan einen entsprechenden Antrag auf Änderung, der eine aktualisierte Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und der Packungsbeilage umfasst.

Wird keine Einigung erzielt, wird der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten der Kommission übermittelt, die das Verfahren der

Artikel 33 und 34 anwendet. Abweichend von Artikel 34 Absatz 1 gilt jedoch das in Artikel 121 Absatz 2 genannte Verfahren.

Weicht die von den in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten erzielte Einigung oder der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt die Koordinierungsgruppe der Einigung oder dem Standpunkt der Mehrheit eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(3) Betrifft der gemäß Artikel 107i Absatz 4 festgelegte Geltungsbereich eines Verfahrens mindestens eine Genehmigung nach dem in Titel II Kapitel 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geregelten zentralisierten Verfahren, so prüft der Ausschuss für Humanarzneimittel die Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Erhalt, verabschiedet ein Gutachten, ob die betroffenen Genehmigungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen oder ihre Verlängerung verweigert werden soll. Ist die Verabschiedung des Gutachtens dringend notwendig, kann der Ausschuss für Humanarzneimittel auf Vorschlag seines Vorsitzenden einer kürzeren Frist zustimmen.

Weicht dieses Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt der Ausschuss für Humanarzneimittel seinem Gutachten eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

(4) Auf der Grundlage des in Absatz 3 genannten Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel geht die Kommission wie folgt vor:

- a) Sie erlässt eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung, welche Maßnahmen hinsichtlich der von ihnen erteilten Genehmigungen zu ergreifen sind, die unter das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren fallen, und
- b) falls dem Gutachten zufolge Regelungen erforderlich sind, erlässt sie eine Entscheidung über die Änderung, die Aussetzung, den Widerruf oder die Verweigerung der Verlängerung für gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilte und unter das in diesem Abschnitt geregelte Verfahren fallende Genehmigungen.

Für den Erlass der unter Unterabsatz 1 Buchstabe a) dieses Absatzes genannten Entscheidung und ihre Durchführung durch die Mitgliedstaaten gelten die Artikel 33 und 34 dieser Richtlinie. Abweichend von Artikel 34 Absatz 1 dieser Richtlinie gilt jedoch das in Artikel 121 Absatz 2 der Richtlinie genannte Verfahren.

Für die unter Unterabsatz 1 Buchstabe b) dieses Absatzes genannte Entscheidung gilt Artikel 10 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Abweichend von Artikel 10 Absatz 2 der genannten Verordnung gilt jedoch das in Artikel 87 Absatz 2 der Verordnung genannte Verfahren. Erlässt die Kommission eine solche Entscheidung, kann sie außerdem eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung gemäß Artikel 127a dieser Richtlinie erlassen.

## Abschnitt 5

### Veröffentlichung von Beurteilungen

#### Artikel 107l

Die Agentur veröffentlicht die endgültigen Beurteilungsergebnisse, Empfehlungen, Gutachten und Entscheidungen gemäß den Artikeln 107b bis 107k über das europäische Internetportal für Arzneimittel.

## KAPITEL 4

### Überwachung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung

#### Artikel 107m

(1) Dieses Kapitel gilt für nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen freiwillig oder aufgrund einer gemäß den Artikeln 21a oder 22a auferlegten Verpflichtung initiiert, durchgeführt oder finanziert werden und in deren Rahmen Sicherheitsdaten von Patienten oder Angehörigen der Gesundheitsberufe erhoben werden.

(2) Dieses Kapitel lässt einzelstaatliche und unionsrechtliche Anforderungen im Hinblick auf das Wohlergehen und die Rechte der Teilnehmer von nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung unberührt.

(3) Studien sind nicht zulässig, wenn durch ihre Durchführung die Anwendung eines Arzneimittels gefördert werden soll.

(4) Vergütungen für Angehörige der Gesundheitsberufe für deren Teilnahme an nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung beschränken sich auf die Entschädigung für den Zeitaufwand und die angefallenen Kosten.

(5) Die zuständige nationale Behörde kann den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auffordern, das Protokoll und die Fortschrittsberichte den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt wird, vorzulegen.

(6) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Datenerfassung den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt wurde, den Abschlussbericht übermitteln.

(7) Während der Durchführung einer Studie überwacht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die gewonnenen Daten und untersucht deren Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Verhältnis des betreffenden Arzneimittels.

