



## Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel;

beslutade den 5 juni 2012.

Läkemedelsverket föreskriver<sup>1</sup> med stöd av 4 kap. 6-7 §§ samt 10 kap. 5 § läkemedelsförordningen (2006:272) följande föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel.

### Tillämpningsområde

**1 §** I dessa föreskrifter finns bestämmelser om säkerhetsövervakning av sådana humanläkemedel som avses i 5 § läkemedelslagen (1992:859) med undantag för registrerade homeopatiska läkemedel.

Föreskrifterna gäller för den som innehar ett godkännande för försäljning av ett humanläkemedel samt för den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården. De skyldigheter som anges för en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel gäller även för en innehavare av en registrering av ett traditionellt växtbaserat läkemedel.

Hälso- och sjukvårdens rapporteringsskyldighet enligt 19 § i dessa föreskrifter omfattar även läkemedel som godkänts för försäljning enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.<sup>2</sup>

**2 §** Bestämmelser om säkerhetsövervakning av humanläkemedel som ingår i en klinisk läkemedelsprövning som kräver Läkemedelsverkets tillstånd enligt 14 § läkemedelslagen (1992:859) finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor.

Bestämmelser om säkerhetsövervakning av parallellimporterade läkemedel finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:19) om parallellimporterade läkemedel.

<sup>1</sup> Jfr. Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67, Celex 32001L0083) senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2011/62/EU (EUT L 174, 1.7.2011, s. 74, Celex 32011L0062). Jfr. även Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUT L 348, 31.12.2010, s. 74, Celex 32010L0084).

<sup>2</sup> EUT L 136, 30.4.2004, s. 1 (Celex 32004R0726).

## Definitioner

**3 §** I dessa föreskrifter avses med

*biverkning*: en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel,

*allvarlig biverkning*: en biverkning som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, eller utgörs av en medfödd missbildning eller defekt,

*Eudravigilance-databasen*: den databas och det nätverk för databehandling som Europeiska läkemedelsmyndigheten upprätthåller enligt artikel 24 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004,

*säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts*: en studie av ett godkänt läkemedel i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen eller för att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet,

*system för säkerhetsövervakning*: de samlade åtgärder som används av innehavaren av godkännande för försäljning för att fullgöra sina skyldigheter avseende övervakning av säkerheten och identifiering av förändringar i nytta-riskbalansen för ett eller flera godkända läkemedel,

*master file för systemet för säkerhetsövervakning*: en detaljerad beskrivning av systemet för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel,

*riskhanteringssystem*: den del av systemet för säkerhetsövervakning som består av åtgärder för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, inbegripet en bedömning av åtgärdernas effektivitet,

*riskhanteringsplan*: en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet för ett läkemedel.

## Skyldigheter för innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel

### Systemet för säkerhetsövervakning

**4 §** I 9 a § läkemedelslagen (1992:859) anges att innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel ska ha ett system för säkerhetsövervakning.

Innehavaren ska med stöd av systemet för säkerhetsövervakning vetenskapligt utvärdera all information, överväga åtgärder för att minimera och förebygga risker samt vid behov genomföra dessa åtgärder.

**5 §** Som en del av systemet för säkerhetsövervakning ska innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel:

1. upprätthålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning i enlighet med vad som anges i 4 kap. 2 a § läkemedelsförordningen (2006:272),
2. inneha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel,
3. övervaka resultaten av de riskminimeringsåtgärder som vidtagits i enlighet med riskhanteringsplanen eller villkoren för godkännandet för försäljning samt
4. uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka säkerhetsdata för att avgöra om det finns nya eller ändrade risker eller om ändringar har skett som har betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet.

Riskhanteringssystemet ska vara uppdaterat och anpassat till de identifierade och möjliga riskerna med läkemedlet och till behovet av ytterligare säkerhetsdata efter det att läkemedlet godkänts.

Villkor för godkännandet för försäljning ska anges i riskhanteringssystemet.

**6 §** Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel ska regelbundet granska systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren ska registrera större avvikelser i master file. En plan för hur avvikelserna ska åtgärdas ska upprättas och genomföras. När åtgärderna är genomförda får informationen om avvikelserna tas bort ur master file.

**7 §** I 9 b § läkemedelslagen (1992:859) anges att innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel ska ha en sakkunnig till sitt förfogande. Den sakkunniges namn och kontaktuppgifter ska lämnas till Läkeemedelsverket och den Europeiska läkeemedelsmyndigheten.

