

RICHTLINIE 75/319/EWG Kapitel Va (Pharmakovigilanz) NEU

Mit allen neuen Änderungen und Berichtigungen (Stand: 17.10. 2000)

Alle Änderungen durch Richtlinie 2000/38/EG in Kursiv

RICHTLINIE 2000/38/EG DER KOMMISSION vom 5. Juni 2000

zur Änderung von **Kapitel Va (Pharmakovigilanz)** der

Richtlinie 75/319/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (Text von Bedeutung für den EWR)

Zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten

Amtsblatt Nr. L 147 vom 09/06/1975 (S. 0013 - 0022)

Nachfolgende Änderungen:

Geändert durch 383L0570 (ABI. L 332 28.11.1983 S.1)

Geändert durch 389L0341 (ABI. L 142 25.05.1989 S.11)

Abweichend geregelt in 389L0342 (ABI. L 142 25.05.1989 S.14)

Abweichend geregelt in 389L0343 (ABI. L 142 25.05.1989 S.16)

Abweichend geregelt in 389L0381 (ABI. L 181 28.06.1989 S.44)

Siehe 392L0027 (ABI. L 113 30.04.1992 S.8)

Geändert durch 393L0039 (ABI. L 214 24.08.1993 S.22)

Übernommen durch 294A0103(51) (ABI. L 001 03.01.1994 S.220)

Übernommen durch 294A0103(52) (ABI. L 001 03.01.1994 S.263)

Geändert durch 300L0038 (ABI. L 139 10.06.2000 S.28)

Berichtigt durch ABI L. 249 vom 04.10.2000 S. 26

Berichtigt durch ABI L. 262 vom 17.10. 2000 S. 46

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die zweite Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975

zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten

(1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (2), insbesondere auf Artikel 29i,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Wenn die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln dauerhaft sichergestellt werden soll, muss dafür gesorgt werden, dass die Pharmakovigilanzsysteme in der Gemeinschaft permanent an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden.

(2) Änderungen aufgrund einer internationalen Harmonisierung von Begriffsbestimmungen, Terminologie und technologischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz sind ebenfalls zu berücksichtigen.

(3) Das mit der Richtlinie 75/319/EWG geschaffene System der gegenseitigen Anerkennung wird immer häufiger angewandt, so dass die derzeitigen Gepflogenheiten hinsichtlich der Berichterstattung und der Verbreitung von Informationen über vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln angepasst werden sollten, um eine bessere Koordinierung zwischen den Mitgliedstaaten zu gewährleisten.

(4) Informationen über Nebenwirkungen von in der Gemeinschaft vertriebenen Arzneimitteln sollten häufiger mit Hilfe elektronischer Kommunikationsnetze übermit-

telt werden, um es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, die Informationen gleichzeitig abzurufen.

(5) In den Pharmakovigilanzsystemen verwendete Begriffe müssen noch genauer definiert werden.

(6) Die Gemeinschaft hat ein Interesse daran, dass Systeme zur Überwachung von Arzneimitteln, die gemäß dem zentralen Verfahren, und solchen, die gemäß anderen Verfahren zugelassen werden, miteinander vereinbar sind.

(7) Auch die Zulassungsinhaber sollten bei der laufenden Überwachung der von ihnen vertriebenen Arzneimittel bestimmte Aufgaben erfüllen.

(8) Die Maßnahmen dieser Richtlinie entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

**RICHTLINIE 2000/38/EG DER KOMMISSION vom 5. Juni 2000
zur Änderung von Kapitel Va (Pharmakovigilanz) der Richtlinie
75/319/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften
über Arzneispezialitäten**

(Alle Änderungen durch die Richtlinie 2000/38/EG in Kursiv)

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Wenn die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln dauerhaft sichergestellt werden soll, muss dafür gesorgt werden, dass die Pharmakovigilanzsysteme in der Gemeinschaft permanent an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden.

(2) Änderungen aufgrund einer internationalen Harmonisierung von Begriffsbestimmungen, Terminologie und technologischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz sind ebenfalls zu berücksichtigen.

(3) Das mit der Richtlinie 75/319/EWG geschaffene System der gegenseitigen Anerkennung wird immer häufiger angewandt, so dass die derzeitigen Gepflogenheiten hinsichtlich der Berichterstattung und der Verbreitung von Informationen über vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln angepasst werden sollten, um eine bessere Koordinierung zwischen den Mitgliedstaaten zu gewährleisten.

(4) Informationen über Nebenwirkungen von in der Gemeinschaft vertriebenen Arzneimitteln sollten häufiger mit Hilfe elektronischer Kommunikationsnetze übermittelt werden, um es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, die Informationen gleichzeitig abzurufen.

(5) In den Pharmakovigilanzsystemen verwendete Begriffe müssen noch genauer definiert werden.