Alle neuen Informationen, die sich auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels auswirken könnten, sind gemäß Artikel 23 der zuständigen nationalen Behörde des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel genehmigt worden ist, zu melden.

Die in Unterabsatz 2 geregelte Pflicht berührt nicht die Informationen über die Ergebnisse von Studien, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte nach Artikel 107b zur Verfügung zu stellen hat.

(8) Die Artikel 107n bis 107q finden ausschließlich auf Studien im Sinn von Absatz 1 Anwendung, die aufgrund einer gemäß Artikel 21a oder Artikel 22a auferlegten Verpflichtung durchgeführt werden.

#### Artikel 107n

(1) Vor der Durchführung einer Studie legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Entwurf des Studienprotokolls dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz vor, außer bei Studien, die nur in einem Mitgliedstaat, der die Studie nach Artikel 22a verlangt, durchgeführt werden sollen. Bei den letztgenannten Studien legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Entwurf des Studienprotokolls der zuständigen nationalen Behörde des Mitgliedstaats, in dem die Studie durchgeführt wird, vor.

(2) Innerhalb von 60 Tagen nach Vorlage des Studienprotokollentwurfs stellt die zuständige nationale Behörde oder der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz Folgendes aus:

- a) ein Schreiben, in dem der Protokollentwurf gebilligt wird;
- b) ein ausführlich begründetes abschlägiges Schreiben in einem der folgenden Fälle:
  - i) nach Ansicht der Behörde oder des Ausschusses soll durch die Studie die Anwendung eines Arzneimittels gefördert werden;
  - ii) nach Ansicht der Behörde oder des Ausschusses können die Ziele der Studie mit dem Studiendesign nicht erreicht werden oder
- c) ein Schreiben an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass es sich nach Ansicht der Behörde oder des Ausschusses bei der Studie um eine klinische Prüfung nach der Richtlinie 2001/20/EG handelt.

(3) Die Studie kann nur nach schriftlicher Billigung der zuständigen nationalen Behörde oder des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eingeleitet werden.

Wurde ein Billigungsschreiben gemäß Absatz 2 Buchstabe a ausgestellt, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Protokoll den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt werden soll, zu übermitteln und kann anschließend die Studie entsprechend dem gebilligten Protokoll beginnen.

#### Artikel 107o

Nach Beginn einer Studie sind wesentliche Änderungen des Protokolls vor deren Umsetzung der zuständigen nationalen Behörde oder dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz vorzulegen. Die zuständige nationale Behörde oder der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz prüft die Änderungen und unterrichtet den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen über deren Billigung oder Ablehnung. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat gegebenenfalls die Mitgliedstaaten, in denen die Studie durchgeführt wird, zu unterrichten.

#### Artikel 107p

(1) Nach Abschluss der Studie wird der abschließende Studienbericht der zuständigen nationalen Behörde oder dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Datenerfassung vorgelegt, es sei denn, die zuständige Behörde oder der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz haben schriftlich darauf verzichtet.

(2) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prüft, ob sich die Studienergebnisse auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen auswirken und beantragt gegebenenfalls bei der zuständigen nationalen Behörde die Änderung der Genehmigung

(3) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt der zuständigen nationalen Behörde oder dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz zusammen mit dem Abschlussbericht elektronisch eine Kurzdarstellung der Studienergebnisse.

#### Artikel 107q

(1) Auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie kann der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz nach Anhörung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit Gründen versehene Empfehlungen zu einer Genehmigung abgeben. In den Empfehlungen sind die abweichenden Standpunkte, die jeweils mit einer Begründung zu versehen sind, zu nennen.

(2) Werden gemäß Absatz 1 Empfehlungen zur Änderung, zur Aussetzung oder zum Widerruf einer Genehmigung eines von den Mitgliedstaaten gemäß dieser Richtlinie genehmigten Arzneimittels abgegeben, einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten unter

Berücksichtigung der in Absatz 1 genannten Empfehlung auf einen Standpunkt dazu mit einem Zeitplan für dessen Umsetzung.

Einigen sich die in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten auf die zu treffenden Maßnahmen, stellt der Vorsitzende die Einigung fest und übermittelt sie an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Mitgliedstaaten. Die Mitgliedstaaten treffen die notwendigen Maßnahmen, um die betreffende Genehmigung entsprechend dem in der Einigung festgelegten Zeitplan zu ändern, auszusetzen oder zu widerrufen.

