C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

EU-kodeks for humanmedicinske lægemidler

Europa-Parlamentets lovgivningsmæssige beslutning af 10. april 2024 om forslag til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv om en EU-kodeks for humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/83/EF og 2009/35/EF (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Almindelig lovgivningsprocedure: førstebehandling)

(C/2025/1328)

Europa-Parlamentet,

— der henviser til Kommissionens forslag til Europa-Parlamentet og Rådet (COM(2023)0192),

— der henviser til artikel 294, stk. 2, artikel 114, stk. 1, og artikel 168, stk. 4, litra c), i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde, på grundlag af hvilke Kommissionen har forelagt forslaget for Parlamentet (C9-0143/2023),

— der henviser til artikel 294, stk. 3, i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

— der henviser til udtalelse af 25. oktober 2023 fra Det Europæiske Økonomiske og Sociale Udvalg ([1]),

— efter høring af Regionsudvalget,

— der henviser til forretningsordenens artikel 59,

— der henviser til udtalelse fra Udvalget om Industri, Forskning og Energi,

— der henviser til skrivelse fra Retsudvalget,

— der henviser til betænkning fra Udvalget om Miljø, Folkesundhed og Fødevaresikkerhed (A9-0140/2024),

1. vedtager nedenstående holdning ved førstebehandling;

2. anmoder om fornyet forelæggelse, hvis Kommissionen erstatter, i væsentlig grad ændrer eller agter i væsentlig grad at ændre sit forslag;

3. pålægger sin formand at sende Parlamentets holdning til Rådet og Kommissionen samt til de nationale parlamenter.

([1]) EUT C, C/2024/879 af 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Europa-Parlamentets holdning fastlagt ved førstebehandlingen den 10. april 2024 med henblik på vedtagelse af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2024/… om en EU-kodeks for humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/83/EF og 2009/35/EF

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde, særlig artikel 114, stk. 1, og artikel 168, stk. 4, litra c),

under henvisning til forslag fra Europa-Kommissionen,

efter fremsendelse af udkast til lovgivningsmæssig retsakt til de nationale parlamenter,

under henvisning til udtalelse fra Det Europæiske Økonomiske og Sociale Udvalg,

under henvisning til udtalelse fra Regionsudvalget,

efter den almindelige lovgivningsprocedure, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Unionens overordnede lægemiddellovgivning blev indført i 1965 med det dobbelte formål at beskytte folkesundheden og harmonisere det indre marked for lægemidler. Lovgivningen har udviklet sig betydeligt siden da, men disse overordnede mål har været retningsgivende for alle ændringer. Lovgivningen regulerer udstedelsen af markedsføringstilladelser for alle humanmedicinske lægemidler med betingelser og procedurer for at komme ind på og blive på markedet. Det er et helt grundlæggende princip, at der kun udstedes markedsføringstilladelser for lægemidler med et positivt forhold mellem fordele og risici på grundlag af en vurdering af lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.

(2) Den seneste gennemgribende revision fandt sted mellem 2001 og 2004, idet der efterfølgende er vedtaget målrettede ændringer af reglerne vedrørende overvågning efter tilladelse til markedsføring (lægemiddelovervågning) og forfalskede lægemidler. Lægemiddelsektoren har ændret sig i de næsten 20 år, der er gået siden den seneste gennemgribende revision, og er blevet mere globaliseret på både udviklings- og fremstillingsområdet. Der er desuden sket en rivende videnskabelig og teknologisk udvikling. Der er imidlertid fortsat uopfyldte medicinske behov, dvs. sygdomme, for hvilke der ikke findes behandlingsmuligheder, eller for hvilke behandlingsmulighederne er suboptimale ***eller meget byrdefulde eller kun omfatter undergrupper af en sygdom***. Dertil kommer, at nogle patienter måske ikke drager fordel af innovationen, fordi de relevante lægemidler er prismæssigt uoverkommelige eller ikke markedsføres i den pågældende medlemsstat. Der er også større bevidsthed om lægemidlers påvirkning af miljøet. Senest er det gældende regelsæt blevet sat på prøve af covid-19-pandemien. **[Ændring 1]**

(2a) Dette direktiv bør bidrage til gennemførelsen af One Health-modellen og understrege den veldokumenterede indbyrdes forbindelse mellem menneskers, dyrs og økosystemernes sundhed og behovet for at medtage disse tre dimensioner ved imødegåelsen af trusler mod folkesundheden. Miljøstress og -forringelse, herunder tab af biodiversitet, bidrager til overførsel af sygdomme mellem og sygdomsbelastning af mennesker og dyr. Desuden påvirker forurening fra aktive stoffer til fremstilling af lægemidler vandkvaliteten og økosystemerne negativt og udgør herved en trussel mod folkesundheden på globalt plan. **[Ændring 2]**

(3) Denne revision indgår som en del af gennemførelsen af lægemiddelstrategien for Europa og har til formål at fremme innovation, navnlig i relation til uopfyldte medicinske behov, samtidig med at regelbyrden og lægemidlers påvirkning af miljøet mindskes, at ***skabe et attraktivt miljø for forskning i, udvikling og fremstilling af lægemidler i Unionen, at*** sikre adgang***, herunder i prismæssig henseende,*** til innovative og allerede eksisterende lægemidler for patienterne, med særlig vægt på at øge forsyningssikkerheden og imødegå risici for mangelsituationer, under hensyntagen til udfordringerne for de mindre markeder i Unionen, samt at skabe et afbalanceret og konkurrencedygtigt system, der sikrer, at lægemidler er prismæssigt overkommelige for sundhedssystemerne ***og patienterne***, og samtidig belønner innovation. **[Ændring 3]**

(3a) Parallelt med denne revision bør Unionen styrke det europæiske økosystem for lægemidler for at fremskynde forskning i og udvikling af et nyt lægemiddel og støtte innovation ved at oprette offentlig-private partnerskaber og øge antallet af universitetshospitaler, ekspertisecentre og bioklynger. **[Ændring 4]**

(3b) En række EU-programmer såsom Horisont Europa, InvestEU, EU4Health, samhørighedspolitikken og programmet for et digitalt Europa kan anvendes til at finansiere forskningsprojekter i lægemidler. Unionen bør også i sin forskningsdagsorden prioritere deltagelse i grænseoverskridende samarbejde for at sætte tværnational forskning i stand til at opfylde folkesundhedsmæssige behov. **[Ændring 5]**

(4) Denne revision fokuserer på de bestemmelser, der er relevante for at nå de specifikke mål; den omfatter derfor hele regelsættet bortset fra bestemmelserne vedrørende forfalskede lægemidler, homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** og traditionelle plantelægemidler. Af klarhedshensyn er det imidlertid nødvendigt at lade Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF ([1]) erstatte af et nyt direktiv. Bestemmelserne om forfalskede lægemidler, homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** og traditionelle plantelægemidler bibeholdes derfor i dette direktiv, uden at der ændres ved substansen af dem i forhold til tidligere harmoniseringer. På grundlag af ændringerne i agenturets forvaltning erstattes Udvalget for Plantelægemidler dog af en arbejdsgruppe. **[Ændring 6]**

(5) Alle regler om godkendelse, fremstilling, overvågning, distribution og anvendelse af lægemidler skal have som hovedformål at beskytte folkesundheden. De pågældende regler bør ligeledes sikre fri bevægelighed for lægemidler og eliminering af hindringer for handel med lægemidler for alle patienter i Unionen.

(6) Regelrammen for anvendelse af ***humanmedicinske*** lægemidler bør også tage hensyn til behovene hos virksomhederne i lægemiddelsektoren og handelen med lægemidler i Unionen, uden at lægemidlernes kvalitet, sikkerhed eller virkning bringes i fare. **[Ændring 7]**

(7) Unionen og alle dens medlemsstater er som parter i FN's konvention om rettigheder for personer med handicap bundet af konventionens bestemmelser inden for rammerne af deres beføjelser. Dette omfatter retten til adgang til information, jf. artikel 21, og retten til den højest opnåelige sundhedstilstand uden diskrimination på grund af handicap, jf. artikel 25.

(8) Med denne revision fastholdes det harmoniseringsniveau, der er opnået. Desuden reduceres, i det omfang det er nødvendigt og hensigtsmæssigt, de resterende forskelle, ved at der fastsættes regler om overvågning af og kontrol med lægemidler og om de rettigheder og forpligtelser, der påhviler medlemsstaternes kompetente myndigheder, med henblik på at sikre, at de lovmæssige krav overholdes. På baggrund af erfaringerne med anvendelsen af EU's lægemiddellovgivning og evalueringen af, hvordan den fungerer, er det nødvendigt at tilpasse regelrammen til de videnskabelige og teknologiske fremskridt, de nuværende markedsvilkår og den økonomiske virkelighed i Unionen. Den videnskabelige og teknologiske udvikling motiverer til innovation og udvikling af lægemidler, også på behandlingsområder, hvor der stadig er uopfyldte medicinske behov. For at udnytte denne udvikling bør Unionens lægemiddellovgivning tilpasses for at tage hensyn til den videnskabelige udvikling, bl.a. genomforskning, samt for at tage højde for banebrydende lægemidler, herunder persontilpassede lægemidler***, nye sundhedsbehandlinger*** og teknologisk omstilling for så vidt angår f.eks. dataanalyseløsninger, digitale værktøjer og brug af kunstig intelligens. Disse tilpasninger indvirker også positivt på konkurrenceevnen for EU's medicinalindustri. **[Ændring 8]**

(8a) Dette direktiv bør sigte mod at styrke Unionens åbne strategiske autonomi med hensyn til dens folkesundhedsmål. En forøgelse af antallet af EU-baserede kliniske forsøg og af den lokale produktion af aktive stoffer til fremstilling af lægemidler vil understøtte et mere modstandsdygtigt og bæredygtigt europæisk sundhedsøkosystem. **[Ændring 9]**

(9) Lægemidler til sjældne sygdomme og til børn bør være omfattet af de samme betingelser som alle andre lægemidler vedrørende deres kvalitet, sikkerhed og virkning, bl.a. hvad angår markedsføringstilladelsesprocedurerne, kvalitetskrav og kravene vedrørende lægemiddelovervågning. Der gælder dog også særlige krav til dem på grund af deres unikke karakteristika. Disse krav, som i dag er fastsat i særskilte retsakter, bør indarbejdes i den overordnede retlige ramme for lægemidler for at sikre klarhed og sammenhæng i alle de foranstaltninger, der gælder for disse lægemidler. Eftersom visse lægemidler, der er godkendt til anvendelse hos børn, er omfattet af tilladelser udstedt af medlemsstaterne, bør der desuden indarbejdes særlige bestemmelser herom i dette direktiv. ***Der bør gøres en***

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67).

indsats for at håndtere problemer, der vedrører lægemidler til børn, såsom manglende rettidig gennemførelse af pædiatriske kliniske undersøgelser og tilvejebringelse af data, som kræves til markedsføringstilladelse, hvilket medfører en betydelig forsinkelse i godkendelsen af lægemidler til børn sammenlignet med lægemidler til voksne. **[Ændring 10]**

(10) Systemet med et direktiv og en forordning som den overordnede lægemiddellovgivning bør bibeholdes for at undgå en fragmentering af den nationale lovgivning om humanmedicinske lægemidler, eftersom lovgivningen er baseret på et system af markedsføringstilladelser udstedt af henholdsvis medlemsstaterne og Unionen. Medlemsstaternes nationale markedsføringstilladelser gives og forvaltes på grundlag af national ret til gennemførelse af EU-lægemiddellovgivningen. Gennemgangen af den overordnede lægemiddellovgivning har ikke vist, at valget af retsakt skulle have medført særlige problemer eller skulle have medført disharmonisering. Desuden konstateredes det i en udtalelse fra REFIT-platformen ([2]) i 2019, at der ikke var opbakning fra medlemsstaterne til at omdanne direktiv 2001/83/EF til en forordning.

(11) Direktivet bør fungere i synergi med forordningen for at danne grobund for innovation og fremme konkurrenceevnen for EU's medicinalindustri, navnlig for SMV'er. Der foreslås i denne forbindelse et afbalanceret system for incitamenter, som belønner innovation, navnlig inden for områder med uopfyldte medicinske behov ~~og~~***,*** innovation, som når ud til patienterne og forbedrer adgangen i hele ***Unionen, og innovation som følge af udvikling i*** Unionen. Med det formål at gøre regelsættet mere effektivt og innovationsvenligt sigter direktivet også på at mindske den administrative byrde og forenkle procedurerne for virksomhederne. **[*Ændring* 11]**

(11a) Dette direktiv bør være i overensstemmelse med Unionens mål om fremme af forskning, innovation, digitalisering, handel, international udvikling og industriel konkurrenceevne. **[Ændring 12]**

(12) Definitionerne i og anvendelsesområdet for direktiv 2001/83/EF bør præciseres for at sikre høje standarder for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning og for at afhjælpe eventuelle huller i lovgivningen, uden at der ændres ved det overordnede anvendelsesområde, ***og uden at nationale kompetencer i så henseende påvirkes,*** i overensstemmelse med den videnskabelige og teknologiske udvikling, f.eks. lavvolumenprodukter, »bedside«-fremstilling eller persontilpassede lægemidler, som ikke involverer en industriel fremstillingsproces. **[*Ændring* 13]**

(13) Med henblik på at undgå overlapning mellem kravene til lægemidler i henholdsvis dette direktiv og i forordningen vil de generelle standarder for lægemidlers kvalitet, sikkerhed ~~og~~***,*** virkning ***og miljørisici***, der fastsættes i dette direktiv, finde anvendelse på lægemidler, der er omfattet af en national markedsføringstilladelse, samt på lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse. Kravene vedrørende lægemiddelansøgninger gælder derfor for begge disse kategorier, også reglerne om udleveringsstatus, produktinformation og lovgivningsmæssig beskyttelse og reglerne om fremstilling, levering, reklame og overvågning, og andre nationale krav finder anvendelse på lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse. **[*Ændring* 14]**

(14) Om et produkt er omfattet af definitionen af et lægemiddel, må nødvendigvis afgøres fra sag til sag under hensyntagen til de faktorer, der fastsættes i dette direktiv, såsom præsentationen af produktet eller produktets farmakologiske, immunologiske eller metaboliske egenskaber.

(15) For at tage højde for både nye behandlingsformer og det stigende antal såkaldte »grænseprodukter«, dvs. produkter i grænseområdet mellem lægemiddelsektoren og andre sektorer, bør visse definitioner og undtagelser ændres med henblik på at undgå enhver tvivl om, hvilken lovgivning der finder anvendelse***. I tilfælde, hvor der endnu mangler klarhed om et produkts reguleringsmæssige status, bør de kompetente myndigheder eller agenturet og de relevante rådgivende organer med ansvar for andre regelrammer, nemlig for medicinsk udstyr og substanser af menneskelig oprindelse, indlede konsultationer. I sådanne tilfælde bør det kompendium, der er omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2024/1938*** ([3])***, konsulteres, hvis det er relevant. Hvis der, efter at kompendiet er konsulteret, endnu hersker tvivl om den reguleringsmæssige status, bør de relevante organer fastlægge den reguleringsmæssige status ved hjælp af yderligere konsultationer. Kommissionen og medlemsstaterne bør lette samarbejdet mellem agenturet, de nationale kompetente myndigheder og de***

([2]) The European Union's efforts to simplify legislation – 2019 Annual Burden survey (https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf).

([3]) ***Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2024/1938 af 13. juni 2024 om kvalitets- og sikkerhedsstandarder for substanser af menneskelig oprindelse bestemt til anvendelse i mennesker og om ophævelse af direktiv 2002/98/EF og 2004/23/EF (EUT L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

rådgivende organer, der er oprettet ved anden EU-lovgivning. Udtalelserne og anbefalingerne fra agenturet og de relevante rådgivende organer om produktets reguleringsmæssige status bør gøres offentligt tilgængelige, efter at konsultationerne har fundet sted. Med det samme mål for øje, altså afklaring i situationer, hvor et produkt helt og fuldt falder ind under definitionen af et lægemiddel og også opfylder definitionen af andre regulerede produkter, vil reglerne for lægemidler i dette direktiv skulle finde anvendelse. For at sikre klarhed i de gældende regler bør der desuden sikres større ensartethed i terminologien i lægemiddellovgivningen, og det bør klart angives, hvilke produkter der ikke er omfattet af dette direktivs anvendelsesområde. **[*Ændring 15*]**

(16) Den nye definition af en substans af menneskelig oprindelse (SoHO) i [SoHO-forordningen] omfatter ethvert materiale, der er indsamlet fra det menneskelige legeme, uanset hvordan det er indsamlet, uanset om det indeholder celler eller ej, og uanset om det opfylder definitionen af »blod«, »væv« eller »celle«, f.eks. modermælk og tarmmikrobiota og enhver anden SoHO, der vil kunne anvendes på mennesker på et senere tidspunkt. Sådanne substanser af menneskelig oprindelse, bortset fra væv og celler, vil kunne blive til andre SoHO-fremstillede lægemidler, bortset fra ATMP'er, når SoHO'en underkastes en industriel proces, der involverer systematisering, reproducerbarhed og rutinemæssige eller batchbaserede processer, som resulterer i et produkt med en standardiseret konsistens. Når en proces består i ekstraktion af et aktivt stof fra SoHO'en, bortset fra væv og celler, eller omdannelse af en SoHO, bortset fra væv og celler, ved at dens iboende egenskaber ændres, bør dette også betragtes som et SoHO-fremstillet lægemiddel. Når en proces består i koncentrering, separation eller isolering af elementer i forbindelse med tilberedning af blodkomponenter, bør processen ikke anses for at ændre deres iboende egenskaber.

(17) For at undgå tvivl er sikkerheden ved og kvaliteten af menneskelige organer til transplantation kun reguleret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/53/EU ([4]), og sikkerheden ved og kvaliteten af substanser af menneskelig oprindelse, der er bestemt til medicinsk assisteret reproduktion, er kun reguleret ved [SoHO-forordningen eller, hvis denne ikke er i kraft, direktiv 2004/23/EF].

(18) Lægemidler til avanceret terapi, som tilberedes på ikke-rutinemæssig basis i overensstemmelse med specifikke kvalitetsstandarder og anvendes i samme medlemsstat på et hospital på en læges ~~eneansvar~~***og en sygehusapotekers ansvar*** for at efterkomme en individuel recept på et specialfremstillet lægemiddel til en enkelt patient, bør holdes ude fra dette direktivs anvendelsesområde, samtidig med at det sikres, at relevante EU-bestemmelser vedrørende kvalitet og sikkerhed ikke undergraves (»hospitalsundtagelsen«). Erfaringen har vist, at der er store forskelle medlemsstaterne imellem på, hvordan hospitalsundtagelsen anvendes. For at forbedre ***og harmonisere*** anvendelsen af hospitalsundtagelsen indføres der ved dette direktiv foranstaltninger vedrørende indsamling og indberetning af data samt de kompetente myndigheders årlige gennemgang af disse data og agenturets offentliggørelse af dem i et arkiv. Agenturet bør desuden forelægge en rapport om implementeringen af hospitalsundtagelsen på grundlag af input fra medlemsstaterne med henblik på at undersøge, hvorvidt der bør etableres en tilpasset ramme for visse mindre komplekse ATMP'er ~~udviklet og anvendt i henhold til hospitalsundtagelsen~~. Når en tilladelse til fremstilling og anvendelse af en ATMP i henhold til hospitalsundtagelsen tilbagekaldes på grund af betænkeligheder vedrørende sikkerheden, vil de relevante kompetente myndigheder skulle underrette de kompetente myndigheder i andre medlemsstater. ***Kompetente myndigheder bør støtte akademiske institutioner og andre nonprofitorganisationer gennem kravene i hospitalsundtagelsesklausulen.*** **[*Ændring 16*]**

(18a) Agenturet bør udarbejde et program med det formål at vejlede akademiske enheder og andre almennyttige enheder via den centraliserede procedure for markedsføringstilladelse. Dette program bør kunne udnytte resultaterne af agenturets pilotprogram for øget støtte til akademiske og andre almennyttige udviklere af lægemidler til avanceret terapi, der blev indledt i september 2022. **[*Ændring 17*]**

(19) Dette direktiv bør ikke berøre bestemmelserne i Rådets direktiv 2013/59/Euratom ([5]), herunder bestemmelserne om begrundelse og optimering af beskyttelsen af patienter og andre personer, der udsættes for medicinsk ioniserende stråling. For så vidt angår radioaktive lægemidler, der anvendes til behandling, skal reglerne vedrørende markedsføringstilladelser, dosering og indgift/administration navnlig være i overensstemmelse med nævnte direktivs krav om,

([4]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/45/EU af 7. juli 2010 om kvalitets- og sikkerhedsstandarder for menneskelige organer til transplantation (EUT L 207 af 6.8.2010, s. 14).

([5]) Rådets direktiv 2013/59/Euratom af 5. december 2013 om fastlæggelse af grundlæggende sikkerhedsnormer til beskyttelse mod de farer, som er forbundet med udsættelse for ioniserende stråling og om ophævelse af direktiv 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom og 2003/122/Euratom (EUT L 13 af 17.1.2014, s. 1).

at bestråling af målområderne skal planlægges individuelt, og at udførelsen heraf skal være behørigt bekræftet, under hensyntagen til at doser til områder og væv, der ligger uden for målområdet, skal være så lave, som det med rimelighed er opnåeligt, og være konsistente med det terapeutiske formål med bestrålingen.