**8 §** Om inte annat framgår av godkännandet för försäljning gäller skyldigheten att ha ett riskhanteringssystem för läkemedel för vilka ansökan om godkännande för försäljning har inkommit till Läkeemedelsverket efter den 21 juli 2012.

Vid misstanke om ändring i förhållandet mellan nyttan och riskerna med ett läkemedel som godkänts före ikraftträdandet av dessa föreskrifter kan dock Läkeemedelsverket kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning inrättar ett riskhanteringssystem. En detaljerad beskrivning av systemet ska på begäran lämnas till Läkeemedelsverket.

## **Rapportering**

**9 §** Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel ska rapportera alla misstänkta biverkningar enligt följande.

1. Samtliga misstänkta allvarliga biverkningar som inträffar inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet eller i tredje land ska rapporteras elektroniskt till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar efter det att innehavaren fått kännedom om biverkningen.
2. Samtliga misstänkta icke allvarliga biverkningar som inträffar inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet ska rapporteras elektroniskt till Eudravigilance-databasen inom 90 dagar efter det att innehavaren fått kännedom om biverkningen.

Beträffande läkemedel som innehåller sådana aktiva substanser som anges i den förteckning över publikationer enligt artikel 27 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 ska innehavaren av godkännandet för försäljning rapportera de misstänkta biverkningar som inte redan finns registrerade i den förtecknade medicinska litteraturen till Eudravigilance-databasen. Innehavaren ska bevaka all annan medicinsk litteratur som inte ingår i förteckningen.

Biverkningsrapporterna ska finnas tillgängliga på en plats inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

**10 §** Innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel ska säkerställa att erhållna uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporterna om misstänkta biverkningar är exakta och möjliga att kontrollera. Uppföljande information om biverkningsrapporterna ska hämtas in och rapporteras till Eudragilance-databasen. I samarbete med Läkemedelsverket och Europeiska läkemedelsmyndigheten ska innehavaren söka efter dubletter av rapporter om misstänkta biverkningar.

### **Periodiska säkerhetsrapporter**

**11 §** Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel ska lämna periodiska säkerhetsrapporter. De periodiska säkerhetsrapporterna ska innehålla:

1. En sammanfattning av de uppgifter som är av betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet, inbegripet resultaten av studier samt en bedömning av studieresultaten och deras inverkan på godkännandet.
2. En vetenskaplig utvärdering av nyttan och riskerna med läkemedlet. Utvärderingen ska grundas på tillgängliga uppgifter bland annat från kliniska prövningar avseende indikationer och patientgrupper som inte omfattas av godkännandet.
3. Fullständiga uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och samtliga tillgängliga uppgifter om antalet förskrivningar, inbegripet en beräkning av antalet människor som exponerats för läkemedlet.

**12 §** För läkemedel som godkänts den 21 juli 2012 eller senare ska periodiska säkerhetsrapporter lämnas vid de tidpunkter som anges i godkännandet för försäljning. Om läkemedlet är godkänt i flera medlemsstater inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet ska de periodiska säkerhetsrapporterna lämnas till den Europeiska läkemedelsmyndigheten. Om läkemedlet enbart är godkänt i Sverige ska de periodiska säkerhetsrapporterna lämnas till Läkemedelsverket. De periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas elektroniskt i enlighet med vad respektive myndighet anvisar.

För läkemedel som godkänts före den 21 juli 2012 ska periodiska säkerhetsrapporter lämnas elektroniskt till Läkemedelsverket. De periodiska säkerhetsrapporterna ska i första hand lämnas vid de tidpunkter som anges i godkännandet för försäljning och i andra hand enligt följande.

1. För läkemedel som godkänts för försäljning men som inte släppts ut på marknaden ska periodiska säkerhetsrapporter lämnas minst var sjätte månad efter godkännandet fram till utsläppandet på marknaden.
2. För läkemedel som släppts ut på marknaden ska periodiska säkerhetsrapporter lämnas var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden, en gång om året under de följande två åren och därefter vart tredje år.
3. Periodiska säkerhetsrapporter ska därutöver alltid lämnas omedelbart på Läkemedelsverkets begäran.

**13 §** Om beslut om ändring och harmonisering av inlämningsintervall och inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna har fattats av kom-

mittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen enligt det förfarande som anges 3 kap. 19 a § läkemedelsförordningen (2006:272) ska innehavaren av godkännandet för försäljning ge in en ansökan om ändring av godkännandet i enlighet med beslutet.

När godkännandet har ändrats ska periodiska säkerhetsrapporter lämnas vid de tidpunkter som anges i godkännandet.