Im Fall einer Einigung über eine Änderung unterbreitet der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den zuständigen nationalen Behörden gemäß dem festgelegten Zeitplan einen entsprechenden Antrag auf Änderung, der eine aktualisierte Zusammenfassung der Arzneimittelmerkmale und der Packungsbeilage umfasst.

Die Einigung wird auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten europäischen Arzneimittel-Internetportal veröffentlicht.

Wird keine Einigung erzielt, wird der Standpunkt der Mehrheit der in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten der Kommission übermittelt, die das Verfahren der Artikel 33 und 34 anwendet.

Weicht die von den in der Koordinierungsgruppe vertretenen Mitgliedstaaten erzielte Einigung oder der Standpunkt der Mehrheit der Mitgliedstaaten von der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz ab, fügt die Koordinierungsgruppe der Einigung oder dem Standpunkt der Mehrheit eine ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichung zusammen mit der Empfehlung bei.

#### KAPITEL 5

### Durchführung, Übertragung und Leitlinien

#### Artikel 108

Damit die Durchführung der in dieser Richtlinie vorgesehenen Pharmakovigilanz-Tätigkeiten harmonisiert wird, verabschiedet die Kommission Durchführungsmaßnahmen, die sich auf die folgenden in Artikel 8 Absatz 3 und in den Artikeln 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n und 107p festgelegten Bereiche, für die Pharmakovigilanz-Tätigkeiten vorgesehen sind, erstrecken:

- den Inhalt und die Pflege der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
- die Mindestanforderungen an das Qualitätssystem für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durch die zuständigen nationalen Behörden und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen;

- c) die Verwendung der international anerkannten Terminologie, Formate und Standards für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten;
- d) die Mindestanforderungen an die Prüfung der Daten in der EudraVigilance-Datenbank auf neue oder veränderte Risiken;
- e) das Format und den Inhalt der elektronischen Übermittlung vermuteter Nebenwirkungen durch die Mitgliedstaaten und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
- f) das Format und den Inhalt der elektronischen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte und der Risikomanagement-Pläne;
- g) das Format von Protokollen, Kurzdarstellungen und Abschlussberichten von Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung.

Bei diesen Maßnahmen werden die internationalen Harmonisierungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz berücksichtigt; sie werden erforderlichenfalls an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt angepasst. Diese Maßnahmen werden gemäß dem in Artikel 121 Absatz 2 genannten Regelungsverfahren erlassen.

#### Artikel 108a

Damit die Durchführung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten in der Union erleichtert wird, erstellt die Agentur in Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden und anderen interessierten Kreisen

- a) Leitlinien zur guten Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz für die zuständigen nationalen Behörden und die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen;
- b) wissenschaftliche Leitlinien zu Wirksamkeitsstudien nach der Genehmigung.

#### Artikel 108b

Die Kommission veröffentlicht spätestens am 21. Juli 2015 und danach alle drei Jahre einen Bericht über die Durchführung von Pharmakovigilanz-Aufgaben durch die Mitgliedstaaten.“

21. Artikel 111 wird wie folgt geändert:

- a) Absatz 1 wird wie folgt geändert:

- i) Unterabsatz 1 erhält folgende Fassung:

„Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats überzeugt sich in Zusammenarbeit mit der

Agentur von der Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften über Arzneimittel durch erforderlichenfalls unangemeldete Inspektionen sowie gegebenenfalls durch Beauftragung eines amtlichen Arzneimittelkontrolllabors oder eines zu diesem Zweck benannten Labors mit der Durchführung von Stichprobenkontrollen. Diese Zusammenarbeit umfasst den Austausch von Informationen mit der Agentur über geplante und durchgeführte Inspektionen. Die Mitgliedstaaten und die Agentur arbeiten bei der Koordinierung von Inspektionen in Drittstaaten zusammen.“

- ii) Unterabsatz 5 Buchstabe d erhält folgende Fassung:

„d) die Räumlichkeiten, Aufzeichnungen, Unterlagen und die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder aller Unternehmen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit den in Titel IX beschriebenen Tätigkeiten beauftragt wurden, zu inspizieren.“

- b) Absatz 3 erhält folgende Fassung:

„(3) Nach jeder der in Absatz 1 genannten Inspektionen erstattet die zuständige Behörde Bericht darüber, ob die inspizierte Stelle die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 47 und der guten Vertriebspraxis gemäß Artikel 84 einhält oder ob der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Anforderungen von Titel IX einhält.