(20) Af hensyn til folkesundheden bør et lægemiddel først kunne markedsføres i Unionen, når der er udstedt markedsføringstilladelse for lægemidlet***,*** og dets kvalitet, sikkerhed ~~og~~***,*** virkning ***og miljørisici*** er påvist. Det bør dog være muligt at fravige dette krav i situationer, hvor der er et presserende behov for at administrere et lægemiddel for at imødekomme en patients særlige behov, eller i tilfælde af bekræftet spredning af patogener, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader. Først og fremmest bør medlemsstaterne, for at opfylde særlige behov, kunne dispensere fra dette direktivs bestemmelser for lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet i henhold til anvisninger fra en sundhedsperson, der er beføjet dertil, til en af dennes egne patienter og på dennes personlige og direkte ansvar. Medlemsstaterne bør også midlertidigt kunne tillade distribution af et ikke-godkendt lægemiddel, hvis der er mistanke om eller bekræftet spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader. **[Ændring 18]**

(21) Afgørelser om udstedelse af markedsføringstilladelser bør baseres på objektive videnskabelige kriterier vedrørende det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning uden hensyntagen til økonomiske eller andre overvejelser. Medlemsstaterne bør dog undtagelsesvis kunne forbyde anvendelse af et lægemiddel på deres område.

(22) De oplysninger og dokumenter, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, skal vise, at produktets terapeutiske virkning opvejer potentielle risici. Forholdet mellem fordele og risici vil blive vurderet for alle lægemidler, både i forbindelse med markedsføringen af dem, og når som helst den kompetente myndighed finder det hensigtsmæssigt.

(22a) Der bør ved sammensætningen af kliniske forsøg være særlig opmærksomhed på at sikre lighed mellem kønnene og omfattende kliniske data. **[Ændring 19]**

(23) Da det har vist sig, at markedskræfterne alene ikke er tilstrækkelige til at stimulere den fornødne forskning i samt udvikling og godkendelse af lægemidler til den pædiatriske befolkningsgruppe, er der indført et system med både forpligtelser og belønninger/incitamenter.

(24) Det er derfor nødvendigt at indføre et krav om, at der for nye lægemidler eller i forbindelse med udvikling af pædiatriske indikationer for allerede godkendte lægemidler, der er beskyttet af et patent eller et supplerende beskyttelsescertifikat, skal fremlægges enten resultater af undersøgelser i den pædiatriske befolkningsgruppe i henhold til en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan eller dokumentation for dispensation eller udsættelse på tidspunktet for indgivelse af en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning vedrørende en ny terapeutisk indikation, en ny lægemiddelform eller en ny administrationsvej. For at undgå at udsætte børn for unødvendige kliniske forsøg, eller på grund af bestemte lægemidlers art, bør dette krav dog ikke gælde for generiske lægemidler eller biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, lægemidler, der er godkendt efter proceduren for almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, eller homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** og traditionelle plantelægemidler, der er godkendt efter de i dette direktiv fastsatte forenklede registreringsordninger. **[Ændring 20]**

(25) Med henblik på at sikre, at dataene til støtte for markedsføringstilladelsen vedrørende anvendelse af et lægemiddel til børn, som skal godkendes i henhold til denne forordning, er tilvejebragt på korrekt vis, bør de kompetente myndigheder kontrollere overholdelsen af den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan og eventuelle dispensationer og udsættelser på valideringstrinnet for ansøgninger om markedsføringstilladelse.

(26) For at belønne overholdelse af alle foranstaltninger i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan for lægemidler, der er omfattet af et supplerende beskyttelsescertifikat, bør der, hvis produktinformationen omfatter relevante oplysninger om resultaterne af de gennemførte undersøgelser, gives en belønning i form af en seksmåneders forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat, der er indført ved [Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 469/2009 ([6]) — Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt, når den er vedtaget].

([6]) Europa-Parlamentet og Rådets forordning (EF) nr. 469/2009 af 6. maj 2009 om det supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler (EUT L 152 af 16.6.2009, s. 10).

(27) Visse oplysninger og dokumenter, som normalt skal fremlægges sammen med en ansøgning om markedsføringstilladelse, bør ikke kræves fremlagt, hvis lægemidlet er et generisk lægemiddel eller et lignende biologisk lægemiddel (biosimilært lægemiddel), som svarer til et lægemiddel, der er eller har været godkendt i Unionen. Både generiske og biosimilære lægemidler er vigtige for at sikre adgang til lægemidler for en bredere patientgruppe ***til mere overkommelige priser*** og skabe et konkurrencedygtigt indre marked. I en fælles erklæring bekræftede medlemsstaternes myndigheder, at erfaringerne med godkendte biosimilære lægemidler i de seneste 15 år har vist, at disse lægemidler med hensyn til virkning, sikkerhed og immunogenicitet er sammenlignelige med deres respektive referencelægemidler og derfor er indbyrdes udskiftelige og kan anvendes i stedet for referencelægemidlet (og vice versa) eller erstattes af et andet biosimilært lægemiddel for det samme referencelægemiddel. **[Ændring 21]**

(28) Erfaringen har vist, at det er tilrådeligt at præcisere, nøjagtigt i hvilke tilfælde det ikke er påkrævet at fremlægge resultaterne af toksikologiske, farmakologiske eller kliniske undersøgelser med henblik på tilladelse til markedsføring af et lægemiddel, som i det væsentlige svarer til et godkendt lægemiddel, idet det dog bør undgås, at innovative virksomheder bringes i en ugunstig situation. For disse specifikke kategorier af lægemidler giver en forkortet procedure ansøgeren mulighed for at basere sig på data, der er indsendt af tidligere ansøgere, og derfor kun fremlægge en vis specifik dokumentation.

(29) For generiske lægemidler skal kun det generiske lægemiddels ækvivalens med referencelægemidlet påvises. For biologiske lægemidler er det kun resultaterne af sammenlignende test og undersøgelser, der skal forelægges for de kompetente myndigheder. For hybride lægemidler, dvs. lægemidler, der ikke falder ind under definitionen af et generisk lægemiddel eller afviger fra referencelægemidlet med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer, skal resultaterne af de relevante ikke-kliniske forsøg eller kliniske undersøgelser forelægges, i det omfang det er nødvendigt for at etablere en videnskabelig forbindelse med de data, der er lagt til grund for markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet. Det samme gælder for biohybrider, dvs. i tilfælde, hvor et biosimilært lægemiddel afviger fra det biologiske referencelægemiddel med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer. I de to sidstnævnte situationer viser den videnskabelige forbindelse, at det virksomme stof i det hybride lægemiddel ikke adskiller sig væsentligt med hensyn til egenskaberne vedrørende sikkerhed eller virkning. Hvis produktet adskiller sig væsentligt med hensyn til disse egenskaber, skal ansøgeren indgive en fuldstændig ansøgning.

(30) Beslutningsprocessen på reguleringsområdet vedrørende udvikling, godkendelse og overvågning af lægemidler kan understøttes af adgang til og analyse af sundhedsdata, herunder real world-data, dvs. sundhedsdata, der er tilvejebragt på anden vis end i kliniske undersøgelser, hvis det er relevant. De kompetente myndigheder bør kunne gøre brug af sådanne data, bl.a. via det europæiske sundhedsdataområdes interoperable infrastruktur. ***Data, der er genereret ved hjælp af in silico-metoder såsom computermodellering og -simulering, molekylær modellering, mekanisk modellering, digital tvilling og kunstig intelligens, kan, hvis det er relevant, også anvendes til at støtte reguleringsmæssig beslutningstagning.*** **[Ændring 22]**

(31) I Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU ([7]) er der fastsat bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål, på grundlag af principperne om erstatning, begrænsning og forfinelse. Alle forsøg, der indebærer anvendelse af dyr, og hvormed der tilvejebringes væsentlige oplysninger om et lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning, vil skulle tage hensyn til disse principper om erstatning, begrænsning og forfinelse, hvis forsøget vedrører pasning og anvendelse af levende dyr til videnskabelige formål, og ***bør kun anvendes efter behov og*** optimeres med det formål at opnå de bedst mulige resultater med anvendelse af så få dyr som muligt**.** ***Ansøgeren om markedsføringstilladelse bør ikke udføre dyreforsøg, hvis der findes videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr. Findes der ikke videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr, bør ansøgere, der anvender dyreforsøg, sikre, at princippet om erstatning, reduktion og forfinelse af dyreforsøg til videnskabelige formål er blevet fulgt i forbindelse med alle dyreforsøg, der er udført til støtte for ansøgningen***. Procedurerne for sådanne afprøvninger vil skulle udformes på en sådan måde, at dyrene ikke påføres smerte, lidelse, angst eller varige mén, og skal være i overensstemmelse med de tilgængelige EMA- og ICH-retningslinjer. Ansøgeren om markedsføringstilladelse og indehaveren af markedsføringstilladelsen vil især skulle tage hensyn til principperne i direktiv 2010/63/EU og bl.a., hvor det er muligt, anvende nye metoder (New Approach Methodologies) i stedet for dyreforsøg. Disse vil, uden at være begrænset til, kunne omfatte: in vitro-modeller såsom mikrofysiologiske systemer, herunder organ-mikrochipteknologi, (2D- og 3D-)cellekulturmodeller, organoidmodeller og modeller baseret på humane stamceller, in silico-værktøjer eller ***grupperings- og*** analogislutningsmodeller***, modeller med vandlevende æg samt hvirvelløse arter***. **[Ændring 23]**

([7]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU af 22. september 2010 om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål (EUT L 276 af 20.10.2010, s. 33).

(32) Der bør indføres procedurer med det formål at lette fælles dyreforsøg, hvor det er muligt, for at undgå ~~unødvendig gentagelse af~~***unødvendige*** forsøg med levende dyr, der er omfattet af direktiv 2010/63/EU. Ansøgere om markedsføringstilladelse og indehavere af markedsføringstilladelser bør gøre alt, hvad der står i deres magt, for at genbruge resultaterne af undersøgelser af dyr og gøre resultaterne af dyreundersøgelser offentligt tilgængelige. For så vidt angår forkortede ansøgninger om markedsføringstilladelse bør ansøgeren skulle henvise til de relevante undersøgelser, der er gennemført for referencelægemidlet. **[Ændring 24]**

(33) For så vidt angår kliniske forsøg, navnlig dem, der gennemføres uden for Unionen, med lægemidler, der ønskes godkendt i Unionen, bør det på tidspunktet for vurdering af ansøgningen om markedsføringstilladelse verificeres, at de pågældende forsøg er gennemført i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske krav svarende til dem, der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 ([8]).

(34) Der er under visse omstændigheder mulighed for, at markedsføringstilladelser, såfremt visse forpligtelser eller betingelser er opfyldt, kan udstedes på særlige vilkår eller under særlige omstændigheder. Lovgivningen bør under lignende omstændigheder give mulighed for, at lægemidler med en standardmarkedsføringstilladelse godkendes til nye terapeutiske indikationer på særlige vilkår eller under særlige omstændigheder. De produkter, der godkendes på særlige vilkår eller under særlige omstændigheder, bør i princippet opfylde kravene til en standardmarkedsføringstilladelse, med undtagelse af de særlige undtagelser eller betingelser, der er beskrevet i den relevante markedsføringstilladelse på særlige vilkår eller ekstraordinære markedsføringstilladelse, og underkastes en særlig gennemgang af opfyldelsen af de pålagte særlige betingelser eller forpligtelser. Muligheden for at give afslag på en ansøgning om markedsføringstilladelse bør finde tilsvarende anvendelse i sådanne tilfælde.

(34a) Hvis miljørisikovurderingen er ufuldstændig eller utilstrækkeligt underbygget for et lægemiddel, der er godkendt inden den 30. oktober 2005, bør den nationale markedsføringstilladelse kunne tilbagekaldes. Inden der træffes afgørelse om tilbagekaldelse, bør der dog tages behørigt hensyn for at undgå, at patienternes adgang til sådanne lægemidler begrænses. **[Ændring 25]**

(35) Medmindre der er tale om lægemidler, der er omfattet af den centraliserede godkendelsesprocedure som fastsat ved [den reviderede forordning (EU) nr. 726/2004], bør en markedsføringstilladelse for et lægemiddel skulle udstedes af en kompetent myndighed i én medlemsstat. For at undgå unødvendige administrative og økonomiske byrder for ansøgere og kompetente myndigheder bør der kun skulle foretages en enkelt tilbundsgående vurdering af en ansøgning om godkendelse af et lægemiddel. Der bør af samme grund fastlægges særlige procedurer for gensidig anerkendelse af nationale tilladelser. Det bør desuden være muligt at indgive den samme ansøgning parallelt i flere medlemsstater med henblik på en fælles vurdering under ledelse af en af de pågældende medlemsstater.

(36) Derudover bør nævnte procedurer omfatte regler med det formål så hurtigt som muligt at få bilagt uenighed mellem de kompetente myndigheder i en koordinationsgruppe for proceduren for gensidig anerkendelse og den decentrale procedure for lægemidler (»koordinationsgruppen«). Hvis der opstår uenighed mellem medlemsstater om et lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning, bør der foretages en videnskabelig vurdering af spørgsmålet på EU-plan, som fører til en enkelt afgørelse vedrørende stridsspørgsmålet, som er bindende for de berørte medlemsstater. Afgørelsen bør vedtages efter en hurtig procedure, der sikrer snævert samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne.

(37) I visse tilfælde af større uenighed, som ikke kan løses, bør sagen bringes op på et højere niveau og gøres til genstand for en videnskabelig udtalelse fra agenturet, som derefter gennemføres ved en kommissionsafgørelse.

(38) For at beskytte folkesundheden bedre og undgå unødvendigt dobbeltarbejde i forbindelse med behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelser for lægemidler bør medlemsstaterne systematisk udarbejde evalueringsrapporter for hvert lægemiddel, de godkender, og på anmodning udveksle disse rapporter. En medlemsstat bør endvidere kunne indstille behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, som er til behandling i en anden medlemsstat, med henblik på at anerkende sidstnævnte medlemsstats afgørelse.

([8]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF (EUT L 158 af 27.5.2014, s. 1).

(39) Ud fra ønsket om at sikre bredest mulig adgang til lægemidler bør en medlemsstat, der har en interesse i at få adgang til et bestemt lægemiddel, for hvilket en godkendelsesansøgning er under behandling efter den decentrale procedure/proceduren for gensidig anerkendelse, kunne vælge at blive en del af denne procedure.

(40) For at øge udbuddet af lægemidler, navnlig på mindre markeder, bør det i tilfælde, hvor en ansøger ikke ansøger om tilladelse for et lægemiddel efter proceduren for gensidig anerkendelse i en medlemsstat, være muligt for den pågældende medlemsstat at give tilladelse til markedsføring af lægemidlet, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden.

(41) For så vidt angår generiske lægemidler, for hvilke referencelægemidlet er blevet godkendt til markedsføring efter den centraliserede procedure, bør ansøgere om markedsføringstilladelse på visse betingelser kunne vælge mellem de to procedurer. Tilsvarende bør proceduren for gensidig anerkendelse og den decentrale procedure være fakultativt tilgængelige for visse lægemidler, selv hvis de udgør en terapeutisk nyskabelse eller er til nytte for samfundet eller patienterne. Da generiske lægemidler udgør en stor del af markedet for lægemidler, bør deres adgang til EU-markedet lettes i lyset af de indhøstede erfaringer, og procedurerne for inddragelse af andre medlemsstater, der er berørt af den pågældende procedure, bør derfor forenkles yderligere.

(42) Forenklingen af procedurer bør ikke påvirke standarderne for eller kvaliteten af den videnskabelige vurdering af lægemidler med henblik på at garantere kvalitet, sikkerhed og virkning, og den videnskabelige vurderingsperiode bør derfor bibeholdes. Det forventes dog, at den samlede varighed af markedsføringstilladelsesproceduren vil blive reduceret fra 210 til 180 dage.

(43) Medlemsstaterne bør sikre, at de kompetente myndigheder har tilstrækkelige økonomiske ressourcer til at udføre deres opgaver i henhold til dette direktiv og [den reviderede forordning (EU) nr. 726/2004]. Desuden bør medlemsstaterne sikre, at de kompetente myndigheder afsætter tilstrækkelige ressourcer til deres bidrag til agenturets arbejde under hensyntagen til det omkostningsbaserede vederlag, de modtager fra agenturet.

(44) Med hensyn til adgangen til lægemidler har tidligere ændringer af EU's lægemiddellovgivning adresseret dette spørgsmål med fastsættelse af bestemmelser om hurtigere vurdering af ansøgninger om markedsføringstilladelse eller om mulighed for udstedelse af markedsføringstilladelser på særlige vilkår for lægemidler til uopfyldte medicinske behov. Disse foranstaltninger har fremskyndet godkendelsen af innovative og lovende behandlinger ***på nogle områder, men nogle folkesundhedsmæssige prioriteter er fortsat ikke tilgodeset, og***~~, men~~ de pågældende lægemidler når ikke altid ud til patienten, ligesom patienterne i EU stadig ikke har samme adgang til lægemidlerne. Patienternes adgang til lægemidler afhænger af mange faktorer. Indehavere af markedsføringstilladelser er ikke forpligtet til at markedsføre et lægemiddel i alle medlemsstaterne; de kan beslutte ikke at markedsføre deres lægemidler i, eller trække dem tilbage fra, en eller flere medlemsstater***, ofte af kommercielle grunde***. Også nationale prissætnings- og refusionspolitikker, befolkningernes størrelse, organiseringen af sundhedssystemerne og nationale administrative procedurer er faktorer, der påvirker markedslancering og patientadgang. ***Derudover kan et komplekst reguleringsmiljø og hermed forbundne administrative byrder forhindre SMV'er, forskningsinstitutioner og akademiske institutioner i at udvikle lovende innovative behandlinger og i at ansøge om betinget markedsføringstilladelse.*** **[Ændring 26]**

(44a) For at øge tilgængeligheden af lægemidler og bidrage til at mindske ulige adgang i Unionen bør indehavere af markedsføringstilladelser for lægemidler på anmodning indgive en ansøgning om prisfastsættelse og refusion i medlemsstaterne. **[Ændring 27]**

(45) Bekæmpelse af ulige adgang til lægemidler til overkommelige priser for patienterne er blevet en nøgleprioritet i lægemiddelstrategien for Europa, som det også fremhæves i rådskonklusioner ([9]) og en beslutning fra Europa-Parlamentet ([10]). Medlemsstaterne har efterspurgt reviderede mekanismer og incitamenter til udvikling af lægemidler, der er skræddersyet i overensstemmelse med omfanget af uopfyldte medicinske behov, samtidig med at sundhedssystemernes holdbarhed samt patienternes adgang til og tilgængeligheden af lægemidler til overkommelige priser i alle medlemsstater sikres. ***For at forstå de resultater, der er opnået ved hjælp af incitamenter, er det vigtigt at overvåge og vurdere adgangen til lægemidler på EU-plan.*** **[Ændring 28]**

([9]) Rådets konklusioner om styrkelse af balancen i lægemiddelsystemerne i Den Europæiske Union og dens medlemsstater (EUT C 269 af 23.7.2016, s. 31); Rådets konklusioner om adgang til lægemidler og medicinsk udstyr med henblik på et stærkere og modstandsdygtigt EU (2021/C 269 I/02).

([10]) Europa-Parlamentets beslutning af 2. marts 2017 om EU's muligheder for forbedring af adgangen til lægemidler (2016/2057(INI)) og dets beslutning om manglen på lægemidler (2020/2071 (INI)).

(46) Adgang omfatter også prismæssig overkommelighed. I den forbindelse respekterer EU's lægemiddellovgivning medlemsstaternes beføjelser med hensyn til prissætning og refusion. Den sigter mod på en komplementær måde at bidrage til at sikre holdbare sundhedssystemer med prismæssigt overkommelige lægemidler med foranstaltninger, der befordrer konkurrencen fra generiske og biosimilære lægemidler. Konkurrencen fra generiske og biosimilære lægemidler burde også bidrage til bedre adgang til lægemidler for patienterne.