(6) Die Gemeinschaft hat ein Interesse daran, dass Systeme zur Überwachung von Arzneimitteln, die gemäß dem zentralen Verfahren, und solchen, die gemäß anderen Verfahren zugelassen werden, miteinander vereinbar sind.

(7) Auch die Zulassungsinhaber sollten bei der laufenden Überwachung der von ihnen vertriebenen Arzneimittel bestimmte Aufgaben erfüllen.

(8) Die Maßnahmen dieser Richtlinie entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN,

KAPITEL V Überwachung

Artikel 26

Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats überzeugt sich durch Besichtigungen, dass die gesetzlichen Vorschriften über Arzneispezialitäten eingehalten werden .

Diese Besichtigungen werden von Beauftragten der zuständigen Behörden durchgeführt; diese Beauftragten müssen befugt sein ,

a) die Herstellungs- und Handelsbetriebe sowie die Laboratorien zu besichtigen , die vom Inhaber einer Erlaubnis nach Artikel 16 gemäß Artikel 5 Buchstabe b) mit der Durchführung der Kontrollen beauftragt worden sind ;

b) Proben zu entnehmen ;

c) alle Unterlagen einzusehen , die sich auf den Gegenstand der Besichtigung beziehen , jedoch vorbehaltlich der zum Zeitpunkt der Bekanntgabe der Richtlinie in den Mitgliedstaaten geltenden Bestimmungen , die dieses Recht in Bezug auf die Angaben über die Zubereitungsweise einschränken .

Artikel 27

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen , damit der Antragsteller und gegebenenfalls der Inhaber einer Erlaubnis nach Artikel 16 nachweist , dass die Kontrollen der Fertigerzeugnisse und/oder der Bestandteile und der Zwischenprodukte gemäß den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Methoden durchgeführt worden sind .

Artikel 28

(1) Die Mitgliedstaaten treffen unbeschadet der Maßnahmen nach Artikel 11 der Richtlinie 65/65/EWG alle zweckdienlichen Maßnahmen , damit die Abgabe einer Arzneispezialität untersagt und diese aus dem Verkehr gezogen wird , falls

a) sich herausstellt , dass die Arzneispezialität bei bestimmungsmäßigem Gebrauch schädlich ist ;

b) die therapeutische Wirksamkeit fehlt ;

c) die Arzneispezialität nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist ;

d) die Kontrollen der Fertigerzeugnisse und/oder der Bestandteile und der Zwischenprodukte nicht durchgeführt worden sind oder ein anderes Erfordernis oder eine andere Vorschrift für die Gewährung der Erlaubnis nach Artikel 16 nicht eingehalten worden ist .

(2) Die zuständige Behörde kann das Verbot der Abgabe sowie die Zurückziehung einer Arzneispezialität aus dem Verkehr auf die beanstandeten Chargen beschränken.

Artikel 28a

Auf Antrag des Herstellers, des Ausführers oder der Behörden eines einführenden Drittlandes bescheinigen die Mitgliedstaaten, dass sich der Hersteller eines Arzneimittels im Besitz der in Artikel 16 Absatz 1 genannten Erlaubnis befindet . Bei der Ausgabe solcher Bescheinigungen halten sie folgende Bedingungen ein:

1 . Die Mitgliedstaaten beziehen sich auf die geltenden Verwaltungsbestimmungen der Weltgesundheitsorganisation.

2 . Für zur Ausfuhr bestimmte Arzneimittel, die in ihrem Gebiet bereits zugelassen sind, stellen sie die gemäß Artikel 4b der Richtlinie 65/65/EWG genehmigte Zusammenfassung der Produktmerkmale bereit.

3 . Befindet sich der Hersteller nicht im Besitz einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, so muss er den für die Ausstellung der im Eingangssatz genannten Be-

scheinigung zuständigen Behörden eine Erklärung geben, warum er nicht über die genannte Genehmigung verfügt."

Artikel 29

(1) Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats setzt bei einer Gruppe von Arzneispezialitäten oder allen diesen Spezialitäten die Erlaubnis nach Artikel 16 aus oder widerruft sie bzw. nimmt sie zurück, wenn eine der Anforderungen nach Artikel 17 nicht mehr erfüllt ist.

(2) Werden die Bestimmungen der Artikel 18 , 19 , 22 und 27 nicht eingehalten , so kann die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats neben den Maßnahmen nach Artikel 28 entweder die Herstellung von Arzneispezialitäten unterbrechen oder die Einfuhr dieser Spezialitäten mit Herkunft aus Drittländern aussetzen oder die Erlaubnis nach Artikel 16 für eine Gruppe von Arzneispezialitäten oder alle diese Spezialitäten aussetzen oder zurücknehmen .