Die zuständige Behörde, die die Inspektion durchgeführt hat, teilt der inspizierten Stelle den Inhalt dieser Berichte mit.

Bevor die zuständige Behörde den Bericht annimmt, gibt sie der betroffenen inspizierten Stelle Gelegenheit zur Stellungnahme.“

- c) Absatz 7 erhält folgende Fassung:

„(7) Führt die Inspektion nach Absatz 1 Buchstaben a, b und c oder die Inspektion eines Vertriebsunternehmens für Arzneimittel oder Wirkstoffe oder eines Herstellers von als Ausgangsstoff verwendeten Hilfsstoffen zu dem Ergebnis, dass die inspizierte Stelle die gesetzlichen Vorschriften und/oder die Grundsätze und Leitlinien des Unionsrechts zur guten Herstellungspraxis oder zur guten Vertriebspraxis nicht einhält, so wird diese Information in der Datenbank der Union nach Absatz 6 registriert.“

d) Folgender Absatz wird angefügt:

„(8) Führt die Inspektion nach Absatz 1 Buchstabe d zu dem Ergebnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Anforderungen des Pharmakovigilanzsystems wie in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation beschrieben und die in Titel IX genannten Anforderungen nicht erfüllt, so weist die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die festgestellten Mängel hin und gibt ihm Gelegenheit zur Stellungnahme.

In einem solchen Fall informiert der betreffende Mitgliedstaat die anderen Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission.

Gegebenenfalls trifft der betreffende Mitgliedstaat die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass gegen einen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wirksame, verhältnismäßige und abschreckende Sanktionen verhängt werden.“

22. Artikel 116 erhält folgende Fassung:

„Artikel 116

Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten setzen die Genehmigung für das Inverkehrbringen aus, nehmen sie zurück oder ändern sie, wenn sie der Ansicht sind, dass das Arzneimittel schädlich ist oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene quantitative und qualitative Zusammensetzung aufweist. Von einer fehlenden therapeutischen Wirksamkeit wird ausgegangen, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen kann ebenfalls ausgesetzt, zurückgenommen oder geändert werden, wenn sich herausstellt, dass die den Antrag stützenden Angaben gemäß den Artikeln 8, 10 oder 11 unrichtig sind oder nicht gemäß Artikel 23 geändert wurden, wenn die Bedingungen gemäß den Artikeln 21a, 22 oder 22a nicht erfüllt wurden oder wenn die in Artikel 112 vorgesehenen Kontrollen nicht durchgeführt wurden.“

23. Artikel 117 wird wie folgt geändert:

a) Absatz 1 wird wie folgt geändert:

i) Buchstabe a erhält folgende Fassung:

„a) das Arzneimittel schädlich ist oder“

ii) Buchstabe c erhält folgende Fassung:

„c) das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist oder“

b) Folgender Absatz wird angefügt:

„(3) Die zuständige Behörde kann bei einem Arzneimittel, dessen Abgabe untersagt wurde oder das gemäß Absatz 1 und 2 aus dem Verkehr gezogen wurde in Ausnahmefällen seine Abgabe an Patienten, die bereits mit diesem Arzneimittel behandelt werden, während einer Übergangszeit gestatten.“

24. Folgende Artikel werden eingefügt:

„Artikel 121a

(1) Die Befugnis zum Erlass der in Artikel 22b genannten delegierten Rechtsakte wird der Kommission für einen Zeitraum von fünf Jahren ab dem 20. Januar 2011 übertragen. Die Kommission legt spätestens sechs Monate vor Ablauf des Zeitraums von fünf Jahren einen Bericht über die übertragenen Befugnisse vor. Die Befugnisübertragung verlängert sich automatisch um Zeiträume gleicher Länge, es sei denn, das Europäische Parlament oder der Rat widerrufen sie gemäß Artikel 121b.

(2) Sobald die Kommission einen delegierten Rechtsakt erlässt, übermittelt sie ihn gleichzeitig dem Europäischen Parlament und dem Rat.

(3) Die der Kommission übertragene Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte unterliegt den in den Artikeln 121b und 121c genannten Bedingungen.

Artikel 121b

(1) Die in Artikel 22b genannte Befugnisübertragung kann vom Europäischen Parlament oder vom Rat jederzeit widerrufen werden.