(46a) Medlemsstaterne anvender forskellige procedurer og foranstaltninger i forbindelse med prissætning og refusion af lægemidler. Disse procedurer og foranstaltninger påvirker adgangen til lægemidler væsentligt, særligt med hensyn til hastigheden, hvormed der opnås adgang. På samme måde anvender medlemsstaterne særlige procedurer og foranstaltninger til fremme af konkurrence fra generiske og biosimilære lægemidler. Under hensyntagen til medlemsstaternes kompetence og i erkendelse af de forskelle, der kan iagttages i adgangen til lægemidler på tværs af Unionen, bør udveksling af bedste praksis blandt de nationale kompetente myndigheder på dette område prioriteres højere. Kommissionen bør i den forbindelse spille en fremtrædende rolle i at fremme udvekslingen af bedste praksis. **[Ændring 29]**

(47) For at sikre dialog mellem alle aktører i et lægemiddels livscyklus vil der i Lægemiddeludvalget skulle drøftes politikspørgsmål vedrørende anvendelsen af reglerne om forlængelse af den lovgivningsmæssige databeskyttelse i forbindelse med ~~markedslancering af~~ lægemidler. Kommissionen kan ~~opfordre~~***indbyde*** organer med ansvar for medicinsk teknologivurdering, jf. forordning (EU) 2021/2282, eller som fornødent nationale organer med ansvar for prissætning og refusion til at deltage i Lægemiddeludvalgets drøftelser. **[Ændring 30]**

(48) Selv om prissætnings- og refusionsbeslutninger henhører under medlemsstaternes kompetence, blev der i lægemiddelstrategien for Europa bebudet foranstaltninger til støtte for samarbejde medlemsstaterne imellem om at sikre øget prismæssig overkommelighed***. Selv om den pris, der betales i en given medlemsstat, afspejler et nationalt sundhedsvæsens præferencer, kan en større koordinering af prissætning og indkøb bidrage til en mere lige og rettidig adgang til lægemidler, herunder for medlemsstater med ringere købekraft. Kommissionen kan støtte initiativer såsom Beneluxa-initiativet om lægemiddelpolitik og Vallettaerklæringen***. Kommissionen har omdannet gruppen af nationale kompetente myndigheder for prissætning og refusion og finansiering af offentlige sundhedsydelser (NCAPR) fra et ad hoc-forum til et fast, frivilligt samarbejde med det formål at udveksle oplysninger om og bedste praksis inden for prissætning, betaling og indkøbspolitikker med henblik på at gøre lægemidler mere prismæssigt overkommelige og omkostningseffektive og sundhedssystemet mere holdbart. Kommissionen har som et erklæret mål at intensivere dette samarbejde og yderligere fremme udveksling af oplysninger mellem de nationale myndigheder, herunder om offentlige indkøb af lægemidler, samtidig med at medlemsstaternes beføjelser på dette område respekteres fuldt ud. Kommissionen ***bør udstede retningslinjer for, hvordan man inden for offentlige indkøb bedst gennemfører kriterierne for »det økonomisk mest fordelagtige tilbud«, som har til formål at sikre det bedste forhold mellem kvalitet og pris frem for alene at se på kriteriet »laveste pris«. Kommissionen*** kan også opfordre NCAPR's medlemmer til at deltage i lægemiddeludvalgets drøftelser om emner, der kan have indvirkning på prissætnings- eller refusionspolitikker, såsom markedslancering-sincitamentet. ***Det bør tilstræbes, at fælles indkøb ikke har en skadelig indvirkning på adgang til lægemidler for lande, der ikke deltager i det pågældende udbud.*** **[Ændring 31]**

(49) Fælles indkøb, det være sig i ét land eller på tværs af lande, kan forbedre adgangen til lægemidler til overkommelige priser og forsyningssikkerheden for lægemidler, navnlig for mindre lande. Medlemsstater, der er interesserede i fælles indkøb af lægemidler, kan benytte sig af direktiv 2014/24/EU ([11]), som indeholder regler for indkøbsprocedurer for offentlige indkøbere, aftalen om fælles udbud ([12]) og finansforordningen i den foreslåede reviderede form ([13]). Kommissionen kan efter anmodning fra medlemsstaterne bistå interesserede medlemsstater ved at lette koordineringen med henblik på at sikre adgang til lægemidler for patienter i Unionen samt udveksling

([11]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2014/24/EU af 26. februar 2014 om offentlige udbud og om ophævelse af direktiv 2004/18/EF (EUT L 94 af 28.3.2014, s. 65).

([12]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/2371 af 23. november 2022 om alvorlige grænseoverskridende sundhedstrusler og om ophævelse af afgørelse nr. 1082/2013/EU.

([13]) COM(2022) 223 final.

af oplysninger, navnlig om lægemidler til sjældne og kroniske sygdomme. ***Foretages fælles indkøb af lægemidler som en medicinsk modforanstaltning i tilfælde af alvorlige grænseoverskridende sundhedstrusler, finder Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/2371*** [14] ***anvendelse.*** **[Ændring 32]**

(50) Det er nødvendigt at fastsætte en kriteriebaseret definition af »uopfyldt medicinsk behov« for at tilskynde til udvikling af lægemidler på terapeutiske områder, som i dag negligeres. For at sikre, at begrebet uopfyldt medicinsk behov afspejler den videnskabelige og teknologiske udvikling og den aktuelle viden om negligerede sygdomme ***og forhindrer udvidelser af databeskyttelsen, som ikke ville stemme overens med dette mål på grund af »uopfyldte medicinske behov«***, bør Kommissionen ~~ved hjælp af gennemførelsesretsakter~~ specificere og ajourføre kriterierne for en tilfredsstillende metode til diagnosticering, forebyggelse eller behandling, »fortsat høj sygelighed eller dødelighed« og »relevant patientpopulation« efter agenturets videnskabelige vurdering. Agenturet vil forsøge at få input fra en bred vifte af myndigheder eller organer, som er aktive i løbet af lægemidlers livscyklus, inden for rammerne af den høringsproces, der er fastlagt i henhold til [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], og vil også tage hensyn til videnskabelige initiativer på EU-plan eller medlemsstaterne imellem vedrørende analyse af uopfyldte medicinske behov, sygdomsbyrde og opstilling af forsknings- og udviklingsprioriteter. ***Agenturet bør også indhente input fra andre relevante aktører, heriblandt relevante patientgrupper.*** Kriterierne for »uopfyldte medicinske behov« vil efterfølgende kunne anvendes af medlemsstaterne til at fastlægge specifikke terapeutiske interesseområder***, men behøver ikke at have en automatisk indvirkning på medlemsstaternes beslutninger om prissætning og refusion af lægemidler, som ud over den definition, der er fastsat i dette direktiv, bør tage hensyn til andre faktorer, navnlig medicinsk teknologivurdering***. **[Ændring 33]**

(50a) Begrebet sygelighed i definitionen af »uopfyldte medicinske behov« bør omfatte en lang række faktorer. Sygelighed bør forstås således, at den omfatter aspekter af patienternes livskvalitet, en stor sygdoms- og behandlingsbyrde og manglende evne til at udføre dagligdags aktiviteter. Ved vurderingen af »uopfyldte medicinske behov« bør relevante data om patientoplevelsen derfor inddrages. **[Ændring 34]**

(51) Tilføjelse af nye terapeutiske indikationer for et godkendt lægemiddel bidrager til patienternes adgang til supplerende behandlingsmuligheder og bør derfor fremmes.

(51a) Nye anvendelser af ikkepatenterede lægemidler med henblik på udvikling af nye behandlingsmuligheder bør fremmes, da det kan udvide adgangen på en prismæssigt overkommelig måde og tilvejebringe betydelige fordele for patienterne. **[Ændring 35]**

(52) Der bør tilskyndes til, at der i forbindelse med indgivelsen af ~~den oprindelige ansøgning~~***ansøgningen*** om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der indeholder et nyt virksomt stof, fremlægges kliniske forsøg, der som komparator omfatter en eksisterende, evidensbaseret behandling, med henblik på at fremme tilvejebringelse af sammenlignende klinisk dokumentation, der er relevant og derfor kan understøtte efterfølgende medicinske teknologivurderinger og medlemsstaternes prissætnings- og refusionsbeslutninger. ***Nationale kompetente myndigheder og agenturet bør, om muligt, fremme brugen af sammenlignende undersøgelser, som sammenligner det nye virksomme stof med den eksisterende behandling, når de giver reguleringsmæssig rådgivning forud for udstedelsen af markedsføringstilladelsen for lægemidler.*** **[Ændring 36]**

(53) En indehaver af en markedsføringstilladelse bør ***inden for rammerne af sit ansvar*** sikre tilstrækkelige og vedvarende forsyninger af et lægemiddel i hele dets levetid~~, uanset om det pågældende lægemiddel er omfattet af et forsyningsincitament eller ej~~. **[Ændring 37]**

(54) Mikrovirksomheder og små og mellemstore virksomheder (»SMV'er«), almennyttige enheder og enheder med begrænset erfaring med EU-systemet bør have mere tid til at ~~markedsføre~~***indsende en ansøgning om prissætning og refusion for*** et lægemiddel i de medlemsstater, hvor markedsføringstilladelsen er gyldig, ~~således at der indrømmes supplerende lovgivningsmæssig databeskyttelse~~***og hvor en medlemsstat har anmodet herom***. **[Ændring 38]**

(55) ~~Ved anvendelsen af bestemmelserne om incitamenter til markedslancering bør~~ Indehavere af markedsføringstilladelser og medlemsstaterne ***bør*** gøre deres yderste for at sikre gensidigt aftalte forsyninger af lægemidler i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats behov, uden at den anden part unødigt forsinkes eller hindres i at udøve sine rettigheder i henhold til dette direktiv. **[Ændring 39]**

[14] ***Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/2371 af 23. november 2022 om alvorlige grænseoverskridende sundhedstrusler og om ophævelse af afgørelse nr. 1082/2013/EU (EUT L 314 af 6.12.2022, s. 26).***

~~(56) Medlemsstaterne vil have mulighed for at dispensere fra markedslanceringsbetingelsen på deres område med henblik på forlængelse af databeskyttelsen i forbindelse med markedslancering. Dette kan ske med en erklæring om ikke-indsigelse mod forlængelse af den lovgivningsmæssige databeskyttelsesperiode. Dette forventes især at ville gøre sig gældende i situationer, hvor det er fysisk umuligt at lancere et produkt i en bestemt medlemsstat, eller hvor en medlemsstat har særlige grunde til at ønske, at lanceringen finder sted senere.~~ **[Ændring 40]**

(57) ~~Medlemsstaternes udstedelse af dokumentation vedrørende forlængelse af databeskyttelsen med henblik på levering af lægemidler i alle de medlemsstater, hvor den pågældende markedsføringstilladelse er gyldig, og navnlig dispensation fra betingelserne for en sådan forlængelse,~~***Ansøgning om prissætning og refusion i medlemsstaterne*** berører under ingen omstændigheder medlemsstaternes beføjelser med hensyn til levering, fastsættelse af priser på lægemidler eller inklusion heraf i de nationale sygesikringsordninger. ~~Medlemsstaterne vil stadig, når som helst før, under eller efter forlængelsen af databeskyttelsesperioden, kunne anmode om frigivelse eller levering af det pågældende produkt.~~ **[Ændring 41]**

(58) En alternativ måde at underbygge udbuddet på er at medtage lægemidler på en positivliste over lægemidler, der er omfattet af den nationale sygesikringsordning, i overensstemmelse med ***Rådets*** direktiv 89/105/EØF ([15]). De dermed forbundne forhandlinger mellem virksomheder og medlemsstat bør føres i god tro***, og alle parter bør overholde de frister, der er fastsat i direktiv 89/105/EEC***. **[Ændring 42]**

(58a) Grænseoverskridende sundhedsydelser er en vigtig kanal for patienterne til at få adgang til lægemidler, som de måske ikke ellers ville have adgang til. For at støtte adgangen til lægemidler, navnlig når der som f.eks. ved sjældne sygdomme og børnesygdomme er tale om små patientgrupper, som ofte er ugunstigt stillet, hvad adgangen til lægemidler angår, eller når indgivelsen af et lægemiddel kræver særlige kompetencer eller en særlig infrastruktur, bør en fuldstændig gennemførelse af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/24/EU ([16]) ***støttes. Det er i den forbindelse vigtigt at overveje alle alternative muligheder for at gøre lægemidler tilgængelige for patienterne. Medlemsstaternes kompetente myndigheder bør derfor anvende NCAPR til at udveksle og dele den bedste praksis med hensyn til gennemførelsen af aftaler og forhandlinger om grænseoverskridende adgang.*** **[Ændring 43]**

~~(59) En medlemsstat, der finder, at leveringsbetingelserne ikke er opfyldt på dens område, bør senest i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler som led i proceduren vedrørende den ændring, der er knyttet til det relevante incitament, afgive en begrundet erklæring om manglende overholdelse.~~ **[Ændring 44]**

(60) Kommissionen og medlemsstaterne vil løbende skulle overvåge alle data og erfaringer fra anvendelsen af incitamentsordningen med henblik på, blandt andet ved hjælp af gennemførelsesretsakter, at forbedre anvendelsen af disse bestemmelser. Kommissionen vil i dette øjemed skulle udarbejde en liste over nationale kontaktpunkter.

(61) Når en relevant myndighed i Unionen har udstedt en tvangslicens ***i henhold til betingelser, som er fastsat i EU-retten og i overensstemmelse med internationale aftaler***~~med henblik på håndtering af en folkesundhedsmæssig krisesituation~~, kan den lovgivningsmæssige databeskyttelse, hvis den stadig gælder, forhindre effektiv anvendelse af tvangslicensen, da den står i vejen for godkendelse af generiske lægemidler og dermed adgangen til de lægemidler, der er nødvendige for at tackle den pågældende krisesituation. Af samme grund bør data- og markedsbeskyttelsen suspenderes~~, når der er udstedt en tvangslicens med henblik på håndtering af en folkesundhedsmæssig krisesituation~~. En sådan suspension af den lovgivningsmæssige databeskyttelse bør kun kunne foretages for den udstedte tvangslicens og den part, der er omfattet heraf. Suspensionen vil skulle være i overensstemmelse med formålet, det territoriale anvendelsesområde, varigheden og genstanden for den udstedte tvangslicens. **[Ændring 45]**

(62) Suspension af den lovgivningsmæssige databeskyttelse bør kun kunne foretages for det tidsrum, ***hvori*** tvangslicensen gælder***, i de medlemsstater, hvor tvangslicensen er blevet udstedt*** ~~i~~. Konsekvenserne af en »suspension« af data- og markedsbeskyttelsen i ~~tilfælde~~***overensstemmelse med en tvangslicens udstedt*** af en ~~folkesundhedsmæssig krisesituation~~***relevant myndighed i Unionen i henhold til betingelser, der er fastsat i EU-retten og i overensstemmelse med internationale aftaler,*** vil være, at data- og markedsbeskyttelsen er uden

([15]) ***Rådets direktiv 89/105/EØF af 21. december 1988 om gennemsigtighed i prisbestemmelserne for lægemidler til mennesker og disse lægemidlers inddragelse under de nationale sygesikringsordninger (EFT L 40 af 11.2.1989, s. 8).***

([16]) ***Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/24/EU af 9. marts 2011 om patientrettigheder i forbindelse med grænseoverskridende sundhedsydelser (EUT L 88 af 4.4.2011, s. 45).***

virkning for den, der er omfattet af tvangslicensen, så længe den pågældende tvangslicens gælder. Når tvangslicensen udløber, vil data- og markedsbeskyttelsen træde i kraft på ny. Suspensionen bør ikke medføre en forlængelse af den oprindelige varighed. **[*Ændring 46*]**

(63) I dag kan ansøgere om markedsføringstilladelse for generiske, biosimilære, hybride og biohybride lægemidler gennemføre undersøgelser, forsøg og de efterfølgende praktiske krav, der kræves opfyldt for at få godkendt de pågældende lægemidler i henhold til gældende regler, så længe referencelægemidlet er omfattet af beskyttelse ved patentet eller det supplerende beskyttelsescertifikat (SBC-certifikatet), uden at dette betragtes som en krænkelse af patentet eller SBC-certifikatet. Anvendelsen af denne begrænsede dispensationsmulighed er imidlertid fragmenteret på tværs af Unionen, og det anses for nødvendigt — med henblik på at lette markedsadgangen for generiske, biosimilære, hybride og biohybride lægemidler, der er afhængige af et referencelægemiddel — at præcisere dens anvendelsesområde for at sikre en harmoniseret anvendelse i alle medlemsstaterne, både hvad angår dem, der nyder godt af dispensationen, og hvad angår de omfattede aktiviteter. Dispensationen må begrænses til gennemførelse af undersøgelser og forsøg og andre aktiviteter, der kræves til den forskriftsmæssige godkendelsesproces, medicinsk teknologivurdering og anmodninger om prissætning/refusion, selv om dette vil kunne nødvendiggøre et betydeligt omfang af forsøgsproduktion med det formål at godtgøre, at fremstillingsprocessen er pålidelig. I perioden med beskyttelse af referencelægemidlet ved patent eller supplerende beskyttelsescertifikat vil de endelige, færdige lægemidler, der fremstilles med henblik på den forskriftsmæssige godkendelsesprocedure, ikke kunne udnyttes kommercielt.

(64) Dette vil ~~bl.a.~~ muliggøre ***alle nødvendige skridt til støtte for rettidig adgang til generiske lægemidler, bl.a.*** gennemførelse af undersøgelser til støtte for prissætning og refusion samt fremstilling eller køb af patentbeskyttede virksomme stoffer med henblik på ansøgning om markedsføringstilladelser i det pågældende tidsrum, hvilket vil bidrage til, at ***lægemidler kommer rettidigt ud på markedet, og navnlig at*** generiske og biosimilære lægemidler kommer ud på markedet straks, når patent- eller SBC-beskyttelsen ophører. **[*Ændring 47*]**

(65) ***Rettidig tilgængelighed af generiske og biosimilære lægemidler blev fremhævet som en prioritet i Rådets konklusioner om styrkelse af balancen i lægemiddelsystemerne i Den Europæiske Union og dens medlemsstater*** ([17])***, i Rådets konklusioner om adgang til lægemidler og medicinsk udstyr med henblik på et stærkere og modstandsdygtigt EU*** ([18]) ***og i Europa-Parlamentets beslutning af 2. marts 2017 om EU's muligheder for forbedring af adgangen til lægemidler*** ([19])**.** De kompetente myndigheder bør kun afslå at validere en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvori der ~~henviser~~***henvises*** til data for et referencelægemiddel, hvis omstændigheder som angivet i dette direktiv gør sig gældende. Det samme gælder enhver beslutning om udstedelse, ændring, suspension, begrænsning eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen. De kompetente myndigheder kan ikke basere en beslutning på andre forhold/hensyn. Beslutninger kan især ikke baseres på referencelægemidlets patent- eller SBC-status. ***Denne praksis bør derfor udtrykkeligt forbydes.*** **[*Ændring 48*]**

(65a) One Health-modellen er nødvendig for at bekæmpe antimikrobiel resistens, som er en af de væsentligste aktuelle sundhedstrusler. Det anslås, at der hvert år dør over 35 000 mennesker i Unionen/Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde og over 1,2 millioner mennesker på verdensplan som en direkte følge af en infektion, der skyldes antibiotikaresistente bakterier ([20])***; Der er behov for et højt niveau af samarbejde på tværs af sektorer og på globalt plan. Ved dette direktiv indføres der koordinerede foranstaltninger til at sikre forebyggelse og minimering af miljørisici i hele forsyningskæden, anvendelse og bortskaffelse, bevidstgørelse blandt patienter, forbrugere og sundhedspersoner samt fornuftig og ansvarlig anvendelse af antimikrobielle lægemidler.*** **[*Ændring 49*]**

(66) Med henblik på at imødegå udfordringen med antimikrobiel resistens bør antimikrobielle lægemidler emballeres i mængder, som er passende for den behandlingscyklus, der er relevant for det pågældende lægemiddel, ***herunder såfremt det er muligt dosisdispenseringen,*** ligesom nationale regler om receptpligtige antimikrobielle lægemidler bør sikre, at disse udleveres på en måde, der er i overensstemmelse med de mængder, der er angivet i recepten. ***Udlevering af nøjagtigt det antal enheder, der er behov for, kan bidrage til at bekæmpe antimikrobiel resistens samt indvirkning på miljøet.*** **[*Ændring 50*]**

([17]) ***EUT C 269 af 23.7.2016, s. 31.***
([18]) ***EUT C 269 I af 7.7.2021, s. 3.***
([19]) ***EUT C 263 af 25.7.2018, s. 4.***
([20]) ***C.J.L. Murray, K.S. Ikuta, F. Sharara m.fl.: »Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis«, Lancet, vol. 399, nr. 10325, s. 629.***

(67) Passende information af sundhedspersoner og patienter om hensigtsmæssig anvendelse, opbevaring og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler er et fælles ansvar for indehaverne af markedsføringstilladelser og medlemsstaterne~~, som~~. ***Medlemsstaterne*** bør sikre, at der etableres passende ordninger for indsamling ***og bortskaffelse*** af alle lægemidler. **[*Ændring 51*]**

(67a) Farmaceuter og andre sundhedspersoner bør spille en rolle i antimikrobiel forvaltning, herunder rådgive om forsigtig anvendelse af antibiotika og andre antimikrobielle lægemidler samt om korrekt bortskaffelse heraf. **[*Ændring 52*]**

(68) Selv om dette direktiv~~,~~ på grund af den stigende antimikrobielle resistens i Unionen~~,~~ begrænser anvendelsen af antimikrobielle lægemidler~~,~~ ved at ~~der fastlægges bestemte kategorier af receptpligtige~~***indføre receptpligt for*** antimikrobielle lægemidler***, for hvilke der er konstateret en risiko for resistens***, bør medlemsstaternes kompetente myndigheder overveje ***en række*** yderligere foranstaltninger, ~~f.eks.~~***herunder*** udvidelse af receptpligten for ***antimikrobielle lægemidler, således at anvendelsen af visse antimikrobielle lægemidler begrænses til hospitaler, obligatorisk uddannelse af sundhedspersoner i de miljømæssige konsekvenser af medicinanvendelse og forvaltning med hensyn til anvendelsen af*** antimikrobielle lægemidler eller obligatorisk anvendelse af diagnostiske test inden ordinering. ***Medlemsstaterne bør også sikre, at der er truffet foranstaltninger til at beskytte ordineringen af antibiotiske lægemidler mod påvirkning fra enhver form for økonomisk incitament, som gives direkte eller indirekte til personer, der ordinerer lægemidler, i betragtning af de risici, der er forbundet med antimikrobiel resistens, og for at undgå miljørisici, i overensstemmelse med Den Europæiske Unions strategiske tilgang til lægemidler i miljøet. Herudover kan kombineret anvendelse af flere antimikrobielle virksomme stoffer udgøre en særlig risiko med hensyn til udvikling af antimikrobiel resistens. En sådan kombineret anvendelse bør derfor kun ordineres i ekstraordinære tilfælde, hvor der er et gunstigt forhold mellem fordele og risici ved kombinationen.*** Medlemsstaternes kompetente myndigheder ***bør fremme tilgængeligheden af hurtige diagnostiske test i medlemsstaterne og*** bør overveje sådanne yderligere foranstaltninger i overensstemmelse med niveauet af antimikrobiel resistens på deres område og patienternes behov. **[*Ændring 53*]**

(69) Forureningen af vand og jordbund med lægemiddelrester er et voksende miljøproblem, og der er videnskabelig evidens for, at forekomsten af disse stoffer i miljøet som følge af fremstillingen, brugen og bortskaffelsen af dem udgør en risiko for miljøet og folkesundheden. Evalueringen af lovgivningen viste, at det er nødvendigt at styrke de eksisterende foranstaltninger til at mindske lægemidlers livscyklus' påvirkning af miljøet og folkesundheden. En række foranstaltninger i ~~denne forordning~~***dette direktiv*** supplerer den vigtigste miljølovgivning, navnlig vandrammedirektivet (2000/60/EF ([21])), direktivet om miljøkvalitetskrav (2008/105/EF ([22])), grundvandsdirektivet (2006/118/EF ([23])), direktivet om rensning af byspildevand (91/271/EØF ([24])), drikkevandsdirektivet (2020/2184 ([25])) og direktivet om industrielle emissioner (2010/75/EU ([26])) ***og rammedirektivet om affald (2008/98/EF*** ([27])**.** **[*Ændring 54*]**

(69a) Udledning af virksomme stoffer i forbindelse med fremstillingen kan udgøre en trussel mod miljøet og folkesundheden. Miljørisiciene bør derfor vurderes og håndteres gennem lægemidlernes fulde livscyklus lige fra fremstilling over anvendelse til bortskaffelse. **[*Ændring 55*]**

(69b) Engangsemballage til lægemidler, navnlig på hospitalsapoteker, hvor sådanne lægemidler emballeres og distribueres i løs vægt, kan føre til et fald i forbruget af emballagematerialer og dermed mindske lægemidlers miljøaftryk, herunder affald herfra. Den kan også bidrage til at afhjælpe lægemiddelmangel og antimikrobiel

([21]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/60/EF af 23. oktober 2000 om fastlæggelse af en ramme for Fællesskabets vandpolitiske foranstaltninger (EFT L 327 af 22.12.2000, s. 1).