KAPITEL Va Pharmakovigilanz

Artikel 29a

Um die Annahme entsprechender Verwaltungsentscheidungen bezüglich der innerhalb der Gemeinschaft zugelassenen Arzneimittel unter Berücksichtigung der über Nebenwirkungen von Arzneimitteln unter normalen Gebrauchsbedingungen erhaltenen Informationen sicherzustellen, richten die Mitgliedstaaten ein Arzneimittelüberwachungssystem (Pharmakovigilanzsystem) ein. Dieses System dient der Sammlung von für die Arzneimittelüberwachung nützlichen Informationen, insbesondere von Informationen über Nebenwirkungen bei Menschen und der wissenschaftlichen Auswertung dieser Informationen.

Diese Informationen sind mit den Angaben über den Verbrauch der Arzneimittel in Beziehung zu setzen.

"In diesem System werden sämtliche verfügbaren Informationen über einen unsachgemäßen Gebrauch oder Missbrauch von Arzneimitteln berücksichtigt, sofern dies Auswirkungen auf die Bewertung der Vorteile und Risiken der Arzneimittel haben kann."

Artikel 29b

Für die Zwecke dieser Richtlinie gelten folgende Begriffsbestimmungen:

a) **„Nebenwirkung“** ist eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

b) **„Schwerwiegende Nebenwirkung“** ist eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist.

c) **„Unerwartete Nebenwirkung“** ist eine Nebenwirkung, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale abweicht.

d) **„Regelmäßiger aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln“** ist der Bericht mit den in Artikel 29d genannten Aufzeichnungen.

e) **„Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung“** ist eine pharmaepidemiologische Studie oder klinische Prüfung gemäß den Bestimmungen der Zulassung mit dem Ziel, eine Gesundheitsgefahr im Zusammenhang mit einem zugelassenen Arzneimittel festzustellen oder quantitativ zu beschreiben.

f) **„Missbrauch“** eines Arzneimittels ist die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von Arzneimitteln mit körperlichen oder psychologischen Schäden als Folge.

Zur Auslegung der Begriffsbestimmungen und Prinzipien dieses Kapitels werden Zulassungsinhaber und zuständige Behörden auf den in Artikel 29g genannten Leitfaden verwiesen.“

Artikel 29c

Der Zulassungsinhaber muss ständig und kontinuierlich eine für die Arzneimittelüberwachung (Pharmakovigilanz) verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person zur Verfügung stehen.

Diese qualifizierte Person ist für folgendes verantwortlich:

a) Die Einrichtung und Führung eines Systems, mit dem sichergestellt wird, dass Informationen über alle vermuteten Nebenwirkungen, die dem Personal des Unternehmens, einschließlich seines Verkaufspersonals und seiner Vertreter mitgeteilt werden, *gesammelt und zusammengestellt werden, damit sie an zumindest einer Stelle verfügbar sind*

b) die Erstellung der *in Artikel 29d genannten* Berichte für die zuständigen Behörden in der von diesen festgelegten Form und in Einklang mit den in Artikel 29g genannten Leitlinien;

c) sie muss sicherstellen, dass alle Ersuchen der zuständigen Behörden auf Erteilung zusätzlicher Informationen für die Beurteilung der Vorteile und Risiken eines Arzneimittels vollständig und rasch beantwortet werden, einschließlich der Erteilung von Informationen über das Umsatz- oder Verschreibungsvolumen für das betreffende Arzneimittel.

d) *die Unterrichtung der zuständigen Behörden über jegliche weitere Bewertung der Vorteile und Risiken eines Arzneimittels, einschließlich der Informationen über Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung.“*

Artikel 29d

(1) Der Zulassungsinhaber führt ausführliche Unterlagen über alle vermuteten Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft oder einem Drittland auftreten.

(2) Der Zulassungsinhaber erfasst alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die ihm durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes zur Kenntnis gebracht werden, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekannt werden, mit.

(3) Der Zulassungsinhaber erfasst alle weiteren vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die den Kriterien des in Artikel 29g genannten Leitfadens für die Berichterstattung entsprechen und von denen er realistischweise Kenntnis haben sollte, und teilt diese der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem die Nebenwirkung aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekannt werden, mit.

(4) Der Zulassungsinhaber sorgt dafür, dass alle vermuteten schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen, die in einem Drittland auftreten und ihm durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes zur Kenntnis gebracht werden, in Einklang mit dem in Artikel 29g genannten Leit-

faden unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekannt werden, der Agentur und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem das Arzneimittel zugelassen wurde, mitgeteilt werden.

(5) Bei Arzneimitteln, die im Rahmen der Richtlinie 87/22/EWG oder der in Artikel 7 und 7a der Richtlinie 65/65/EWG oder Artikel 9 Absatz 4 dieser Richtlinie vorgesehenen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurden, sowie Arzneimitteln, bei denen auf die Verfahren nach Artikel 13 und 14 dieser Richtlinie verwiesen wurde, sorgt der Zulassungsinhaber zusätzlich dafür, dass alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft auftreten, dem Referenzmitgliedstaat zur Kenntnis gebracht werden; das dabei anzuwendende Format und die zeitlichen Abstände, in denen diese Meldungen erfolgen, werden mit dem Referenzmitgliedstaat oder einer zuständigen Behörde, die als Referenzmitgliedstaat auftritt, vereinbart.