(2) Das Organ, das ein internes Verfahren eingeleitet hat, um darüber zu entscheiden, ob die Befugnisübertragung widerrufen werden soll, bemüht sich, das andere Organ und die Kommission innerhalb einer angemessenen Frist vor der endgültigen Beschlussfassung zu unterrichten, und nennt dabei die übertragenen Befugnisse, die widerrufen werden könnten, sowie etwaige Gründe für einen Widerruf.

(3) Der Beschluss über den Widerruf beendet die Übertragung der in diesem Beschluss angegebenen Befugnisse. Der Beschluss wird sofort oder zu einem darin angegebenen späteren Zeitpunkt wirksam. Die Gültigkeit von delegierten Rechtsakten, die bereits in Kraft sind, wird davon nicht berührt. Der Beschluss wird im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlicht.

Artikel 121c

(1) Das Europäische Parlament oder der Rat können gegen einen delegierten Rechtsakt innerhalb einer Frist von zwei Monaten nach dem Datum der Übermittlung Einwände erheben.



Auf Initiative des Europäischen Parlaments oder des Rates wird diese Frist um zwei Monate verlängert.

(2) Hat bei Ablauf der in Absatz 1 genannten Frist weder das Europäische Parlament noch der Rat Einwände gegen den delegierten Rechtsakt erhoben, so wird dieser im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlicht und tritt zu dem darin genannten Zeitpunkt in Kraft.

Der delegierte Rechtsakt kann vor Ablauf dieser Frist im *Amtsblatt der Europäischen Union* veröffentlicht werden und in Kraft treten, wenn das Europäische Parlament und der Rat beide der Kommission mitgeteilt haben, dass sie nicht die Absicht haben, Einwände zu erheben.

(3) Erhebt das Europäische Parlament oder der Rat innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist Einwände gegen den delegierten Rechtsakt, so tritt dieser nicht in Kraft. Das Organ, das Einwände erhebt, nennt die Gründe für seine Einwände gegen den delegierten Rechtsakt.“

25. Artikel 122 Absatz 2 erhält folgende Fassung:

„(2) Auf begründeten Antrag übermitteln die Mitgliedstaaten den zuständigen Behörden eines anderen Mitgliedstaats oder der Agentur die in Artikel 111 Absatz 3 genannten Berichte auf elektronischem Wege.“

26. Artikel 123 Absatz 4 erhält folgende Fassung:

„(4) Die Agentur veröffentlicht jedes Jahr ein Verzeichnis der Arzneimittel, für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen abgelehnt, widerrufen oder ausgesetzt worden sind, deren Abgabe untersagt worden ist oder die aus dem Verkehr gezogen worden sind.“

27. In Artikel 126a erhalten die Absätze 2 und 3 folgende Fassung:

„(2) Macht ein Mitgliedstaat von dieser Möglichkeit Gebrauch, so trifft er die erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Anforderungen dieser Richtlinie, insbesondere die Anforderungen der Titel V, VI, VIII, IX und XI, erfüllt sind. Die Mitgliedstaaten können beschließen, dass Artikel 63 Absätze 1 und 2 nicht für Arzneimittel gilt, die gemäß Absatz 1 genehmigt wurden.

(3) Vor Erteilung einer solchen Genehmigung für das Inverkehrbringen

a) unterrichtet der Mitgliedstaat den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in dem Mitgliedstaat, in dem das betreffende Arzneimittel genehmigt ist, von dem Vorhaben, gemäß diesem Artikel eine Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels zu erteilen.

b) kann der Mitgliedstaat die zuständige Behörde des genannten Mitgliedstaats ersuchen, Kopien des in Artikel 21 Absatz 4 genannten Beurteilungsberichts

und der geltenden Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels zu übermitteln. Die zuständige Behörde des genannten Mitgliedstaats übermittelt auf Antrag innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des Antrags eine Kopie des Beurteilungsberichts und der Genehmigung für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels.“

28. Artikel 127a erhält folgende Fassung:

„Artikel 127a

Soll ein Arzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigt werden und verweist der Ausschuss für Humanarzneimittel in seinem Gutachten auf empfohlene Bedingungen oder Beschränkungen im Sinne von Artikel 9 Absatz 4 Buchstaben c, ca, cb oder cc jener Verordnung, so kann die Kommission eine an die Mitgliedstaaten gerichtete Entscheidung über die Umsetzung dieser Bedingungen oder Beschränkungen gemäß den Artikeln 33 und 34 dieser Richtlinie erlassen.“

Artikel 2

### Übergangsbestimmungen

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Verpflichtung gemäß Artikel 104 Absatz 3 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der vorliegenden Richtlinie, derzufolge der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Pharmakovigilanz-Stammdokumentation für eines oder mehrere Arzneimittel zu führen und auf Anfrage zur Verfügung zu stellen hat, für vor dem 21. Juli 2011 erteilte Genehmigungen für das Inverkehrbringen entweder

a) ab dem Datum, an dem die Genehmigungen verlängert wurden, gilt, oder

b) sobald seit dem 21. Juli 2011 drei Jahre verstrichen sind,

je nachdem, was zuerst eintritt.