([22]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2008/105/EF af 16. december 2008 om miljøkvalitetskrav inden for vandpolitikken, om ændring og senere ophævelse af Rådets direktiv 82/176/EØF, 83/513/EØF, 84/156/EØF, 84/491/EØF og 86/280/EØF og om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/60/EF (EUT L 348 af 24.12.2008, s. 84).

([23]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/118/EF af 12. december 2006 om beskyttelse af grundvandet mod forurening og forringelse (EUT L 372 af 27.12.2006, s. 19).

([24]) Rådets direktiv 91/271/EØF af 21. maj 1991 om rensning af byspildevand (EFT L 135 af 30.5.1991, s. 40).

([25]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2020/2184 af 16. december 2020 om kvaliteten af drikkevand (EUT L 435 af 23.12.2020, s. 1).

([26]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/75/EU af 24. november 2010 om industrielle emissioner (integreret forebyggelse og bekæmpelse af forurening) (omarbejdning) (EUT L 334 af 17.12.2010, s. 17).

([27]) ***Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2008/98/EF af 19. november 2008 om affald og om ophævelse af visse direktiver (EUT L 312 af 22.11.2008, s. 3).***

resistens. Brugen af enkeltdosisenheder, der indeholder alle relevante oplysninger, i hospitalsmiljøer, kan endvidere udgøre en forbedring ved at minimere risikoen for medicineringsfejl og dermed øge patientbeskyttelsen. Medlemsstaterne bør fremme brugen af tilpassede blisterpakninger med enhedsdoser i hospitalsmiljøer og efterhånden på offentlige apoteker, hvis det er nødvendigt. **[Ændring 56]**

(69c) Anvendelsen af human- og veterinærmedicinske lægemidler, herunder antimikrobielle lægemidler, har ført til øgede koncentrationer af lægemidler i mange miljøreservoirer såsom jord, sedimenter og vandområder i de seneste 20 år, og koncentrationen i miljøet vil sandsynligvis stige yderligere i takt med befolkningens tilvækst og aldring. Udledning af lægemidler i miljøet kan ikke blot skade økosystemer og vilde dyr og planter, men kan også underminere disse lægemidlers effektivitet. Visse lægemidlers kemiske og metaboliske stabilitet betyder, at op til 90 % af deres indhold af virksomme stoffer frigives til miljøet i deres oprindelige form efter brug. **[Ændring 57]**

(70) Ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler i Unionen skal omfatte en miljørisikovurdering (MRV) og risikobegrænsende foranstaltninger. Hvis ansøgeren ikke fremlægger en fuldstændig eller tilstrækkeligt underbygget miljørisikovurdering eller ikke foreslår risikobegrænsende foranstaltninger med henblik på i tilstrækkelig grad at imødegå de risici, der er identificeret i miljørisikovurderingen, bør der gives afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse. MRV'en bør ajourføres, i takt med at nye data eller ny viden om relevante risici bliver tilgængelige.

(70a) I undtagelsestilfælde, hvor MRV'en er ufuldstændig på grund af manglende data, og hvor indehaveren af markedsføringstilladelsen kan begrunde og dokumentere dette behørigt, bør det stadig være muligt at markedsføre lægemidlet af hensyn til folkesundheden, og forudsat at visse betingelser og forpligtelser opfyldes efter tilladelsen. Hvis et lægemiddel er blevet godkendt, og MRV'en er ufuldstændig på grund af manglende data, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den udfyldte MRV inden for den tidsfrist, der er aftalt med myndighederne, og opfylde eventuelle andre forpligtelser efter tilladelsen. **[Ændring 58]**

(71) Ansøgere om markedsføringstilladelse bør tage hensyn til miljørisikovurderingsprocedurer i henhold til andre EU-retlige rammer, som vil kunne gælde for kemikalier, afhængigt af, hvordan de anvendes. Ud over denne forordning er der fire andre hovedrammer, nemlig for: i) industrikemikalier (REACH-forordningen (forordning (EF) nr. 1907/2006)), ii) biocider (forordning (EF) nr. 528/2012), iii) pesticider (forordning (EF) nr. 1107/2009) og iv) veterinærlægemidler (forordning (EU) 2019/6). Som led i den grønne pagt har Kommissionen foreslået en »ét stof, én vurdering«-tilgang for kemikalier ([28]) med det formål at gøre registreringssystemet mere effektivt, reducere omkostningerne og begrænse omfanget af unødvendige dyreforsøg. ***MRV'en dækker de risici, der er forbundet med produktionen. Overholdelse af relevant EU-lovgivning og national lovgivning med hensyn til miljøbeskyttelse i fremstillingsfasen bør generelt betragtes som en relevant risikobegrænsende foranstaltning med hensyn til produktion. Dette bør også gælde for produktion i tredjelande med et miljøbeskyttelsesniveau svarende til niveauet i Unionen. Mere miljøvenlige lægemidler vil bidrage positivt til menneskers sundhed.*** **[Ændring 59]**

(72) Emissioner og udledninger af antimikrobielle lægemidler til miljøet fra fremstillingssteder kan føre til udvikling af antimikrobiel resistens (»AMR«), hvilket er et globalt problem, uanset hvor emissionerne/udledningen finder sted. MRV'en bør derfor udvides til også at omfatte risikoen for AMR-selektion i hele livscyklussen for antimikrobielle lægemidler, herunder fremstillingsfasen. ***På datoen for vedtagelse af dette direktiv findes der ikke med henblik på MRV nogen videnskabeligt godkendt metode til måling af antimikrobiel resistens bortset fra antibiotikaresistens. Kommissionen bør derfor efter høring af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme (ECDC) og Det Europæiske Miljøagentur (EEA) udstede retningslinjer for udførelse af MRV'er til AMR-selektion for andre mikrober end bakterier.*** **[Ændring 60]**

(73) Forslaget indeholder også bestemmelser om en risikobaseret tilgang for så vidt angår MRV-forpligtelserne for indehavere af markedsføringstilladelser inden oktober 2005 samt oprettelse af et MRV-monografisystem for virksomme stoffer. Dette MRV-monografisystem bør være tilgængeligt til brug for ansøgere, som foretager en MRV for en ny ansøgning.

([28]) Meddelelse fra Kommissionen til Europa-Parlamentet, Det Europæiske Råd, Rådet, Det Europæiske Økonomiske og Sociale Udvalg og Regionsudvalget — Den europæiske grønne pagt (COM(2019) 640 final).

(74) Der bør for lægemidler, som er godkendt inden oktober 2005 uden en MRV, indføres særlige bestemmelser om etablering af et risikobaseret prioriteringsprogram til brug for indehavere af markedsføringstilladelser ved fremlæggelse eller ajourføring af MRV'er.

(74a) I henhold til Århuskonventionen om adgang til oplysninger, offentlig deltagelse i beslutningsprocesser samt adgang til klage og domstolsprøvelse på miljøområdet [29] ***har offentligheden ret til at få oplysninger om miljøspørgsmål, herunder om MRV'en for et lægemiddel.*** **[Ændring 61]**

(75) Cypern, Irland, Malta og Nordirland har historisk set været afhængige af levering af lægemidler fra eller gennem andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland. Efter Det Forenede Kongerige Storbritannien og Nordirlands udtræden af Den Europæiske Union og Det Europæiske Atomenergifællesskab er det, for at undgå mangel på lægemidler, og i sidste ende for at sikre et højt sundhedsbeskyttelsesniveau, nødvendigt at inkludere særlige bestemmelser om undtagelser fra dette direktiv for lægemidler, der leveres til Cypern, Irland, Malta og Nordirland fra eller gennem andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland. For at sikre en ensartet anvendelse af EU-retten i medlemsstaterne bør de undtagelser, der gælder i Cypern, Irland og Malta, kun være midlertidige.

(76) For at sikre, at alle børn i Unionen har adgang til de lægemidler, der specifikt er godkendt til pædiatrisk brug, bør indehaveren af en markedsføringstilladelse, når en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan har ført til godkendelse af en pædiatrisk indikation for et lægemiddel, der allerede er markedsført til andre terapeutiske indikationer, være forpligtet til at markedsføre lægemidlet på de samme markeder senest to år efter datoen for godkendelse af den pågældende indikation.

(77) Af hensyn til folkesundheden er det nødvendigt at sikre, at der fortsat er adgang til sikre og effektive lægemidler, der er godkendt til pædiatriske indikationer. I situationer, hvor indehaveren af en markedsføringstilladelse har til hensigt at trække et sådant lægemiddel tilbage fra markedet, bør der derfor være ordninger, der sikrer, at den pædiatriske befolkningsgruppe fortsat har adgang til det pågældende lægemiddel. For at muliggøre dette bør agenturet i god tid underrettes om sådanne hensigter og sikre, at de gøres offentligt tilgængelige.

(78) For at undgå unødvendige administrative og økonomiske byrder for både indehavere af markedsføringstilladelser og de kompetente myndigheder bør der indføres visse strømliningsforanstaltninger i overensstemmelse med »digitalt som standard«-princippet. Der bør indføres elektronisk ansøgning om markedsføringstilladelse og om ændring af betingelserne i markedsføringstilladelser.

(79) Som hovedregel bør der ikke udarbejdes og fremlægges risikostyringsplaner for generiske og biosimilære lægemidler, idet der vil foreligge en sådan plan for referencelægemidlet; i visse særlige tilfælde bør der dog skulle fremlægges en risikostyringsplan. Desuden bør en markedsføringstilladelse som hovedregel udstedes for en ubegrænset periode; der vil undtagelsesvis kunne træffes beslutning om en enkelt fornyelse, hvis det er berettiget af rimelige grunde vedrørende sikkerheden ved det pågældende lægemiddel.

(80) I tilfælde af en risiko for folkesundheden bør indehaveren af markedsføringstilladelsen eller de kompetente myndigheder på eget initiativ kunne iværksætte hasterestriktioner vedrørende sikkerhed eller virkning. I sådanne tilfælde bør enhver overlapning af vurderinger i forbindelse med indledning af henvisningsproceduren undgås.

(81) På grund af ønsket om at imødekomme patienternes behov ser vi et stadigt større antal innovative lægemidler, der afledes af eller kombineres med andre produkter, som måske fremstilles eller afprøves og reguleres i henhold til mere end én EU-retlig ramme. Tilsvarende overvåges de samme fremstillingssteder i stigende grad af myndigheder oprettet i henhold til forskellige EU-retlige rammer. For at garantere en sikker og effektiv produktion og overvågning af disse produkter og for at muliggøre hensigtsmæssig udlevering til patienterne er det vigtigt at sikre sammenhæng. Sammenhængen og den fornødne tilpasning kan kun sikres gennem et passende samarbejde om udvikling af den praksis og de principper, der anvendes inden for de forskellige EU-retlige rammer. Der bør derfor indarbejdes regler om et passende samarbejde i flere af dette direktivs bestemmelser, bl.a. bestemmelserne om klassificeringsrådgivning, tilsyn og udarbejdelse af retningslinjer.

[29] ***EUT L 124 af 17.5.2005, s. 4.***

(82) For produkter, der kombinerer et lægemiddel og medicinsk udstyr, bør det nærmere præciseres, hvordan de respektive to regelrammer finder anvendelse, ligesom der bør sikres et passende samspil mellem disse regelrammer. Det samme bør gælde for kombinationer af lægemidler og andre produkter end medicinsk udstyr.

(83) For at sikre, at de kompetente myndigheder har alle de oplysninger, de har behov for til deres vurdering af integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr eller af kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr, vil ansøgeren om markedsføringstilladelse skulle fremlægge data, der godtgør, at anvendelsen af den integrerede kombination af lægemidlet og det medicinske udstyr eller af kombinationen af lægemidlet og det andet produkt er sikker og effektiv. Den kompetente myndighed bør vurdere forholdet mellem fordele og risici ved den integrerede kombination under hensyntagen til hensigtsmæssigheden af anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr eller det andet produkt.

(84) For at sikre, at de kompetente myndigheder har alle de oplysninger, de har behov for til deres vurdering af lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr (dvs. lægemidler, der markedsføres i en pakning med medicinsk udstyr eller skal anvendes sammen med medicinsk udstyr, hvilket er angivet i produktresuméet), skal ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der godtgør, at anvendelsen af lægemidlet, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr, er sikker og effektiv. Den kompetente myndighed bør vurdere forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet under hensyntagen også til anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr.

(85) Det præcises i direktivet også, at medicinsk udstyr, der indgår i en integreret kombination, skal opfylde de generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745 ([30]). Medicinsk udstyr, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr, vil skulle opfylde alle kravene i forordning (EU) 2017/745. Et lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr og ikke supplerer det medicinske udstyrs virkning, vil skulle opfylde kravene i dette direktiv og i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr, uden at dette berører de specifikke krav i forordning (EU) 2017/745.

(86) For alle sådanne produkter (integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr, lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr, og kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr) bør den kompetente myndighed også kunne anmode ansøgeren om markedsføringstilladelse om at fremsende yderligere oplysninger som fornødent, og ansøgeren om markedsføringstilladelse bør være forpligtet til at fremlægge de oplysninger, der anmodes om. For lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr og ikke supplerer det medicinske udstyrs virkning, vil ansøgeren om markedsføringstilladelse efter anmodning fra den kompetente myndighed ligeledes skulle fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med lægemidlet, der måtte være relevante for overvågningen af lægemidlet, efter at der er givet tilladelse til markedsføring, uden at dette berører de specifikke krav i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

(87) For integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr og for kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr bør indehaveren af markedsføringstilladelsen også have det overordnede ansvar for hele produktet for så vidt angår lægemidlets overensstemmelse med kravene i dette direktiv og i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], ligesom indehaveren bør sikre koordinering af informationsstrømmen sektorerne imellem under hele vurderingsproceduren og i hele lægemidlets livscyklus.

(88) Med henblik på at sikre lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning på alle fremstillings- og distributionstrin er indehaveren af en markedsføringstilladelse ansvarlig for om nødvendigt at spore et virksomt stof, et hjælpestof eller ethvert andet stof, der er anvendt ved fremstillingen af det pågældende lægemiddel, og som er bestemt til at indgå i lægemidlet eller forventes at ville være til stede i lægemidlet, såsom urenheder, nedbrydningsprodukter eller forurenende stoffer.

([30]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr, om ændring af direktiv 2001/83/EF, forordning (EF) nr. 178/2002 og forordning (EF) nr. 1223/2009 og om ophævelse af Rådets direktiv 90/385/EØF og 93/42/EØF (EUT L 117 af 5.5.2017, s. 1).

(89) Af hensyn til folkesundheden bør indehavere af markedsføringstilladelser kunne sikre sporbarheden for ethvert stof, der er anvendt i eller er bestemt til eller forventes at være til stede i et lægemiddel, på alle fremstillings- og distributionstrin og identificere enhver fysisk eller juridisk person, hvorfra de har fået leveret de pågældende stoffer. Der bør af samme grund indføres procedurer og systemer for tilvejebringelse af disse oplysninger, i det omfang det viser sig nødvendigt af hensyn til lægemidlers kvalitet, sikkerhed eller virkning.

(90) Det er almindelig kendt, at udviklingen af lægemidler er et område, hvor hverken videnskaben eller teknologien står stille. Der er kommet nye kategorier af lægemidler til i de seneste årtier — fra biologiske lægemidler til biosimilære lægemidler eller lægemidler til avanceret terapi eller i fremtiden fagterapi-behandlingsmetoder. Disse produktkategorier vil i nogle tilfælde kunne nødvendiggøre tilpassede regler, så der fuldt ud tages hensyn til deres særlige karakteristika. En fremadrettet retlig ramme bør derfor omfatte bestemmelser, der muliggør sådanne tilpassede rammer på grundlag af strenge kriterier og inden for rammerne af kommissionsbeføjelser baseret på videnskabelige input fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.

(91) Tilpasningerne vil kunne indebære tilpasning af, skærpelse af, dispensation fra eller udsættelse af krav i forhold til dem, der gælder for standardlægemidler. Der vil navnlig kunne være tale om ændrede krav til ansøgningsmaterialet for sådanne lægemidler, den måde, hvorpå ansøgerne påviser deres kvalitet, sikkerhed og virkning, eller skræddersyede produktionskontrolkrav og krav til god fremstillingspraksis samt supplerende kontrolmetoder forud for og under administration og anvendelse af lægemidlerne. Tilpasningerne bør dog ikke gå videre, end hvad der er nødvendigt for at nå målet om tilpasning til de specifikke karakteristika.

(92) Med det formål at øge beredskabet og indsatsen over for sundhedstrusler, navnlig udvikling af antimikrobiel resistens, kan tilpassede rammer være et relevant redskab til at lette hurtig ændring af sammensætningen af antimikrobielle lægemidler med henblik på at bevare deres virkning. Brug af allerede etablerede platforme vil gøre det muligt effektivt og rettidigt at tilpasse de pågældende lægemidler til den kliniske kontekst.

(93) Med henblik på at optimere ressourceanvendelsen for både ansøgere om markedsføringstilladelse og kompetente myndigheder og undgå overlapning af vurderinger af kemiske virksomme stoffer i lægemidler***, heriblandt celle- og genterapi,*** bør ansøgere om markedsføringstilladelse kunne basere sig på et certifikat for masterfilen for det virksomme stof eller en monografi fra Den Europæiske Farmakopé i stedet for at fremlægge de relevante data som krævet i henhold til bilag II. Agenturet vil kunne udstede et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, når de relevante data om det pågældende virksomme stof ikke allerede er omfattet af en monografi fra Den Europæiske Farmakopé eller af et andet certifikat for masterfilen for det virksomme stof. Kommissionen bør tillægges beføjelser til at fastlægge proceduren for én enkelt vurdering af en masterfil for det virksomme stof. For yderligere at optimere ressourceanvendelsen bør Kommissionen tillægges beføjelser til at tillade anvendelse af en certificeringsordning også til supplerende ***masterfiler, herunder*** kvalitetsmasterfiler, dvs. til virksomme stoffer, der ikke er kemiske virksomme stoffer, eller for andre stoffer, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, jf. kravene i bilag II, f.eks. når der er tale om nye hjælpestoffer, adjuvanser, ***råvarer, virale vektorer og andre udgangsmaterialer, vækstmedier,*** radioaktive prækursorer og mellemprodukter til virksomme stoffer, og mellemproduktet er et kemisk virksomt stof eller anvendes i konjugation med et biologisk stof***, samt for råvarer og udgangsmaterialer, som anvendes til fremstilling af celle- og genterapi***. **[Ændring 62]**

(94) Af hensyn til folkesundheden og den retlige sammenhæng samt for at mindske den administrative byrde og styrke forudsigeligheden for de økonomiske aktører bør ændringer af alle typer markedsføringstilladelser være omfattet af harmoniserede regler.

(95) Betingelserne i en markedsføringstilladelse for et lægemiddel vil kunne ændres, efter at tilladelsen er udstedt. Mens de centrale elementer i en ændring fastsættes i dette direktiv, bør Kommissionen tillægges beføjelser til at supplere disse elementer med fastlæggelse af yderligere nødvendige elementer, tilpasse systemet til videnskabelige og teknologiske fremskridt, herunder digitalisering, og sikre, at hverken indehavere af markedsføringstilladelser eller kompetente myndigheder pålægges unødvendige administrative byrder.

(96) Videnskabelige og teknologiske fremskridt inden for dataanalyse og datainfrastruktur er af stor værdi for udvikling, godkendelse og overvågning af lægemidler. Den digitale omstilling har påvirket beslutningsprocessen på reguleringsområdet, gjort den mere datadrevet og mangedoblet reguleringsmyndighedernes muligheder for at få adgang til dokumentation i hele et lægemiddels livscyklus. Med dette direktiv knæsættes medlemsstaternes kompetente myndigheders mulighed for at tilgå og analysere andre data end dem, der er fremlagt af ansøgeren om

markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen. På dette grundlag bør medlemsstaternes kompetente myndigheder tage initiativ til at ajourføre produktresuméet, hvis nye data om virkning eller sikkerhed påvirker forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel.