(6) Ungeachtet anderer Anforderungen, die als Bedingung für die Erteilung der Zulassung festgelegt wurden oder in dem Leitfaden gemäß Artikel 29g beschrieben sind, werden die Unterlagen über alle Nebenwirkungen den zuständigen Behörden in Form eines regelmäßigen, aktualisierten Berichts über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln auf Ersuchen unverzüglich und ansonsten in folgenden regelmäßigen Abständen übermittelt: sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach Erteilung der Zulassung, jährlich während der beiden nachfolgenden Jahre und bei der ersten Erneuerung der Zulassung. Danach werden die regelmäßigen, aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in Abständen von fünf Jahren bei Stellung des Antrags auf Erneuerung der Zulassung vorgelegt. Die regelmäßigen, aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln umfassen auch eine wissenschaftliche Beurteilung der Vorteile und Risiken des betreffenden Arzneimittels.

(7) Nach Erteilung einer Zulassung kann der Zulassungsinhaber die Änderung der in diesem Artikel genannten 3 Fristen gemäß dem Verfahren der Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission beantragen (ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 7.)“

Artikel 29e

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit Ärzte und andere Angehörige eines Gesundheitsberufes vermutete Nebenwirkungen den zuständigen Behörden melden.

Die Mitgliedstaaten können bestimmte Anforderungen für *Ärzte und Angehörige eines Gesundheitsberufes* in Bezug auf die Meldung vermuteter schwerwiegender oder unerwarteter Nebenwirkungen erlassen, insbesondere wenn die Meldung eine Bedingung der Genehmigung darstellt.

Artikel 29f

(1) Die Agentur richtet in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission ein Datennetz ein, das den Austausch von Pharmakovigilanzdaten über Arzneimittel, die in der Gemeinschaft vertrieben werden, vereinfacht, um es den zuständigen Behörden zu ermöglichen, die Informationen gleichzeitig abzurufen.

(2) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass Berichte über vermutete schwerwiegende Nebenwirkungen, die auf ihrem Hoheitsgebiet aufgetreten sind, der Agentur und den anderen Mitgliedstaaten unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Kalendertagen nach Bekannt werden, übermittelt werden, und nutzen dafür das in Absatz 1 genannte Netz.

(3) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass Berichte über vermutete schwerwiegende Nebenwirkungen, die auf ihrem Hoheitsgebiet aufgetreten sind, dem Zulassungsinhaber unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, übermittelt werden.“

Artikel 29g

a) Um den Informationsaustausch auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz in der Gemeinschaft zu erleichtern, erstellt die Kommission in Absprache mit der Agentur, den Mitgliedstaaten und interessierten Parteien einen Leitfaden über die Erfassung, Überprüfung und Vorlage von Berichten über Nebenwirkungen, einschließlich der technischen Anforderungen an den elektronischen Austausch von Pharmakovigilanzdaten gemäß international vereinbarten Formaten, und veröffentlicht einen Verweis auf die international anerkannte Terminologie für den Bereich Medizin.

b) Dieser Leitfaden wird in Band 9 der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union veröffentlicht und orientiert sich an den internationalen Harmonisierungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz.“

"Artikel 29h

Erwägt ein Mitgliedstaat infolge der Prüfung von Pharmakovigilanzdaten die Aussetzung, Rücknahme oder Änderung einer Zulassung im Einklang mit dem in Artikel 29g genannten Leitfaden, so unterrichtet er die Agentur, die anderen Mitgliedstaaten und den Zulassungsinhaber unverzüglich davon.

In dringenden Fällen kann der betreffende Mitgliedstaat die Zulassung eines Arzneimittels aussetzen, sofern die Agentur, die Kommission und die anderen Mitgliedstaaten hierüber spätestens am nächsten Arbeitstag unterrichtet werden.“

Artikel 29i

Etwaige Änderungen, die erforderlich werden, um die Bestimmungen dieses Kapitels an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem Verfahren des Artikels 37a vorgenommen.“

Die Mitgliedstaaten setzen die Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Kraft, um dieser Richtlinie spätestens zum 5. Dezember 2001 nachzukommen.

Wenn die Mitgliedstaaten derartige Vorschriften erlassen, nehmen sie in den Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug.

Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten der Bezugnahme.

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

Brüssel, den 5. Juni 2000

mit Berichtigungen

durch ABI L. 249 vom 04.10.2000 S. 26 und

durch ABI L. 262 vom 17.10. 2000 S. 46.