(2) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass das Verfahren der Artikel 107m bis 107q der Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der vorliegenden Richtlinie nur für Studien gilt, die nach dem 21. Juli 2011 begonnen wurden.

(3) Bezüglich der in Artikel 107 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG in der Fassung dieser Richtlinie vorgesehenen Verpflichtung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Informationen über vermutete Nebenwirkungen elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank zu übermitteln, stellen die Mitgliedstaaten sicher, dass diese Verpflichtung nach Ablauf von sechs Monaten Anwendung findet, nachdem die Datenbank über die betreffenden Funktionen verfügt und die Agentur dies bekanntgegeben hat.

(4) Bis die Agentur sicherstellen kann, dass die EudraVigilance-Datenbank über die in Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in der Fassung der Verordnung (EG) Nr. 1235/2010 des Europäischen Parlaments und des Rates <sup>(1)</sup> genannten Funktionen verfügt, teilen die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb von 15 Tagen nach dem Tag, an dem der betreffende Inhaber vom Ereignis Kenntnis erlangt hat, alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in der Union aufgetreten sind, der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dessen Hoheitsgebiet das Ereignis eingetreten ist, und alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Hoheitsgebiet eines Drittstaates aufgetreten sind, der Agentur und erforderlichenfalls den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel genehmigt wurde, mit.

(5) Bis die Agentur sicherstellen kann, dass die EudraVigilance-Datenbank über die in Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in der Fassung der Verordnung (EG) Nr. 1235/2010 genannten Funktionen verfügt, kann die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats von den Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen verlangen, dass sie ihr innerhalb von 90 Tagen nach dem Tag, an dem der betreffende Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Kenntnis von dem Ereignis erlangt hat, alle nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Hoheitsgebiet dieses Mitgliedstaats aufgetreten sind, mitteilen.

(6) Innerhalb dieses Zeitraums stellt der Mitgliedstaat sicher, dass die in Absatz 4 genannten Mitteilungen über in seinem Hoheitsgebiet aufgetretene Ereignisse unverzüglich der EudraVigilance-Datenbank zur Verfügung gestellt werden, spätestens jedoch 15 Tage nach der Meldung der vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen.

(7) Bezüglich der in Artikel 107b Absatz 1 der Richtlinie 2001/83 in der Fassung der vorliegenden Richtlinie geregelten Verpflichtung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der Agentur regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte zu übermitteln, stellen die zuständigen nationalen Behörden sicher, dass diese Verpflichtung nach Ablauf von zwölf Monaten Anwendung findet, nachdem der Datenspeicher über die betreffenden Funktionen verfügt und die Agentur dies bekanntgegeben hat.

Bis die Agentur sicherstellen kann, dass die vereinbarten Funktionen für die Speicherung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte verfügbar sind, übermitteln die Inhaber

einer Genehmigung für das Inverkehrbringen die regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte allen Mitgliedstaaten, in denen das Arzneimittel genehmigt wurde.

### Artikel 3

#### Umsetzung

(1) Die Mitgliedstaaten erlassen und veröffentlichen bis zum 21. Juli 2012 die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie nachzukommen. Sie teilen der Kommission unverzüglich den Wortlaut dieser Rechtsvorschriften mit.

Sie wenden diese Vorschriften ab dem 21. Juli 2012 an.

Bei Erlass dieser Vorschriften nehmen die Mitgliedstaaten in diesen Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten der Bezugnahme.

(2) Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission den Wortlaut der wichtigsten innerstaatlichen Rechtsvorschriften mit, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

### Artikel 4

#### Inkrafttreten

Diese Richtlinie tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

### Artikel 5

#### Adressaten

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Straßburg am 15. Dezember 2010.

Im Namen des Europäischen  
Parlaments  
Der Präsident  
J. BUZEK

Im Namen des Rates  
Der Präsident  
O. CHASTEL

<sup>(1)</sup> Siehe Seite 1 dieses Amtsblatts.