(97) Adgang til individuelle patientdata fra kliniske undersøgelser i et struktureret format, der giver mulighed for statistiske analyser, er et værdifuldt redskab for reguleringsmyndighederne til at forstå den fremlagte dokumentation og et vigtigt bidrag til grundlaget for beslutningstagningen på reguleringsområdet vedrørende forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel. Indførelse af en sådan mulighed i lovgivningen er vigtig for yderligere at lette datadrevne vurderinger af forholdet mellem fordele og risici i alle faser af et lægemiddels livscyklus. Dette direktiv giver derfor medlemsstaternes kompetente myndigheder beføjelser til at anmode om sådanne data som led i deres vurdering af ansøgninger om markedsføringstilladelse og ansøgninger efter tilladelse til markedsføring. På grund af den følsomme karakter af sundhedsdata bør de kompetente myndigheder beskytte deres behandlingsaktiviteter og sikre, at de overholder databeskyttelsesprincipperne om lovlighed, rimelighed, gennemsigtighed, formålsbegrænsning, dataminimering, rigtighed, opbevaringsbegrænsning, integritet og fortrolighed. For så vidt behandling af personoplysninger er nødvendig for anvendelsen af dette direktiv, bør en sådan behandling ske i overensstemmelse med EU's retsforskrifter om beskyttelse af personoplysninger. Enhver behandling af personoplysninger i henhold til dette direktiv bør ske i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/679 ([31]) og (EU) 2018/1725 ([32]).

(98) Af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er det nødvendigt med regler for lægemiddelovervågning for at kunne påvise, vurdere og forebygge bivirkninger ved lægemidler, der markedsføres i Unionen, idet lægemidlers fuldstændige sikkerhedsprofil først kendes, efter at de er kommet på markedet.

(99) For at kunne garantere, at anvendelsen af lægemidler på markedet forbliver sikker, er det nødvendigt at sikre, at lægemiddelovervågningssystemerne i Unionen løbende tilpasses for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.

(100) Det er nødvendigt at tage hensyn til ændringer, der er et resultat af international harmonisering af definitioner, terminologi og teknologisk udvikling inden for lægemiddelovervågning.

(101) Den stadig mere udbredte anvendelse af elektroniske netværk til fremsendelse af oplysninger om bivirkninger ved lægemidler, der markedsføres i Unionen, har til formål at give de kompetente myndigheder mulighed for at få oplysningerne på samme tid. ***Medlemsstaterne bør i den forbindelse bestræbe sig på at underrette de interessenter, der indberetter bivirkninger, direkte, hvis der foreligger en opdatering om lægemidlernes sikkerhedsprofil.*** **[Ændring 63]**

(102) Det er i Unionens interesse at sikre, at der er sammenhæng mellem lægemiddelovervågningssystemerne for centralt godkendte lægemidler og overvågningssystemerne for lægemidler, der godkendes ved andre procedurer.

(103) Indehavere af markedsføringstilladelser bør være aktivt ansvarlige for den løbende lægemiddelovervågning af de lægemidler, de markedsfører.

(104) Anvendelsen af farvestoffer i human- og veterinærmedicinske lægemidler er i dag reguleret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF ([33]) og er begrænset til stoffer, der er godkendt i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 om fødevaretilsætningsstoffer ([34]), for hvilke der er fastsat specifikationer i

([31]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/679 af 27. april 2016 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger og om ophævelse af direktiv 95/46/EF (den generelle forordning om databeskyttelse) (EUT L 119 af 4.5.2016, s. 1).

([32]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2018/1725 af 23. oktober 2018 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger i Unionens institutioner, organer, kontorer og agenturer og om fri udveksling af sådanne oplysninger og om ophævelse af forordning (EF) nr. 45/2001 og afgørelse nr. 1247/2002/EF (EUT L 295 af 21.11.2018, s. 39).

([33]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF af 23. april 2009 om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse (EUT L 109 af 30.4.2009, s. 10).

([34]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 af 16. december 2008 om fødevaretilsætningsstoffer (EUT L 354 af 31.12.2008, s. 16).

Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 ([35]). Anvendelse af andre hjælpestoffer end farvestoffer i lægemidler er underlagt EU-reglerne om lægemidler og vurderes som en del af et lægemiddels overordnede forhold mellem fordele og risici.

(105) Erfaringen har vist, at det er nødvendigt i et vist omfang at opretholde princippet om anvendelse af farvestoffer, der er godkendt som fødevaretilsætningsstoffer, i lægemidler. Der bør dog også foretages en specifik vurdering af anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler, når et fødevaretilsætningsstof udgår af EU-listen over fødevaretilsætningsstoffer. I dette specifikke tilfælde bør EMA således selv foretage en vurdering af anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler under hensyntagen til EFSA's udtalelse og den videnskabelige evidens, der er lagt til grund herfor, samt eventuel yderligere videnskabelig evidens og med særligt fokus på anvendelsen i lægemidler. EMA bør desuden skulle basere sig på enhver videnskabelig evidens vedrørende de farvestoffer, der udelukkende anvendes til særlig medicinsk brug. Direktiv 2009/35/EF bør derfor ophæves.

(106) Med hensyn til tilsyn og inspektion skal fremstilling og import af udgangsmaterialer eller mellemprodukter samt af funktionelle hjælpestoffer overvåges, fordi deres virkning supplerer det virksomme stofs virkning, og fordi de vil kunne indvirke på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.

(107) Det væsentligste mål for al lovgivning om fremstilling og distribution af lægemidler bør være at beskytte folkesundheden.

(108) Det bør sikres, at overvågning af og kontrol med fremstilling af samt distribution af lægemidler i medlemsstaterne varetages af officielle repræsentanter for den kompetente myndighed, som opfylder visse minimumskvalifikationskrav.

(109) Der kan være tilfælde, hvor fremstilling eller afprøvning af lægemidler nødvendigvis må finde sted tæt på patienterne, f.eks. hvis der er tale om lægemidler til avanceret terapi med kort holdbarhed. I sådanne tilfælde vil det kunne være nødvendigt at decentralisere fremstillings- eller afprøvningstrinnene til flere forskellige fremstillingssteder med henblik på at nå ud til patienter i hele Unionen. Når fremstillings- eller afprøvningstrinnene decentraliseres, bør de udføres under ansvar af den sagkyndige person på et godkendt centralt fremstillingssted***. For at sikre, at de decentrale produktionssteder i henhold til denne ramme fungerer smertefrit sammen med de aktiviteter, der er relevante for andre af Unionens retlige rammer, bør medlemsstaternes kompetente myndigheder, som fører tilsyn med det decentrale fremstillingssted, desuden koordinere deres aktiviteter og tilsynsopgaver med de relevante myndigheder med ansvar for at føre tilsyn med produktions- eller testaktiviteter i henhold til andre af Unionens retsakter***. De decentrale fremstillingssteder bør ikke skulle indhente en særskilt fremstillingstilladelse ud over den, der er udstedt til det relevante centrale fremstillingssted, men bør registreres af den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er etableret. For så vidt angår lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af autologe SoHO'er, skal de decentrale fremstillingssteder registreres som en SoHO-enhed som defineret i og i henhold til [SoHO-forordningen] for aktiviteter vedrørende gennemgang af donorers baggrund og egnethedsvurdering, testning af og indsamling fra donorer eller blot indsamling, hvis der er tale om produkter fremstillet med henblik på autolog anvendelse. **[Ændring 64]**

(110) For at sikre kvaliteten af lægemidler, der fremstilles eller distribueres i Unionen, bør det kræves, at de virksomme stoffer, der indgår som bestanddele i lægemidlerne, er i overensstemmelse med principperne vedrørende god fremstillingspraksis for de pågældende lægemidler. Det har vist sig nødvendigt at styrke EU-bestemmelserne om inspektioner og at oprette en EU-database over resultaterne af sådanne inspektioner.

(111) Kontrol med de relevante enheders overholdelse af de lovmæssige krav til fremstilling, distribution og anvendelse af lægemidler ved hjælp af et overvågningssystem er af afgørende betydning for at sikre, at målene med dette direktiv nås på tilfredsstillende vis. Medlemsstaternes kompetente myndigheder bør derfor, som en del af overvågningssystemet, have beføjelser til at foretage inspektion på stedet eller fjernkontrol i alle faser af fremstillingen, distributionen og anvendelsen af lægemidler eller virksomme stoffer og kunne basere sig på resultaterne af inspektioner foretaget af betroede kompetente tredjelandsmyndigheder. Af hensyn til inspektionernes effektivitet bør de kompetente myndigheder have mulighed for at foretage fælles myndighedsinspektioner samt om nødvendigt uanmeldte inspektioner.

([35]) Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 af 9. marts 2012 om specifikationer for fødevaretilsætningsstoffer opført i bilag II og III til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 (EUT L 83 af 22.3.2012, s. 1).

(112) Kontrollens hyppighed bør fastlægges af de kompetente myndigheder under hensyntagen til risikoen og den forventede efterlevelsesgrad under forskellige omstændigheder. Denne tilgang burde give disse kompetente myndigheder mulighed for at fordele ressourcerne efter, hvor risikoen er størst. I nogle tilfælde bør overvågningssystemet anvendes uafhængigt af risikoniveauet eller mistanke om manglende overholdelse, f.eks. forud for udstedelsen af fremstillingstilladelser.

(113) Inden for rammerne af »Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia«-proceduren kontrollerer Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet ved hjælp af inspektioner, om de data, ansøgeren har fremlagt, jf. Europarådet specifikationer, bekræfter, at de pågældende monografier er egnede til at kontrollere den kemiske renhed, den mikrobiologiske kvalitet og TSE-risikoen (hvis relevant). Direktoratet kontrollerer også, om fremstillingsprocessen er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer. Afhængigt af resultatet af inspektionen udsteder Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet eller den medlemsstat, der har deltaget i inspektionen, enten et overensstemmelsescertifikat eller en erklæring om manglende overholdelse af god fremstillingspraksis.

(114) Enhver virksomhed, der fremstiller eller importerer lægemidler, bør indføre en ordning, som kan sikre, at alle de oplysninger, der gives om et lægemiddel, er i overensstemmelse med de betingelser, der er godkendt for dets anvendelse.

(115) Betingelserne for udlevering af lægemidler til offentligheden bør harmoniseres.

(116) I så henseende har rejsende inden for Unionen ret til at medføre en rimelig mængde lægemidler, som de har fået på lovlig vis til personlig brug. Det bør også være muligt for en person, der er bosiddende i en medlemsstat, at få tilsendt en rimelig mængde lægemidler til personlig brug fra en anden medlemsstat.

(117) Der kræves i henhold til [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] for visse lægemidler en EU-markedsføringstilladelse. I denne forbindelse bør udleveringsstatussen fastsættes for lægemidler, der er omfattet af en EU-markedsføringstilladelse. Det er følgelig vigtigt, at der fastsættes kriterier, som skal lægges til grund for de afgørelser, der skal træffes på EU-plan.

(118) De principper, der skal ligge til grund for udleveringsstatussen for lægemidler i Unionen eller i den pågældende medlemsstat, bør derfor harmoniseres med udgangspunkt i de principper, der allerede er fastlagt på dette område af Europarådet, samt det harmoniseringsarbejde, der er udført i FN-regi for så vidt angår psykotrope eller narkotiske stoffer (De Forenede Nationers enkeltkonvention af 1961 om narkotiske midler og De Forenede Nationers konvention af 1971 om psykotrope stoffer).

(119) Mange aktiviteter i forbindelse med engrosforhandling af lægemidler vil kunne omfatte flere medlemsstater samtidigt.

(120) Hele distributionskæden for lægemidler, fra de fremstilles i eller importeres til Unionen, til de udleveres til offentligheden, bør være underkastet kontrol, så det sikres, at lægemidlerne opbevares, transporteres og håndteres under betryggende forhold. De bestemmelser, der bør vedtages med henblik herpå, vil gøre det betydeligt lettere at trække fejlbehæftede produkter tilbage fra markedet og vil åbne mulighed for en mere effektiv bekæmpelse af forfalskninger.

(121) Enhver, der driver engrosforhandling af lægemidler, skal være i besiddelse af en særlig tilladelse. Dette krav bør dog ikke omfatte apotekere og personer, der har tilladelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, og som udelukkende varetager denne opgave. Det er dog af hensyn til kontrollen med lægemiddeldistributionskæden som helhed påkrævet, at apotekere og personer med tilladelse til at udlevere lægemidler til offentligheden fører fortegnelser over indgåede varer.

(122) Der bør for en markedsføringstilladelse gælde visse grundlæggende betingelser, hvis overholdelse det påhviler medlemsstaten at kontrollere; enhver medlemsstat vil skulle anerkende tilladelser udstedt af de øvrige medlemsstater.

(123) Visse medlemsstater pålægger engrosforhandlere, der leverer lægemidler til apotekere og personer med tilladelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, visse forpligtelser til offentlig tjeneste. Medlemsstaterne bør kunne anvende disse forpligtelser på engrosforhandlere, der er etableret på deres område. De bør også kunne anvende dem på engrosforhandlere i de øvrige medlemsstater, forudsat at de ikke pålægger strengere forpligtelser end dem,

de pålægger deres egne engrosforhandlere, i det omfang de pågældende forpligtelser kan begrundes i hensynet til beskyttelse af folkesundheden og står i et rimeligt forhold til målsætningen vedrørende denne beskyttelse.

(123a) Apotekere og andre sundhedspersoner spiller en vigtig rolle i den primære pleje, navnlig med hensyn til at sammensætte, udlevere og sælge lægemidler, som patienter har brug for, rådgive om korrekt brug af og eventuelle bivirkninger ved lægemidlerne og støtte patienter, der lider af akutte og kroniske sygdomme. I hospitalsmiljøer organiserer sygehusapotekere lægemiddelrådgivning og udarbejder persontilpassede lægemiddelplaner i samarbejde med andre sundhedspersoner, patienter og sygehjælpere. Sygehusapotekere og farmaceuter kunne udfylde en vigtig rolle med hensyn til anvendelsen af elektroniske indlægssedler og med hensyn til at forstå af oplysningerne på indlægssedler i papirudgave. **[Ændring 65]**

(124) Der bør fastsættes regler for, hvorledes etiketteringen skal foretages, og hvorledes indlægssedlen skal være udformet. ***Indlægssedlen skal være let at læse og forstå for brugerne, herunder navnlig målpatientgrupperne, og ikke kunne slettes. Indlægssedlerne indgår i kategorien vejledende læsning, hvilket betyder, at de relevante oplysninger skal kunne findes uden at læse hele indlægssedlen. Af hensyn til læsbarheden kan der på indlægssedlen anvendes et typografisk hierarki og en letlæselig skrifttype. Den designmæssige udformning bør tjene funktion og læsbarhed snarere end æstetik.*** **[Ændring 66]**

(125) ***Deling af nøjagtig information med den brede offentlighed for at fremme tillid til videnskaben og reguleringssystemet og understøtte patienters og forbrugeres sundhedskompetence er afgørende. Hvis det er relevant, bør kompetente myndigheder endvidere dele aktuel information med sundhedspersonale, herunder apotekere og videnskabelige kredse.*** Bestemmelserne om patientinformation bør sikre et højt beskyttelsesniveau for forbrugerne for således at gøre det muligt for dem at anvende lægemidler korrekt på grundlag af ***en*** fuldstændig og forståelig information. **[Ændring 67]**

(126) Markedsføring af lægemidler, hvis etikettering og indlægsseddel er i overensstemmelse med dette direktiv, bør ikke kunne forbydes eller hindres alene under henvisning til deres etikettering eller indlægsseddel.

(127) Brug af elektroniske og teknologiske alternativer ***som supplement til de***~~til~~ indlægssedler i papirudgave***, som er afgørende for patienter med begrænsede digitale sundhedskompetencer,*** kan lette adgangen til og distributionen af lægemidler og bør altid sikre, at alle patienter får den samme eller bedre information end med papirbaseret produktinformation. ***Det er i den forbindelse nødvendigt at sikre beskyttelse af personlige oplysninger i overensstemmelse med forordning (EU) 2016/679 samt at forebygge identifikation, profilering eller sporing af enkeltpersoner.*** **[Ændring 68]**

(128) Niveauet af digitale færdigheder og internetadgang varierer fra medlemsstat til medlemsstat. Desuden kan patienters og sundhedspersoners behov være forskellige. Det er derfor nødvendigt, at medlemsstaterne har skønsbeføjelser for så vidt angår indførelse af foranstaltninger, der muliggør elektronisk formidling af produktinformation, samtidig med at det sikres, at ingen patienter lades i stikken, under hensyntagen til behovene i de forskellige aldersgrupper og de forskellige niveauer af digitale færdigheder i befolkningen, og at produktinformationen er let tilgængelig for alle patienter. ~~Medlemsstaterne bør gradvist åbne mulighed for~~***En indlægsseddel bør gøres tilgængelig i elektronisk form og vedlægges i papirformat, medmindre medlemsstaten efter en høring beslutter kun at tilgængeliggøre den elektroniske produktinformation.*** Elektronisk produktinformation~~, samtidig med at de sikrer~~ ***bør være tilgængelig i*** fuldstændig overensstemmelse med reglerne om beskyttelse af personoplysninger og overholder harmoniserede standarder udviklet på EU-plan. ***Informationen i digitalt format bør være let tilgængelig for alle patienter. På grundlag af resultaterne fra hospitalers pilotforsøg bør forpligtelsen til at levere en papirbaseret indlægsseddel ikke gælde for lægemidler, der ikke er beregnet til, at patienten selv administrerer dem.*** **[Ændring 69]**

(129) ~~En medlemsstat, der beslutter, at~~***Medlemsstaterne bør stille*** indlægssedlen ***til rådighed elektronisk og i papirformat, medmindre medlemsstaten efter en høring beslutter kun at stille den elektroniske produktinformation til rådighed. Hvis indlægssedlen kun***~~i princippet kun skal~~ stilles til rådighed elektronisk, bør ***medlemsstaterne*** samtidig sikre, at en papirudgave af indlægssedlen stilles til rådighed efter anmodning fra og uden ekstraomkostninger for patienterne. De bør ligeledes sikre, at oplysningerne i digitalt format er let tilgængelige for alle patienter, f.eks. ved at forsyne produktets ydre emballage med en digitalt læsbar stregkode, som ville føre patienten til den elektroniske udgave af indlægssedlen. **[Ændring 70]**

(130) Brugen af flersprogede pakninger kan være et redskab til at sikre adgang til lægemidler, navnlig for små markeder og i folkesundhedsmæssige krisesituationer. En medlemsstat kan, hvis der anvendes flersprogede pakninger, tillade, at etiketteringen og indlægssedlen affattes på et af Unionens officielle sprog, som almindeligvis forstås i de medlemsstater, hvor den flersprogede pakning markedsføres. ***Elektronisk information om lægemidler kan lette udveksling af pakninger mellem medlemsstaterne, men sprogkravene vedrørende etiketterne kan fortsat være en udfordring. Indrømmelse af en undtagelse fra kravet om anvendelse af et officielt sprog og forpligtelsen til at anvende det internationale fællesnavn på lægemidler, der ikke er beregnet til at blive administreret af patienten selv, kan ud over at tilvejebringe elektronisk produktinformation forbedre tilgængeligheden af lægemidler og muliggøre en lettere udveksling mellem medlemsstater.*** **[Ændring 71]**

(131) For at sikre en høj grad af gennemsigtighed om offentlig støtte til forskning i og udvikling af lægemidler bør indberetning af offentlige bidrag til udviklingen af et bestemt lægemiddel være påkrævet for alle lægemidler. I betragtning af de praktiske vanskeligheder, der er forbundet med ***i tredjelande*** at fastlægge, hvordan der er ydet støtte til et bestemt produkt via indirekte offentlige finansieringsinstrumenter~~,~~ såsom skattefordele, bør indberetningspligten ***vedrørende økonomisk støtte fra enheder uden for Unionen*** dog kun omfatte direkte offentlig økonomisk støtte såsom direkte tilskud eller kontrakter. Dette direktivs bestemmelser sikrer derfor, uden at det berører reglerne om beskyttelse af fortrolige oplysninger og personoplysninger, gennemsigtighed om enhver direkte økonomisk støtte, der modtages fra en offentlig myndighed eller et offentligt organ***, en filantropisk eller velgørende organisation eller fond*** til udførelse af aktiviteter vedrørende forskning i og udvikling af lægemidler. **[Ændring 72]**

(132) For at sikre, at de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen gør offentligt tilgængelige, er korrekte, er det nødvendigt, at de indberettede oplysninger revideres af en uafhængig auditor.

(133) Med henblik på at sikre harmoniseret og konsekvent indberetning af offentlig støtte til udviklingen af et bestemt lægemiddel bør Kommissionen kunne vedtage gennemførelsesretsakter med henblik på at præcisere, hvilke principper indehaveren af markedsføringstilladelsen skal overholde, når vedkommende indberetter disse oplysninger, og hvilket format oplysningerne skal indberettes i.

(134) Nærværende direktiv berører ikke anvendelsen af foranstaltninger vedtaget i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/114/EF ([36]) eller 2005/29/EF ([37]). Nærværende direktivs bestemmelser om reklame for lægemidler bør derfor, hvor det er relevant, betragtes som lex specialis i forhold til direktiv 2005/29/EF.