**14 §** Innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedel som avses i 2 c § och 8 a § läkemedelslagen (1992:859) samt 3 kap. 3 § a läkemedelsförordningen (2006:272) är inte skyldig att lämna periodiska säkerhetsrapporter. Läkemedelsverket kan dock begära att periodiska säkerhetsrapporter lämnas om det är motiverat med anledning av uppgifter i säkerhetsövervakningen eller om det saknas periodiska säkerhetsrapporter om en aktiv substans efter det att godkännande för försäljning beviljats. Sådana periodiska säkerhetsrapporter ska lämnas elektroniskt till Läkemedelsverket.

Beträffande läkemedel som avses 8 a § läkemedelslagen och 3 kap. 3 § a läkemedelsförordningen kan även en skyldighet att lämna periodiska säkerhetsrapporter föreligga om det utgör ett villkor för godkännandet för försäljning.

### Övriga skyldigheter

**15 §** Vid beslut av samordningsgruppen enligt de förfaranden som anges i 4 kap. 1 d, 1 e samt 2 d §§ andra stycket läkemedelsförordningen (2006:272) om att ett godkännande för försäljning av ett läkemedel ska ändras ska innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedlet inom angiven tid ge in en ansökan om en sådan ändring till Läkemedelsverket. Till ansökan ska en uppdaterad produktresumé och bipacksedel bifogas.

**16 §** Den rapportering som innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel ska göra till Läkemedelsverket enligt 4 kap. 2 § andra stycket läkemedelsförordningen (2006:272) ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier avseende indikationer och på patientgrupper oavsett om uppgift om studierna har införts i godkännandet för försäljning eller inte. Även uppgifter om sådan användning av läkemedlet som inte omfattas av villkoren i godkännandet för försäljning ska anges.

**17 §** Om godkännandet för försäljning av ett läkemedel är förenat med ett villkor om att en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska göras ska innehavaren av godkännandet inkomma med en ansökan om tillstånd att utföra studien till Läkemedelsverket. Ansökan ska innehålla ett utkast till protokoll för den aktuella studien. Utkastet till protokoll ska utformas i enlighet med kommissionens förordning om genomförandeåtgärder.

**18 §** En sådan slutrapport om en icke-interventionsstudie avseende säkerhet som avses i 10 a § och 10 c § läkemedelslagen (1992:859) ska lämnas på elektronisk väg och ska innehålla en sammanfattning av resultaten av studien.

## Rapportering från hälso- och sjukvården

**19 §** Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården ska snarast rapportera samtliga misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket. Även misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet ska rapporteras.

Rapporterna ska lämnas elektroniskt på av Läkemedelsverket anvisat sätt. Rapporterna kan även i undantagsfall lämnas på annat sätt. Även de eventuella ytterligare uppgifter som behövs för utvärderingen av biverkningsrapporterna ska på begäran tillhandahållas Läkemedelsverket.

### Dispens

**20 §** Läkemedelsverket kan meddela undantag från bestämmelserna i dessa föreskrifter.

---

Dessa föreskrifter träder i kraft den 21 juli 2012. Samtidigt upphävs Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel.

### Övergångsbestämmelser:

1. Hänvisningar till bestämmelser i Läkemedelsverkets föreskrifter (2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel ska anses utgöra hänvisningar till motsvarande bestämmelser i de nya föreskrifterna.
2. Den rapportering som innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel ska göra till Eudravigilance-databasen beträffande misstänkta allvarliga biverkningar som inträffar i tredje land enligt vad som anges i 9 § 1 ska istället, tills annat har beslutats av Läkemedelsverket, rapporteras till Europeiska läkemedelsmyndigheten.
3. Den rapportering som innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel ska göra till Eudravigilance-databasen beträffande icke allvarliga biverkningar som förekommit inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet enligt vad som anges i 9 § 2 ska istället, tills annat har beslutats av Läkemedelsverket, elektroniskt rapporteras till verket när biverkningen har inträffat i Sverige. Sådana rapporter ska enbart lämnas om Läkemedelsverket särskilt begär det.
4. De periodiska säkerhetsrapporter som innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel ska lämna till den Europeiska läkemedelsmyndigheten enligt 12 § ska istället, tills annat har beslutats av Läkemedelsverket, lämnas elektroniskt till verket.
5. Bestämmelserna i 17 § och 18 § ska inte tillämpas på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet som inlett före den 21 juli 2012.

Läkemedelsverket

MATS LARSON

Joakim Brandberg