(135) Reklame, selv for ikke-receptpligtige lægemidler, kan påvirke folkesundheden og forvride konkurrencen. Reklame for lægemidler bør derfor skulle opfylde visse kriterier. Personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler, er i kraft af deres viden, uddannelse og erfaringer i stand til at foretage en korrekt vurdering af reklameoplysninger. Reklame for lægemidler rettet mod personer, som ikke er i stand til at vurdere risikoen ved deres anvendelse korrekt, kan føre til forkert brug eller overforbrug af lægemidler, hvilket kan skade folkesundheden. Det bør derfor være forbudt at reklamere for receptpligtige lægemidler over for offentligheden. Endvidere er gratis uddeling af vareprøver til offentligheden i reklameøjemed forbudt, og det samme gælder teleshopping vedrørende lægemidler i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/13/EU ([38]). Gratis lægemiddelprøver bør under visse restriktive betingelser kunne udleveres til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, således at de kan stifte bekendtskab med de nye lægemidler og få en vis erfaring i anvendelse af dem.

([36]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/114/EF af 12. december 2006 om vildledende og sammenlignende reklame (EUT L 376 af 27.12.2006, s. 21).

([37]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2005/29/EF af 11. maj 2005 om virksomheders urimelige handelspraksis over for forbrugerne på det indre marked og om ændring af Rådets direktiv 84/450/EØF og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 97/7/EF, 98/27/EF og 2002/65/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 2006/2004 (direktivet om urimelig handelspraksis) (EUT L 149 af 11.6.2005, s. 22).

([38]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/13/EU af 10. marts 2010 om samordning af visse love og administrative bestemmelser i medlemsstaterne om udbud af audiovisuelle medietjenester (direktivet om audiovisuelle medietjenester) (EUT L 95 af 15.4.2010, s. 1).

(135a) Klar, upartisk og uafhængig information fra sundhedspersoner til offentligheden om et lægemiddel og dets korrekte anvendelse kan spille en vigtig rolle med hensyn til at informere borgerne og bekæmpe misinformation, navnlig under sundhedskriser såsom covid-19-pandemien. Medlemsstaterne bør sikre, at sundhedspersoners mulighed for at dele klar, upartisk og uafhængig information, hvad enten det sker i en direkte samtale med en patient eller som bredere kommunikation, ikke hindres. **[Ændring 73]**

(136) Reklame for lægemidler bør sigte mod at formidle objektive og neutrale oplysninger om lægemidlet. Med dette for øje bør det udtrykkeligt forbydes at fremhæve et andet lægemiddel negativt eller at antyde, at det lægemiddel, der reklameres for, kan være sikrere eller mere effektivt end et andet lægemiddel. Sammenligning af lægemidler bør kun være tilladt, hvis disse oplysninger er indeholdt i produktresuméet ***for de relevante indikationer og den relevante patientgruppe*** for det lægemiddel, der reklameres for. Dette forbud omfatter alle lægemidler, også biosimilære lægemidler, og det ville derfor være vildledende i reklamen at hævde, at et biosimilært lægemiddel ikke ville kunne anvendes i stedet for det originale biologiske lægemiddel eller et andet biosimilært lægemiddel fra det samme originale biologiske lægemiddel. Yderligere strenge regler om negativ og sammenlignende reklame for konkurrerende lægemidler vil forbyde påstande, som ville kunne vildlede personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere dem. **[Ændring 74]**

(137) Udbredelse af oplysninger, der tilskynder til køb af lægemidler, bør anses for at være omfattet af begrebet reklame for lægemidler, selv hvis disse oplysninger ikke vedrører et bestemt lægemiddel, men uspecificerede lægemidler.

(138) Reklame for lægemidler bør være underkastet strenge betingelser og effektiv, passende kontrol. Der bør i denne forbindelse henvises til de overvågningsmekanismer, der blev indført ved direktiv 2006/114/EF.

(138a) På grund af de sociale mediers globale rækkevidde udsættes patienter og forbrugere i tiltagende grad for salgsfremmemetoder, hvor kendte mennesker bruges til at reklamere for lægemidler. Kommissionen bør vurdere eksponeringen for og virkningerne af reklamer for og salgsfremme af lægemidler online og indføre konkrete regler med henblik på at regulere sådanne reklame- og salgsfremmemetoder. **[Ændring 75]**

(139) Lægemiddelkonsulenter spiller en vigtig rolle i forbindelse med fremme af salget af lægemidler. Disse konsulenter bør derfor pålægges visse forpligtelser, herunder en forpligtelse til at give den person, hos hvem der aflægges besøg, et produktresumé.

(139a) Selv minimal tilskyndelse kan føre til bias i beslutninger med hensyn til lægers adfærd i forbindelse med ordinering. For at undgå interessekonflikter bør medlemsstaterne derfor føre et åbenhedsregister over værdioverførsler med hensyn til reklameaktiviteter rettet mod personer med beføjelse til at ordinere lægemidler. Kommissionen bør oprette en internetportal med en liste over alle nationale registre over værdioverførsler til personer med beføjelse til at ordinere lægemidler. **[Ændring 76]**

(140) Innovative »kombinationslægemidler« og andre udviklede lægemidler er komplekse for så vidt angår deres sammensætning og administration. Ud over de personer, der er beføjet til at ordinere lægemidler, må også personer, der er beføjet til at administrere lægemidler, nødvendigvis have kendskab til alle disse lægemidlers egenskaber, navnlig med henblik på sikker administration og anvendelse, herunder omfattende instrukser til patienterne. Med henblik herpå bør oplysninger om receptpligtige lægemidler også klart kunne gøres tilgængelige for personer, der er beføjet til at administrere dem.

(141) Personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler, bør have adgang til en neutral, objektiv kilde til information om de lægemidler, der er tilgængelige på markedet. Det er ikke desto mindre op til medlemsstaterne at træffe alle nødvendige foranstaltninger med henblik herpå under hensyntagen til deres egen særlige situation.

(142) For at sikre, at der tages behørigt hensyn til oplysninger om anvendelsen af et bestemt lægemiddel til børn i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen er det derfor nødvendigt at indføre et krav om, at der for nye lægemidler eller udvikling af pædiatriske indikationer for allerede godkendte lægemidler, der er beskyttet af et patent eller et supplerende beskyttelsescertifikat, skal fremlægges enten resultater af undersøgelser i den pædiatriske befolkningsgruppe i henhold til en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan eller dokumentation for dispensation eller udsættelse på tidspunktet for indgivelse af en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning

vedrørende en ny terapeutisk indikation, en ny lægemiddelform eller en ny administrationsvej. Med henblik på at sikre, at dataene til støtte for markedsføringstilladelsen vedrørende anvendelse af et lægemiddel til børn er tilvejebragt på korrekt vis, bør de kompetente myndigheder med ansvar for godkendelse af et lægemiddel kontrollere overholdelsen af den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan og eventuelle dispensationer og udsættelser på valideringstrinnet for ansøgninger om markedsføringstilladelse.

(143) Med henblik på at oplyse sundhedspersoner og patienter om sikker og effektiv anvendelse af lægemidler i den pædiatriske befolkningsgruppe bør produktresuméet og, hvis det er relevant, indlægssedlen indeholde relevante oplysninger om resultaterne af de undersøgelser, der er gennemført i overensstemmelse med en pædiatrisk undersøgelsesplan, uanset om undersøgelserne taler for anvendelse af det pågældende lægemiddel til børn eller ej. Produktinformationen bør også indeholde oplysninger om dispensation. Når alle foranstaltningerne i den pædiatriske undersøgelsesplan er gennemført, bør dette registreres i markedsføringstilladelsen og danne grundlag for belønning af virksomheden.

(144) Relevante data og oplysninger, der er indsamlet i forbindelse med kliniske undersøgelser gennemført inden indførelsen i Unionen af en forordning om lægemidler til pædiatrisk brug, og som modtages af de kompetente myndigheder, bør vurderes uden unødigt ophold og tages i betragtning med henblik på eventuelle ændringer af eksisterende markedsføringstilladelser.

(145) For at sikre ensartede betingelser for gennemførelsen af ~~denne forordning~~***dette direktiv*** bør Kommissionen tillægges gennemførelsesbeføjelser. Disse beføjelser bør udøves i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 182/2011 ([39]). **[Ændring 77]**

(146) På grund af behovet for at nedbringe den samlede godkendelsestid for lægemidler bør tidsrummet fra udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) til den endelige afgørelse vedrørende enhver kommissionsafgørelse om nationale markedsføringstilladelser, navnlig ved henvisning af spørgsmål, reduceres til principielt 46 dage.

(147) Kommissionen bør på grundlag af agenturets udtalelse vedtage en afgørelse om henvisningen ved hjælp af gennemførelsesretsakter. I begrundede tilfælde vil Kommissionen kunne sende udtalelsen tilbage med henblik på yderligere behandling eller i sin afgørelse afvige fra agenturets udtalelse. På baggrund af behovet for hurtigt at stille lægemidler til rådighed for patienterne bør det fastslås, at formanden for Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler vil gøre brug af de mekanismer, der er til rådighed i henhold til forordning (EU) nr. 182/2011, navnlig muligheden for at indhente udvalgets udtalelse efter en skriftlig procedure og inden for korte frister, som principielt ikke vil overstige 10 kalenderdage.

(148) Kommissionen bør tillægges beføjelser til at vedtage de nødvendige ændringer i bilag II for at tilpasse det til den videnskabelige og tekniske udvikling.

(149) For at supplere eller ændre visse ikke-væsentlige bestemmelser i dette direktiv bør beføjelsen til at vedtage retsakter delegeres til Kommissionen i overensstemmelse med artikel 290 i TEUF for så vidt angår nærmere regler om proceduren for behandling af ansøgninger om certifikater for masterfilen for det virksomme stof, offentliggørelse af sådanne certifikater, proceduren for ændring af masterfilen for det virksomme stof og certifikatet herfor, adgang til masterfilen for det virksomme stof og evalueringsrapporten herom~~,~~***;*** nærmere regler om supplerende ~~kvalitetsmasterfiler~~***masterfiler*** med det formål at oplyse om en bestanddel af et lægemiddel, proceduren for behandling af ansøgninger om certifikater for kvalitetsmasterfiler ***eller et masterfil-certifikat for platformsteknologi***, offentliggørelse af sådanne certifikater, proceduren for ændring af ~~kvalitetsmasterfilen~~***masterfilen*** og certifikatet herfor samt adgang til ~~kvalitetsmasterfilen~~***masterfilen*** og evalueringsrapporten herom~~,~~***;*** fastlæggelse af situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet~~,~~***;*** nærmere regler om, hvilke kategorier af lægemidler der på særlige betingelser kan udstedes en markedsføringstilladelse for, og om procedurerne og betingelserne for udstedelse og fornyelse af en sådan markedsføringstilladelse, nærmere regler om ændringsundtagelser og kategoriseringen af ændringer og fastlæggelse af procedurer for behandling af ansøgninger om ændring af betingelserne i markedsføringstilladelser samt fastsættelse af betingelser og procedurer for samarbejde med tredjelande og internationale organisationer om behandling af ansøgninger om sådanne ændringer. Det er navnlig vigtigt, at Kommissionen gennemfører relevante høringer under sit forberedende arbejde, herunder på ekspertniveau, og at disse høringer gennemføres i overensstemmelse med principperne i den interinsti-

([39]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 182/2011 af 16. februar 2011 om de generelle regler og principper for, hvordan medlemsstaterne skal kontrollere Kommissionens udøvelse af gennemførelsesbeføjelser (EUT L 55 af 28.2.2011, s. 13).

tutionelle aftale af 13. april 2016 om bedre lovgivning ([40]). For at sikre lige deltagelse i forberedelsen af delegerede retsakter modtager Europa-Parlamentet og Rådet navnlig alle dokumenter på samme tid som medlemsstaternes eksperter, og deres eksperter har systematisk adgang til møder i Kommissionens ekspertgrupper, der beskæftiger sig med forberedelse af delegerede retsakter. **[Ændring 78]**

(150) Dette direktiv har til formål at sikre den rette adgang til forebyggende sundhedsydelser og til at modtage medicinsk behandling på de betingelser, der er fastsat ved national lovgivning og praksis, samt at sikre et højt sundhedsbeskyttelsesniveau ved fastlæggelsen og gennemførelsen af alle Unionens politikker og aktiviteter, jf. artikel 35 i Den Europæiske Unions charter om grundlæggende rettigheder.

(151) Målene med dette direktiv, nemlig at fastsætte regler om lægemidler for at sikre beskyttelsen af folkesundheden og af miljøet samt det indre markeds funktion, kan ikke i tilstrækkelig grad opfyldes af medlemsstaterne, da nationale regler ville medføre disharmonisering, ulige adgang til lægemidler og hindringer for det indre marked, men kan på grund af dets virkninger bedre nås på EU-plan; Unionen kan derfor vedtage foranstaltninger i overensstemmelse med nærhedsprincippet, jf. artikel 5 i traktaten om Den Europæiske Union. I overensstemmelse med proportionalitetsprincippet, jf. nævnte artikel, går dette direktiv ikke videre, end hvad der er nødvendigt for at nå disse mål.

(152) I henhold til den fælles politiske erklæring af 28. september 2011 fra medlemsstaterne og Kommissionen om forklarende dokumenter ([41]) har medlemsstaterne forpligtet sig til i tilfælde, hvor det er berettiget, at lade meddelelsen af gennemførelsesforanstaltninger ledsage af et eller flere dokumenter, der forklarer forholdet mellem et direktivs bestanddele og de tilsvarende dele i de nationale gennemførelsesinstrumenter. I forbindelse med dette direktiv finder lovgiver, at fremsendelse af sådanne dokumenter er berettiget —

VEDTAGET DETTE DIREKTIV:

Kapitel I:

Genstand, anvendelsesområde og definitioner

Artikel 1

Genstand og anvendelsesområde

1. Ved dette direktiv fastsættes der regler for markedsføring, fremstilling, import, eksport, levering, distribution, lægemiddelovervågning, kontrol og anvendelse af humanmedicinske lægemidler.

2. Dette direktiv finder anvendelse på humanmedicinske lægemidler bestemt til markedsføring ***i medlemsstaterne***. **[Ændring 79]**

3. Ud over de i stk. 2 omhandlede produkter finder kapitel XI også anvendelse på udgangsmaterialer, virksomme stoffer, hjælpestoffer og mellemprodukter.

4. I tilfælde, hvor et produkt ud fra en samlet bedømmelse af dets egenskaber er omfattet af definitionen af »lægemiddel« og definitionen af et produkt henhørende under andre EU-retsforskrifter, og der er en konflikt mellem dette direktiv og de andre EU-retsforskrifter, har bestemmelserne i nærværende direktiv forrang.

I tilfælde, hvor der under hensyntagen til alle dets karakteristika opstår spørgsmål om et stofs eller et lægemiddels reguleringsmæssige status, hører den kompetente myndighed eller, når der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, andre relevante rådgivnings- og reguleringsorganer med henblik på at nå frem til en afgørelse om den reguleringsmæssige status for det pågældende stof eller lægemiddel. I enhver afgørelse om et sådant spørgsmål offentliggør den kompetente myndighed eller agenturet synspunkterne fra andre myndigheder eller organer, der er blevet hørt. **[Ændring 80]**

([40]) EUT L 123 af 12.5.2016, s. 1.
([41]) EUT C 369 af 17.12.2011, s. 14.

5. Dette direktiv finder ikke anvendelse på:

a) lægemidler, der tilberedes på et apotek efter recept til en bestemt patient (»magistrelle lægemidler«)

b) lægemidler, der tilberedes på et apotek i overensstemmelse med en farmakopé og er bestemt til direkte udlevering til det pågældende apoteks kunder ***eller til et andet apotek, der har til hensigt at udlevere lægemidlet direkte til kunden*** (»officinelle lægemidler«) **[Ændring 81]**

c) forsøgslægemidler som defineret i artikel 2, nr. 5), i forordning (EU) nr. 536/2014

ca) lægemidler, der i behørigt begrundede tilfælde er tilberedt på forhånd af et hospitals lægemiddelafdeling (»hospitalslægemidler«), og som hospitalets lægemiddelafdeling udleverer på recept til én eller flere patienter. **[Ændring 82]**

6. Lægemidler som omhandlet i stk. 5, litra a) ***og b)***, kan i behørigt begrundede tilfælde tilberedes på forhånd af et apotek, der betjener et hospital, på grundlag af de recepter, der forventes udskrevet på det pågældende hospital i de følgende syv dage***, eller, når det er behørigt begrundet på grundlag af lægemidlets stabilitet, inden for et andet tidsrum***. **[Ændring 83]**

7. Medlemsstaterne træffer de fornødne foranstaltninger til at udvikle produktionen og anvendelsen af lægemidler fremstillet af substanser af menneskelig oprindelse, der hidrører fra frivillige og vederlagsfrie donationer***, i overensstemmelse med forordning (EU) 2024/1938.*** **[Ændring 84]**

8. Dette direktiv og de forordninger, der er henvist til heri, berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser anvendelsen af særlige typer substanser af menneskelig oprindelse eller animalske celler eller salg, udlevering eller brug af lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af sådanne animalske celler eller substanser af menneskelig oprindelse, af årsager, der ikke er anført i ovennævnte EU-retsforskrifter. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen de pågældende nationale lovbestemmelser.

9. Bestemmelserne i dette direktiv berører ikke medlemsstaternes myndigheders beføjelser hverken med hensyn til fastsættelse af priserne på lægemidler eller disses medtagelse i anvendelsesområdet for de nationale sygesikringsordninger på grundlag af sundhedsmæssige, økonomiske og sociale forhold.

10. Dette direktiv berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser følgende:

~~a) salg, levering eller brug af lægemidler som svangerskabsforebyggende midler eller abortfremkaldende midler~~ **[Ændring 85]**

b) anvendelse af en bestemt type substans af menneskelig oprindelse eller animalske celler af årsager, der ikke er anført i ovennævnte EU-retsforskrifter

c) salg, levering eller brug af lægemidler, der indeholder, består af eller er afledt af disse animalske celler eller substanser af menneskelig oprindelse, af årsager, der ikke er omfattet af EU-retten.

Artikel 2

Lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen

1. Uanset artikel 1, stk. 1, finder kun nærværende artikel anvendelse på lægemidler til avanceret terapi, som tilberedes på ikke-rutinemæssig basis i overensstemmelse med kravene i stk. 3 og anvendes i samme medlemsstat på et hospital under en læges ***og, såfremt det er relevant, en sygehusapotekers,*** eneansvar***. For at opfylde kriterierne om »ikke-rutinemæssig basis« indrømmes undtagelsen kun*** for at efterkomme en individuel recept på et specialfremstillet lægemiddel ~~til~~***med henblik på at imødekomme*** en enkelt ~~patient~~***patients særlige behov*** (»lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen«). **[Ændring 86]**

2. Fremstilling af et lægemiddel til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen kræver godkendelse fra medlemsstatens kompetente myndighed (»godkendelse i henhold til hospitalsundtagelsen«). Medlemsstaterne underretter agenturet om enhver sådan godkendelse og efterfølgende ændringer.

Ansøgningen om godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen indgives til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor hospitalet er beliggende. ***Ansøgningen skal omfatte dokumentation for kvaliteten, sikkerheden og den forventede virkning af de lægemidler til avanceret terapi, der er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen.*** **[Ændring 87]**

3. Medlemsstaterne sikrer, at lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen opfylder ~~krav svarende til~~***god praksis for tilberedning af lægemidler, der er tilpasset hospitalsprocesser og er baseret på*** god fremstillingspraksis og sporbarhed for lægemidler til avanceret terapi, jf. henholdsvis artikel 5 og artikel 15 i ***Europa-Parlamentets og Rådets*** forordning (EF) nr. 1394/2007 ([42]), og lægemiddelovervågningskrav svarende til dem, der er fastsat på EU-plan i henhold til [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]. ***Dette skal omfatte inspektioner på stedet, sporbarheds- og lægemiddelovervågningsplaner samt evaluering af de prækliniske og kliniske data, der genereres af ansøgeren.*** **[Ændring 88]**

4. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af en godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen indsamler data om anvendelsen, sikkerheden og virkningen af lægemidlet til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen ***samt alle relevante data fra patientopfølgningen i et tilstrækkeligt tidsrum efter administrationen af lægemidlet til avanceret terapi*** og indberetter dem til medlemsstatens kompetente myndighed mindst en gang om året***. Dataene indsamles og indberettes på en struktureret og standardiseret måde, der muliggør solide, pålidelige og sammenlignelige resultater og konklusioner***. Medlemsstatens kompetente myndighed gennemgår disse data og kontrollerer, at de pågældende lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen opfylder kravene i stk. 3. ***De kompetente myndigheder sikrer, at der ydes videnskabelig og reguleringsmæssig rådgivning til velgørende og akademiske institutioner med henblik på at sikre passende indberetningsmekanismer.*** **[Ændring 89]**

5. Hvis en godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen tilbagekaldes på grund af betænkeligheder vedrørende sikkerhed eller virkning, underretter den kompetente myndighed i de medlemsstater, der har godkendt hospitalsundtagelsen, agenturet og de kompetente myndigheder i de øvrige medlemsstater.

6. Medlemsstatens kompetente myndighed videresender hvert år dataene vedrørende anvendelsen, sikkerheden og virkningen af et lægemiddel til avanceret terapi tilberedt i henhold til godkendelsen af anvendelse af hospitalsundtagelsen til agenturet. I samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder og Kommissionen opretter og vedligeholder agenturet ***ved hjælp af regelmæssig ajourføring*** et arkiv over disse data ***samt over oplysninger om godkendelse, suspension eller tilbagekaldelse af tilladelser til at anvende hospitalsundtagelsen, som skal ajourføres regelmæssigt***. ***Der skal være offentlig adgang til registret med undtagelse af personoplysninger og kommercielt fortrolige oplysninger.*** **[Ændring 90]**

7. Kommissionen vedtager gennemførelsesretsakter med henblik på at fastlægge følgende:

~~a) nærmere regler for ansøgning om godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen som omhandlet i stk. 1, andet afsnit, herunder dokumentation for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af de pågældende lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen med henblik på godkendelse og efterfølgende ændringer~~ **[Ændring 91]**

b) formatet for indsamling og indberetning af data som omhandlet i stk. 4

c) de nærmere ordninger for udveksling af viden mellem indehavere af godkendelser af anvendelse af hospitalsundtagelsen i samme medlemsstat eller i forskellige medlemsstater

ca) de nærmere ordninger for vejledning til akademiske og andre velgørende enheder om opfyldelse af kravene i hospitalsundtagelsen. **[Ændring 92]**

~~d) de nærmere ordninger for tilberedning og anvendelse af lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen på ikke-rutinemæssig basis.~~ **[Ændring 93]**

Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2.

Senest den... [24 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] vedtager Kommissionen gennemførelsesretsakter i overensstemmelse med artikel 215 for at supplere dette direktiv ved at fastsætte:

a) nærmere regler for at ansøge om tilladelse til at anvende hospitalsundtagelsen som omhandlet i stk. 1, andet afsnit, herunder dokumentation for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af de lægemidler til avanceret terapi, som tilberedes i henhold til hospitalsundtagelsen, med henblik på tilladelsen og efterfølgende ændringer

b) de nærmere ordninger for harmoniseret gennemførelse af tilberedningen og anvendelsen af lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen på ikke-rutinemæssig basis. **[Ændring 94]**

([42]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 af 10.12.2007, s. 1).

8. Agenturet forelægger Kommissionen en rapport om de erfaringer, der er gjort med hospitalsundtagelsen, på grundlag af input fra medlemsstaterne og de i stk. 4 omhandlede data***. Rapporten gøres offentligt tilgængelig***. Den første rapport forelægges tre år efter den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] og derefter hvert femte år. **[Ændring 95]**

8a. Uanset stk. 1 kan medlemsstaterne tillade grænseoverskridende udveksling af lægemidler til avanceret terapi, der er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen, i begrundede tilfælde af medicinsk behov og i mangel af andre løsninger for den enkelte patient. En anden læge og en sygehusapoteker i den modtagende medlemsstat udpeges som fagligt eneansvarlig for anvendelsen og indsamlingen af opfølgningsdata for lægemidlet til avanceret terapi. Oplysninger om grænseoverskridende udveksling indgives til de kompetente myndigheder i begge medlemsstater og deles i det offentlige register, der er omhandlet i stk. 6, af den kompetente myndighed i oprindelsesmedlemsstaten for lægemidlet til avanceret terapi. **[Ændring 96]**

Artikel 3

Undtagelser under visse omstændigheder

1. En medlemsstat kan, for at opfylde særlige behov, undtage lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er tilberedt i henhold til anvisninger fra en sundhedsperson, der er beføjet dertil, til en af dennes egne patienter og på dennes personlige og direkte ansvar, ***eller som er tilberedt i henhold til en kompetent myndigheds specifikationer,*** fra dette direktivs anvendelsesområde. I sådanne tilfælde skal medlemsstaterne dog tilskynde sundhedspersoner og patienter til at indberette data om sikkerheden ved anvendelse af de pågældende produkter til medlemsstatens kompetente myndighed, jf. artikel 97***, og etablere kanaler hertil***. **[Ændring 97]**

For allergenlægemidler, der udleveres i overensstemmelse med dette stykke, kan medlemsstatens kompetente myndigheder anmode om fremlæggelse af relevante oplysninger, jf. bilag II.

2. Uden at det berører artikel 30 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], kan medlemsstaterne midlertidigt tillade anvendelse og udlevering af et ikke-godkendt lægemiddel, hvis der er mistanke om eller bekræftet spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader.

3. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af en markedsføringstilladelse, fremstillere og sundhedspersoner ikke pålægges det civilretlige eller administrative ansvar for de konsekvenser, der måtte være af brugen af et lægemiddel til andet end de godkendte terapeutiske indikationer eller brugen af et ikke-godkendt lægemiddel, for så vidt denne brug anbefales eller kræves af en kompetent myndighed i tilfælde, hvis der er mistanke om eller bekræftet spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader. Disse bestemmelser finder anvendelse, uanset om der er udstedt en national eller en centraliseret markedsføringstilladelse.

4. Produktansvar i henhold til [Rådets direktiv 85/374/EØF ([43]) — Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt (COM(2022) 495), når den er vedtaget] berøres ikke af stk. 3.

Artikel 4

Definitioner

1. I dette direktiv forstås ved:

1) »lægemiddel«: ethvert stof eller enhver kombination af stoffer, der opfylder mindst én af følgende betingelser:

   a) ethvert stof eller enhver kombination af stoffer, der præsenteres som et egnet middel til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker, eller

([43]) Rådets direktiv 85/374/EØF af 25. juli 1985 om tilnærmelse af medlemsstaternes administrativt eller ved lov fastsatte bestemmelser om produktansvar (EFT L 210 af 7.8.1985, s. 29).

b) ethvert stof eller enhver kombination af stoffer, der kan anvendes i eller gives til mennesker enten med henblik på at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning eller for at stille en medicinsk diagnose

2) »stof«: enhver substans, uanset oprindelse, idet denne kan være:

a) menneskelig, f.eks. væv og celler, menneskeblod, humane sekreter og præparater af menneskeblod

b) animalsk, f.eks. hele dyr, dyreorganer og dele heraf, animalske væv og celler, animalske sekreter, toksiner, ekstrakter, dyreblod og præparater af dyreblod

c) vegetabilsk, f.eks. planter, herunder alger, plantedele, plantesekreter og -ekssudater og ekstrakter

d) kemisk, f.eks. grundstoffer, naturlige kemiske stoffer og kemiske præparater fremstillet ved omdannelse eller syntese

e) mikroorganismer, f.eks. bakterier, virus og protozoer

f) svampe, herunder mikrosvampe (gær)

3) »virksomt stof«: ethvert stof eller enhver blanding af stoffer, der påtænkes anvendt i fremstillingen af et lægemiddel, og som ved at indgå i produktionen heraf bliver en aktiv bestanddel af det pågældende lægemiddel, der skal udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning med henblik på at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner eller at stille en medicinsk diagnose

4) »udgangsmateriale«: ethvert materiale, som et virksomt stof fremstilles eller udvindes af

5) »hjælpestof«: enhver bestanddel af et lægemiddel, bortset fra det virksomme stof

6) »funktionelt hjælpestof«: et hjælpestof, der bidrager til eller forbedrer et lægemiddels egenskaber eller har en virkning, der supplerer det virksomme stofs virkning uden i selv at yde et terapeutisk bidrag

7) »lægemiddel til avanceret terapi«: lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra a), i forordning (EF) nr. 1394/2007

8) »allergenpræparat«: ethvert lægemiddel, der har til formål at påvise eller fremkalde en specifik erhvervet ændring i den immunologiske reaktion på et allergen

9) »kompetente myndigheder«: agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder

10) »agenturet«: Det Europæiske Lægemiddelagentur

11) »ikke-klinisk«: et forsøg eller en test udført in vitro***, ex vivo***, in silico eller in chemico eller en in vivo-test, der ikke er udført på mennesker, i forbindelse med undersøgelse af et lægemiddels sikkerhed og virkning. En sådan test kan omfatte både enkle og komplekse humane cellebaserede assays, mikrofysiologiske systemer med brug af organ-mikrochipteknologi, computermodellering ***og andre in silico-metoder***, andre forsøgsmetoder baseret på ikke-humanbiologiske eller humanbiologiske forsøgsmetoder***, herunder modeller med vandlevende æg samt hvirvelløse arter,*** og dyrebaserede test **[Ændring 98]**

12) »referencelægemiddel«: et lægemiddel, der er eller har været godkendt i Unionen i henhold til artikel 5, jf. artikel 6

13) »generisk lægemiddel«: et lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af virksomme stoffer og samme lægemiddelform som referencelægemidlet

14) »biologisk lægemiddel«: et lægemiddel, hvis virksomme stof er fremstillet af eller udvundet af en biologisk kilde, og som på grund af sin kompleksitet, sin karakterisering og bestemmelsen af dets kvalitet kan nødvendiggøre en kombination af fysisk, kemisk og biologisk afprøvning samt en specifik kontrolstrategi

15) »dataadgangstilladelse«: et originalt dokument, der er undertegnet af dataejeren eller dennes repræsentant og indeholder en erklæring om, at de pågældende data, til fordel for tredjeparter, kan anvendes af en kompetent myndighed eller Kommissionen til formålene med dette direktiv

16) »fast dosis-kombinationslægemiddel«: et lægemiddel bestående af en kombination af virksomme stoffer, der er bestemt til at blive markedsført som én enkelt lægemiddelform

17) »multilægemiddelpakning«: en pakning, der indeholder mere end ét lægemiddel under et enkelt særnavn bestemt til anvendelse til medicinsk behandling, hvor de enkelte lægemidler i pakningen administreres til medicinske formål enten samtidigt eller sekventielt

18) "radioaktivt lægemiddel: ethvert lægemiddel, der i brugsklar form indeholder et eller flere radionukleider (radioaktive isotoper), der er tilsat til medicinske formål

19) »radionukleid-generator«: ethvert system omfattende et fastgjort moderradionukleid, hvorfra der produceres et datterradionukleid, der skal frigøres ved eluering eller en anden metode og anvendes i et radioaktivt lægemiddel

20) »kit«: enhver tilberedning, der skal rekonstitueres eller kombineres med radionukleider i det færdige radioaktive lægemiddel, sædvanligvis forud for dets indgift

21) "radionukleid-prækursor: ethvert andet radionukleid til radioaktiv mærkning af et andet stof forud for dets indgift

22) »antimikrobielt lægemiddel«: ethvert lægemiddel med en direkte virkning på mikroorganismer, som anvendes til behandling eller forebyggelse af infektioner eller infektionssygdomme, herunder antibiotika, antivirale midler ~~og~~***,*** antifungale midler ***og antiprotozoale midler*** **[Ændring 99]**

23) »integreret kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr«: en kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr som defineret i forordning (EU) 2017/745, hvor:

   a) de to udgør et integreret produkt, hvor lægemidlets virkning ikke supplerer den virkning, det medicinske udstyr har, men er en hovedvirkning, eller

   b) lægemidlet er bestemt til at blive administreret af det medicinske udstyr, og de to markedsføres på en sådan måde, at de udgør et enkelt integreret produkt, som udelukkende er beregnet til anvendelse i den pågældende kombination, og det medicinske udstyr ikke kan genbruges

24) »kombineret lægemiddel til avanceret terapi«: et produkt som defineret i artikel 2 i forordning (EF) nr. 1394/2007, herunder hvor et lægemiddel til genterapi indgår i det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi

25) »lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr«: et lægemiddel, der markedsføres i en pakning med medicinsk udstyr eller skal anvendes sammen med et bestemt medicinsk udstyr som defineret i forordning (EU) 2017/745, hvilket er angivet i produktresuméet

26) »kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr«: en kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr (som defineret i forordning (EU) 2017/745) ***og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/746*** ([44])***,*** ***og*** hvor de to er beregnet til anvendelse i den pågældende kombination i overensstemmelse med produktresuméet **[Ændring 100]**

27) »immunologisk lægemiddel«:

   a) enhver vaccine eller ethvert allergenpræparat, eller

   b) ethvert lægemiddel i form af toksiner eller sera, som anvendes med henblik på at fremkalde en passiv immunitet eller til diagnosticering af immunitetstilstande

28) »vaccine«: ethvert lægemiddel, der er beregnet til at fremkalde et immunrespons med henblik på forebyggelse, herunder profylakse efter eksposition, samt behandling af sygdomme forårsaget af en infektiøs agens

29) »lægemiddel til genterapi«: et lægemiddel~~, bortset fra vacciner mod infektionssygdomme, som indeholder~~ ***af type 1*** eller ~~består af:~~***type 2***

   ~~a) et stof eller en kombination af stoffer, som er beregnet til sekvensspecifik editering af værtsgenomet, eller som indeholder eller består af celler, der er genstand for den pågældende modifikation, eller~~

   ~~b) en rekombinant eller syntetisk nukleinsyre, der anvendes i eller administreres til mennesker med henblik på regulering, erstatning eller tilføjelse af en gensekvens, som medierer nukleinsyrens virkning ved transskription eller oversættelse af det overførte genmateriale, eller som indeholder eller består af celler, der er genstand for de pågældende ændringer~~ **[Ændring 101]**

([44]) ***Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/746 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik og om ophævelse af direktiv 98/79/EF og Kommissionens afgørelse 2010/227/EU (EUT L 117 af 5.5.2017, s. 176).***

***29a) »lægemiddel til genterapi af type 1«: et lægemiddel, som indeholder eller består af et stof eller en kombination af stoffer, der foretager sekvensspecifik editering af værtsgenomet, eller indeholder eller består af celler, der er genstand for den pågældende modifikation* [Ændring 102]**

***29b) »lægemiddel til genterapi af type 2«: et lægemiddel, undtagen en vaccine mod infektionssygdomme, som indeholder eller består af en rekombinant eller syntetisk nukleinsyre, der anvendes i eller administreres til mennesker med henblik på regulering, erstatning eller tilføjelse af en gensekvens, som medierer nukleinsyrens virkning gennem transskription eller oversættelse af det overførte genmateriale, eller indeholder eller består af celler, der er genstand for de pågældende ændringer* [Ændring 103]**

30) »lægemiddel til somatisk celleterapi«: et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

a) Det indeholder eller består af celler eller væv, som har været genstand for væsentlig manipulation, således at de biologiske kendetegn, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske brug, er blevet ændret, eller af celler eller væv, som ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlig(e) funktion(er) i recipienten og donoren.

b) Det præsenteres som et egnet middel til — eller anvendes i eller gives til mennesker med henblik på — behandling, forebyggelse eller diagnosticering af sygdomme, ved at dets celler eller væv udøver en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning.

Med henblik på litra a) anses navnlig manipulationerne i bilag I til forordning (EF) nr. 1394/2007 ikke for at være væsentlige manipulationer

***30a) »platformsteknologi«: en teknologi eller en gruppe teknologier, der er omfattende, velkarakteriserede og reproducerbare, som anvendes til at understøtte udviklingen af, fremstillingsprocessen for, kvalitetskontrollen eller testningen af lægemidler eller deres bestanddele, er baseret på forudgående viden og hviler på de samme underliggende videnskabelige principper* [Ændring 104]**

***30b) »masterfil for en platformsteknologi«: et dokument udarbejdet af ejeren af platformsteknologien, der indeholder data om en platformsteknologi, for hvilke de underliggende videnskabelige principper, som platformsteknologien bygger på, er rimeligt videnskabeligt sikre til at forblive uændrede for alle lægemidler og finde anvendelse, uanset hvilke komponenter der føjes til platformen for et lægemiddel* [Ændring 105]**

31) »SoHO-fremstillet lægemiddel, bortset fra ATMP'er«: ethvert lægemiddel, der indeholder, består af eller er fremstillet af en substans af menneskelig oprindelse (SoHO) som defineret i forordning [SoHO-forordningen], bortset fra væv og celler, af standardiseret konsistens og tilberedt efter:

a) en metode med en industriel proces, der omfatter sammenlægning/samling (pooling) af donationer, ***til formål ud over behandling af substanser af menneskelig oprindelse til koncentrater*** eller ***inaktivering af patogener, eller*** **[Ændring 106]**

b) en proces, hvorved en aktiv bestanddel ekstraheres fra den pågældende substans af menneskelig oprindelse, eller den pågældende substans af menneskelig oprindelse omdannes, ved at dens iboende egenskaber ændres

32) »risikostyringsplan«: en detaljeret beskrivelse af risikostyringssystemet

33) »miljørisikovurdering«: vurdering af de risici for miljøet eller risici for folkesundheden, der er forbundet med udledning af et lægemiddel i miljøet i forbindelse med ***fremstilling,*** brug og bortskaffelse af det pågældende lægemiddel, samt fastlæggelse af risikoforebyggelses-, begrænsnings- og afbødningsforanstaltninger. For lægemidler med antimikrobiel virkningsmekanisme omfatter MRV'en tillige en vurdering af risikoen for selektion af antimikrobiel resistens i miljøet som følge af fremstillingen, brugen og bortskaffelsen af det pågældende lægemiddel **[Ændring 107]**

34) »antimikrobiel resistens«: mikroorganismers evne til at overleve eller udvikle sig ved tilstedeværelse af en antimikrobiel agens i en koncentration, som normalt ville være ***eller tidligere var*** tilstrækkelig til at hæmme eller dræbe den pågældende mikroorganisme **[Ændring 108]**

35) »risiko ved lægemidlets anvendelse«: enhver risiko:

a) forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning for patientens helbred eller folkesundheden

b) for uønskede virkninger for miljøet, som knytter sig til lægemidlet

c) for uønskede virkninger for folkesundheden som følge af udledning af lægemidlet i miljøet, herunder antimikrobiel resistens

36) »masterfil for det virksomme stof«: et dokument, der indeholder en detaljeret beskrivelse af fremstillingsprocessen, kvalitetskontrollen under fremstilling og procesvalidering, udarbejdet som et særskilt dokument af fremstilleren af det virksomme stof

37) »pædiatrisk undersøgelsesplan«: et forsknings- og udviklingsprogram, der har til formål at sikre tilvejebringelse af de data, der er nødvendige for at fastsætte betingelserne for godkendelse af et lægemiddel til behandling af den pædiatriske befolkningsgruppe

38) »den pædiatriske befolkningsgruppe«: den del af befolkningen, som er mellem 0 (fødselstidspunktet) og 18 år

39) »recept«: enhver recept på lægemidler, udstedt af en sundhedsperson, der er beføjet dertil

40) »misbrug af lægemidler«: vedvarende eller sporadisk, tilsigtet overdreven brug af lægemidler, som ledsages af skadelige fysiske eller psykologiske virkninger

41) »forholdet mellem fordele og risici«: en vurdering af lægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til de risici, der er beskrevet i nr. 35), litra a)

42) »repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen«: den person, almindeligvis benævnt den lokale repræsentant, der er udpeget af indehaveren af markedsføringstilladelsen til at repræsentere indehaveren af markedsføringstilladelsen i den pågældende medlemsstat

43) »indlægsseddel«: information til brugeren, som følger med lægemidlet

44) »ydre emballage«: den emballage, der omgiver den indre emballage

45) »indre emballage«: den beholder eller enhver anden form for pakning, som er i direkte kontakt med lægemidlet

46) »etikettering«: de oplysninger, der er påført den indre eller den ydre emballage

47) »lægemidlets navn«: navnet, som kan være enten et særnavn, der ikke må kunne forveksles med fællesnavnet, et fællesnavn eller et videnskabeligt navn med tilføjelse af et varemærke eller af navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen

48) »fællesnavn«: det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn for et virksomt stof

49) »lægemidlets styrke«: et lægemiddels indhold af virksomme stoffer, udtrykt i mængde pr. doseringsenhed, rumfangsenhed eller vægtenhed alt efter doseringsform

50) »forfalsket lægemiddel«: ethvert lægemiddel med en urigtig beskrivelse af:

    a) dets identitet, herunder dets emballage og etikettering, dets navn eller dets sammensætning, hvad angår enhver af bestanddelene, herunder hjælpestoffer, eller styrken af disse bestanddele

    b) dets oprindelse, herunder dets fremstiller, fremstillingsland, oprindelsesland eller indehaveren af markedsføringstilladelsen for lægemidlet, eller

    c) dets historie, herunder fortegnelser og dokumenter vedrørende de anvendte distributionskanaler.

    Denne definition omfatter ikke utilsigtede kvalitetsmangler og berører ikke krænkelser af intellektuelle ejendomsrettigheder

51) »folkesundhedsmæssig krisesituation«: en folkesundhedsmæssig krisesituation, der er anerkendt på EU-plan af Kommissionen i henhold til artikel 23, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/2371 ([45])

52) »enhed, der ikke udøver økonomisk aktivitet«: enhver juridisk eller fysisk person, der ikke udøver økonomisk aktivitet, og som:

    a) ikke er en virksomhed og ikke kontrolleres af en virksomhed, og

    b) ikke har indgået nogen aftale med nogen virksomhed om sponsorering af eller deltagelse i udviklingen af lægemidlet

53) »mikrovirksomheder og små og mellemstore virksomheder«: mikrovirksomheder og små og mellemstore virksomheder som defineret i artikel 2 i Kommissionens henstilling 2003/361/EF ([46])

([45]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/2371 af 23. november 2022 om alvorlige grænseoverskridende sundhedstrusler og om ophævelse af afgørelse nr. 1082/2013/EU (EUT L 314 af 6.12.2022, s. 26).

([46]) Kommissionens henstilling 2003/361/EF af 6. maj 2003 om definitionen af mikrovirksomheder, små og mellemstore virksomheder (EUT L 124 af 20.5.2003, s. 36).

54) »ændring« eller »ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse«: enhver ændring af:

a) indholdet af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i nærværende direktivs artikel 6, stk. 2, artikel 9-14, artikel 62, bilag I og bilag II samt i artikel 6 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], eller

b) betingelserne i afgørelsen om udstedelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, herunder produktresuméet, og eventuelle betingelser, forpligtelser eller begrænsninger, der påvirker markedsføringstilladelsen, eller ændringer i etiketteringen eller indlægssedlen i forbindelse med ændringer i produktresuméet

55) »sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring«: enhver undersøgelse vedrørende et godkendt lægemiddel, som gennemføres med henblik på at identificere, karakterisere eller kvantificere en sikkerhedsrisiko, bekræfte lægemidlets sikkerhedsprofil eller måle effektiviteten af risikostyringsforanstaltninger

56) »lægemiddelovervågningssystem«: et system, som indehaveren af en markedsføringstilladelse og medlemsstaterne anvender til at varetage de opgaver og det ansvar, der er omhandlet i kapitel IX, og som tager sigte på at overvåge sikkerheden ved godkendte lægemidler og påvise ændringer i forholdet mellem fordele og risici

57) »masterfil for lægemiddelovervågningssystemet«: en detaljeret beskrivelse af det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender for et eller flere godkendte lægemidler

58) »risikostyringssystem«: en række lægemiddelovervågningsaktiviteter og indgreb, der har til formål at identificere, karakterisere, forebygge eller minimere risiciene ved et lægemiddel, herunder vurdering af aktiviteternes og indgrebenes effektivitet

59) »bivirkning«: en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel

60) »alvorlig bivirkning«: en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade

61) »uventet bivirkning«: en bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresuméet

62) »homøopatisk ~~lægemiddel~~***produkt***«: et lægemiddel tilberedt af homøopatiske stammer efter en homøopatisk fremstillingsmetode som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i de farmakopéer, der på nuværende tidspunkt har officiel status i medlemsstaterne **[Ændring 109]**

63) »traditionelt plantelægemiddel«: et plantelægemiddel, der opfylder betingelserne i artikel 134, stk. 1

64) »plantelægemiddel«: ethvert lægemiddel, der som aktive bestanddele udelukkende indeholder en eller flere droger eller en eller flere drogetilberedninger eller en sammensætning af en eller flere sådanne droger og en eller flere sådanne drogetilberedninger

65) »droger«: alle hovedsageligt hele, fragmenterede eller skårne planter, plantedele, alger, svampe eller laver, som foreligger i ubehandlet — normalt tørret eller eventuelt frisk — form; visse ekssudater, der ikke har været underkastet en særlig behandling, betragtes også som droger. En præcis definition af droger omfatter den anvendte plantedel og det botaniske navn ifølge det binomiale system (slægt, art, varietet og autor)

66) »drogetilberedninger«: tilberedninger, som er fremstillet ved at behandle droger ved ekstraktion, destillation, presning, fraktionering, rensning, opkoncentrering eller fermentering, herunder findelte eller pulveriserede droger, tinkturer, ekstrakter, æteriske olier, pressesafter og forarbejdede ekssudater

67) »tilsvarende traditionelt plantelægemiddel«: et traditionelt plantelægemiddel med de samme virksomme stoffer, uanset de anvendte hjælpestoffer, samme eller lignende formål, tilsvarende styrke og dosering og samme eller lignende administrationsvej som det traditionelle plantelægemiddel, ansøgningen vedrører

68) »engrosforhandling af lægemidler: enhver form for virksomhed, som består i at aftage, opbevare, levere eller eksportere lægemidler, med eller uden fortjeneste for øje, med undtagelse af udlevering af lægemidler til offentligheden. Denne virksomhed udøves sammen med fremstillere eller deres depositarer, importører, andre engrosforhandlere eller med apotekere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden i den pågældende medlemsstat

69) »formidling af lægemidler«: enhver form for virksomhed i tilknytning til salg eller køb af lægemidler, undtagen engrosforhandling, som ikke indbefatter fysisk håndtering, og som består i at forhandle uafhængigt og på vegne af en anden juridisk eller fysisk person

70) »forpligtelse til offentlig tjeneste«: forpligtelse til til stadighed at ~~garantere~~***sikre*** et tilstrækkeligt udvalg af lægemidler, som imødekommer behovene i et bestemt geografisk område, og til at sikre levering af de produkter, der anmodes om, med meget kort frist inden for hele det pågældende område. **[*Ændring 110*]**

2. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at ændre definitionerne i stk. 1, nr. 2)-6), nr. 8), nr. 14) ~~og nr. 16)-31~~***, nr. 16)-28*** ***og nr. 30***, på grundlag af den tekniske og videnskabelige udvikling og under hensyntagen til definitioner fastlagt på EU-plan og på internationalt plan, uden at anvendelsesområdet for definitionerne udvides. **[*Ændring 111*]**

Kapitel II

Krav til ansøgninger om nationale og centraliserede markedsføringstilladelser

Afdeling 1

Almindelige bestemmelser

Artikel 5

Markedsføringstilladelser

1. Et lægemiddel må først markedsføres i en medlemsstat, når den kompetente myndighed i denne medlemsstat har udstedt en markedsføringstilladelse i henhold til kapitel III (»national markedsføringstilladelse«), eller der er udstedt en markedsføringstilladelse i henhold til [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] (»centraliseret markedsføringstilladelse«).

2. Når der er udstedt en første markedsføringstilladelse, jf. stk. 1, skal enhver udvikling vedrørende det lægemiddel, der er omfattet af tilladelsen, som f.eks. yderligere terapeutiske indikationer, styrker, lægemiddelformer, administrationsveje eller pakningsstørrelser, samt enhver ændring af markedsføringstilladelsen, også gøres til genstand for en tilladelse i overensstemmelse med stk. 1 eller omfattes af den oprindelige markedsføringstilladelse. Alle disse markedsføringstilladelser anses for at høre ind under samme samlede markedsføringstilladelse, især med hensyn til ansøgninger om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 9-12, også hvad angår udløbet af den lovgivningsmæssige databeskyttelsesperiode for ansøgninger, for hvilke der henvises til et referencelægemiddel.

Artikel 6

Generelle krav til ansøgninger om markedsføringstilladelse

1. Ansøgninger om markedsføringstilladelse skal indgives elektronisk til den pågældende kompetente myndighed i et fælles format. Agenturet stiller et sådant format til rådighed efter høring af medlemsstaterne.

2. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde de oplysninger og dokumenter, der er angivet i bilag I, indgivet i overensstemmelse med bilag II.

2a. Der kan udstedes en markedsføringstilladelse til et lægemiddel på grundlag af en masterfil for det virksomme stof, en supplerende kvalitetsmasterfil eller en platformsteknologimasterfil, hvis en sådan fil findes og er nævnt i ansøgningen. **[*Ændring 112*]**

3. Dokumenter og oplysninger om resultaterne af de i bilag I omhandlede farmaceutiske og ikke-kliniske forsøg og kliniske undersøgelser skal ledsages af udførlige resuméer i overensstemmelse med artikel 7 samt underbyggende rådata.

4. Det i bilag I omhandlede risikostyringssystem skal stå i et rimeligt forhold til de identificerede risici og de potentielle risici ***for menneskers sundhed eller miljøet*** ved lægemidlet og behovet for sikkerhedsdata, efter at der er givet tilladelse til markedsføring. **[*Ændring 113*]**

5. Ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der ikke er godkendt i Unionen på tidspunktet for dette direktivs ikrafttræden, og for nye terapeutiske indikationer, herunder pædiatriske indikationer, nye lægemiddelformer, nye styrker og nye administrationsveje for godkendte lægemidler, som er omfattet af beskyttelse enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til [forordning (EF) nr. 469/2009 — Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt, når den er vedtaget] eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af det supplerende beskyttelsescertifikat, skal indeholde et af følgende:

a) resultaterne af alle de undersøgelser, der er gennemført, og detaljerede oplysninger om alle de data, der er indsamlet, i overensstemmelse med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan

b) en afgørelse fra agenturet om dispensation for et bestemt lægemiddel i henhold til artikel 75, stk. 1, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]

c) en afgørelse fra agenturet om gruppedispensation i henhold til artikel 75, stk. 2, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]

d) en afgørelse fra agenturet om udsættelse i henhold til artikel 81 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]

e) en afgørelse vedtaget af agenturet efter samråd med Kommissionen i henhold til artikel 83 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] om midlertidig fravigelse af nærværende stykkes litra a)-d) i tilfælde af en sundhedsmæssig krisesituation.

De dokumenter, der forelægges i henhold til litra a)-d), skal samlet dække alle undergrupper af den pædiatriske befolkningsgruppe.

Foreligger der ikke en pædiatrisk undersøgelsesplan i overensstemmelse med første afsnit, litra a), eller er der i den forbindelse ikke blevet foretaget en sammenlignende undersøgelse, skal der gives en begrundelse, og hvis det er relevant, skal der desuden tilvejebringes dokumentation fra langvarige undersøgelser efter markedsføring. **[Ændring 114]**

6. Bestemmelserne i stk. 5 finder ikke anvendelse på lægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 9, 11, 13 eller 125-141, eller lægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 10 eller 12, og som ikke er omfattet af beskyttelse enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til [forordning (EF) nr. 469/2009 — Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt, når den er vedtaget] eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af det supplerende beskyttelsescertifikat.

7. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal dokumentere, at princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse af dyreforsøg til videnskabelige formål er fulgt i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU for alle dyreforsøg, der er udført til støtte for ansøgningen.

Ansøgeren om markedsføringstilladelse må ikke udføre dyreforsøg, hvis der findes videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr. ***Hvis der ikke findes videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr, skal ansøgere, der anvender dyreforsøg, sikre, at princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse af dyreforsøg til videnskabelige formål er blevet anvendt i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU med hensyn til ethvert dyreforsøg, der gennemføres med henblik på at understøtte ansøgningen.*** **[Ændring 115]**

Artikel 7

Ekspertverifikation

1. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal sikre, at de i artikel 6, stk. 3, omhandlede udførlige resuméer er udarbejdet og underskrevet af eksperter med de fornødne tekniske eller faglige kvalifikationer, inden de forelægges for de kompetente myndigheder. Eksperternes tekniske eller faglige kvalifikationer skal fremgå af et kortfattet curriculum vitae.

2. De i stk. 1 omhandlede eksperter skal begrunde en eventuel anvendelse af den i artikel 13 omhandlede videnskabelige bibliografiske dokumentation i overensstemmelse med de i bilag II fastsatte krav.

Artikel 8

Lægemidler fremstillet uden for Unionen

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at:

a) medlemsstaternes kompetente myndigheder kontrollerer, at fremstillerne og de, der importerer lægemidler fra tredjelande, er i stand til at gennemføre fremstillingen i overensstemmelse med de i bilag I indeholdte angivelser eller foretage kontrol efter de metoder, der er beskrevet i materialet, der ledsager ansøgningen, jf. bilag I

b) medlemsstaternes kompetente myndigheder i begrundede tilfælde kan give fremstillerne og dem, der importerer lægemidler fra tredjelande, tilladelse til at lade visse dele af fremstillingen eller af den i litra a) omhandlede kontrol udføre af tredjemand; i så fald foretages medlemsstaternes kompetente myndigheders kontrol også i den udpegede virksomhed.

Afdeling 2

Særlige krav vedrørende forkortede ansøgninger om markedsføringstilladelse

Artikel 9

Ansøgninger vedrørende generiske lægemidler

1. Uanset artikel 6, stk. 2, er ansøgeren om markedsføringstilladelse for et generisk lægemiddel ikke forpligtet til at forelægge de kompetente myndigheder resultaterne af ikke-kliniske forsøg og kliniske undersøgelser, hvis det er godtgjort, at det generiske lægemiddel er ækvivalent med referencelægemidlet.

2. Med henblik på at godtgøre ækvivalens som omhandlet i stk. 1 skal ansøgeren forelægge de kompetente myndigheder ækvivalensundersøgelser eller en begrundelse for, at sådanne undersøgelser ikke er gennemført, og dokumentere, at det generiske lægemiddel opfylder de relevante kriterier i de relevante detaljerede retningslinjer.

3. Stk. 1 gælder ligeledes, hvis referencelægemidlet ikke har været godkendt i den medlemsstat, hvor ansøgningen for det generiske lægemiddel er indgivet. I så fald skal ansøgeren i ansøgningsformularen angive navnet på den medlemsstat, hvor referencelægemidlet er eller har været godkendt. Efter anmodning fra den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor ansøgningen er indgivet, skal den kompetente myndighed i den anden medlemsstat inden en måned videresende en bekræftelse af, at referencelægemidlet er eller har været godkendt, samt referenceproduktets fulde sammensætning og om nødvendigt anden relevant dokumentation.

Forskellige orale lægemiddelformer med øjeblikkelig frigivelse betragtes som samme lægemiddelform.

4. De forskellige salte, estere, ethere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et virksomt stof betragtes som samme virksomme stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed eller virkning. Er dette tilfældet, skal ansøgeren fremlægge yderligere oplysninger, som godtgør, at de forskellige salte, estere, ethere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et virksomt stof ikke afviger betydeligt i disse egenskaber.

5. Er der tale om en betydelig forskel i egenskaber, jf. stk. 4, skal ansøgeren i en ansøgning i henhold til artikel 10 fremlægge yderligere oplysninger for at bevise sikkerheden eller virkningen af de forskellige salte, estere, ethere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af det godkendte virksomme stof i referencelægemidlet.

Artikel 10

Ansøgninger vedrørende hybride lægemidler

For lægemidler, der ikke falder ind under definitionen af et generisk lægemiddel eller afviger fra referencelægemidlet med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer, skal resultaterne af de relevante ikke-kliniske forsøg eller kliniske undersøgelser fremlægges for de kompetente myndigheder, i det omfang det er nødvendigt for at etablere en videnskabelig forbindelse med de data, der er lagt til grund for markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet, og for at dokumentere det hybride lægemiddels sikkerheds- og virkningsprofil. ***Agenturet vedtager retningslinjer for passende forsøg og kliniske undersøgelser til tilladelser til markedsføring af hybride lægemidler.*** **[Ændring 116]**

Artikel 11

Ansøgninger vedrørende biosimilære lægemidler

For et biologisk lægemiddel, der svarer til et biologisk referencelægemiddel (»biosimilært lægemiddel«), skal resultaterne af passende sammenlignende test og undersøgelser forelægges for de kompetente myndigheder. De supplerende data, der skal forelægges, skal med hensyn til art og mængde opfylde de relevante kriterier i bilag II og de tilhørende detaljerede retningslinjer. Resultaterne af andre test og undersøgelser fra referencelægemidlets sagsmateriale skal ikke forelægges.

Artikel 12

Ansøgninger vedrørende biohybride lægemidler

For biosimilære lægemidler, der afviger fra det biologiske referencelægemiddel med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer (»biohybride lægemidler«), skal resultaterne af de relevante ikke-kliniske forsøg eller kliniske undersøgelser fremlægges for de kompetente myndigheder, i det omfang det er nødvendigt for at etablere en videnskabelig forbindelse med de data, der er lagt til grund for markedsføringstilladelsen for det biologiske referencelægemiddel, og for at dokumentere det biosimilære lægemiddels sikkerheds- eller virkningsprofil. ***Agenturet vedtager retningslinjer for passende forsøg og kliniske undersøgelser til tilladelser til markedsføring af biohybride lægemidler.*** **[Ændring 117]**

Artikel 13

Ansøgninger baseret på bibliografiske data

I tilfælde, hvor der ikke findes et godkendt eller tidligere godkendt referencelægemiddel for det virksomme stof i det pågældende lægemiddel, er ansøgeren, uanset artikel 6, stk. 2, ikke forpligtet til at fremlægge resultaterne af ikke-kliniske forsøg eller kliniske undersøgelser, hvis ansøgeren kan dokumentere, at de virksomme stoffer i lægemidlet har fundet almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område i mindst ti år inden for Unionen med samme terapeutiske formål og administrationsvej, og at de er effektive og tilstrækkeligt sikre i forhold til de i bilag II fastsatte betingelser. I så fald forelægges i stedet for forsøgsresultater relevante bibliografisk data i form af videnskabelig litteratur. ***Der skal gives en begrundelse for den pågældende litteraturs relevans for lægemidlet.*** **[Ændring 118]**

Artikel 14

Ansøgninger baseret på samtykke

Efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse kan indehaveren af markedsføringstilladelsen med en dataadgangstilladelse give sit samtykke til, at der henvises til enhver dokumentation omhandlet i artikel 6, stk. 2, med henblik på behandling af en senere ansøgning for et andet lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til virksomme stoffer og samme lægemiddelform.

Afdeling 3

Særlige krav vedrørende ansøgninger for visse kategorier af lægemidler

Artikel 15

Fast dosis-kombinationslægemidler, ~~platformsteknologier~~***platformsmarkedsføringstilladelse*** og multilægemiddelpakninger **[*Ændring 119*]**

1. Hvis det er berettiget af terapeutiske hensyn, kan der udstedes en markedsføringstilladelse for et fast dosis-kombinationslægemiddel.

2. Hvis det er berettiget af terapeutiske hensyn, kan der ~~under særlige omstændigheder~~ udstedes en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der består af en fast bestanddel samt en variabel bestanddel, der er defineret på forhånd med det formål, hvis det er relevant, at målrette virkningen mod forskellige varianter af en infektiøs agens eller om nødvendigt skræddersy lægemidlet til en bestemt patients eller patientgruppes karakteristika (»~~platformsteknologi~~***platformsmarkedsføringstilladelse***«). **[*Ændring 120*]**

En ansøger, der har til hensigt at indgive en ansøgning om markedsføringstilladelse for et sådant lægemiddel, skal på forhånd indhente tilladelse fra den pågældende kompetente myndighed til at angive en sådan ansøgning.

3. Hvis det er begrundet af hensyn til folkesundheden, og de virksomme stoffer ikke kan kombineres i et fast dosis-kombinationslægemiddel, kan der under særlige omstændigheder udstedes en markedsføringstilladelse for en multilægemiddelpakning.

En ansøger, der har til hensigt at indgive en ansøgning om markedsføringstilladelse for et sådant lægemiddel, skal på forhånd indhente tilladelse fra den pågældende kompetente myndighed til at indgive en sådan ansøgning.

Artikel 16

Radioaktive lægemidler

1. Der kræves markedsføringstilladelse for radionukleid-generatorer, kit ***til tilberedning af radioaktive lægemidler (»kit«)*** og radionukleid-prækursorer, medmindre disse anvendes som udgangsmateriale, virksomt stof eller mellemprodukt til radioaktive lægemidler, der er omfattet af en markedsføringstilladelse udstedt i henhold til artikel 5, stk. 1. **[*Ændring 121*]**

2. En markedsføringstilladelse er ikke påkrævet for radioaktive lægemidler, der er tilberedt på anvendelsestidspunktet af en person eller et institut, der i overensstemmelse med national lovgivning er autoriseret til at anvende sådanne radioaktive lægemidler i et godkendt sygehus el. lign., og som udelukkende anvender tilladte radionukleid-generatorer, kit eller radionukleid-prækursorer i overensstemmelse med fremstillerens instruktioner.

Artikel 17

Antimikrobielle lægemidler

1. En ansøgning om markedsføringstilladelse, der vedrører et antimikrobielt lægemiddel, skal, ud over de i artikel 6 omhandlede oplysninger, indeholde følgende:

a) en plan for antimikrobiel forvaltning ***og adgang*** som omhandlet i bilag I **[*Ændring 122*]**

b) en beskrivelse af de særlige oplysningskrav, der er nævnt i artikel 69 og opført i bilag I.

1a. Medlemsstatens kompetente myndighed offentliggør efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse de dokumenter, der er omhandlet i stk. 1. **[*Ændring 123*]**

2. Den kompetente myndighed ~~kan pålægge~~***gennemgår de oplysninger, der er indgivet i overensstemmelse med artikel 1, stk. 1, litra b). Den kompetente myndighed pålægger*** indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligtelser, hvis den finder de risikobegrænsende foranstaltninger i planen for antimikrobiel forvaltning ***og adgang*** utilfredsstillende. **[*Ændring 124*]**

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ***så vidt muligt sikre, at det antimikrobielle lægemiddel kan udleveres pr. enhed i et tal svarende til de mængder, der svarer til varigheden af behandlingen. Hvis et antimikrobielt lægemiddel ikke kan udleveres pr. enhed, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen*** sikre, at pakningsstørrelsen for det antimikrobielle lægemiddel er i overensstemmelse med sædvanlig dosering og behandlingsvarighed. **[Ændring 125]**

Artikel 18

Integrerede kombinationer af lægemidler og medicinsk udstyr

1. For integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr skal ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der godtgør, at anvendelsen af den integrerede kombination af lægemidlet og det medicinske udstyr er sikker og effektiv.

Som led i vurderingen, i overensstemmelse med artikel 29, af den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr vurderer de kompetente myndigheder forholdet mellem fordele og risici ved den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr under hensyntagen til hensigtsmæssigheden af anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr***, navnlig for pædiatriske patienter, hvis det er relevant, herunder aspekter som opbevaring, samling, renlighed og den teknik, der kræves til påføring eller indtagelse***. **[Ændring 126]**

2. De relevante generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til forordning (EU) 2017/745 finder anvendelse for så vidt angår sikkerheden og ydeevnen for den del af den pågældende integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr, der udgøres af det medicinske udstyr.

3. Ansøgningen om markedsføringstilladelse for en integreret kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr skal indeholde dokumentation for, at den del, der udgøres af det medicinske udstyr, opfylder de generelle krav til sikkerhed og ydeevne som omhandlet i stk. 2, jf. bilag II, herunder, hvis det er relevant, overensstemmelsesvurderingsrapporten fra et bemyndiget organ.

4. I deres vurdering af den pågældende integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr anerkender de kompetente myndigheder resultaterne af vurderingen af, om den del af den pågældende integrerede kombination, der udgøres af det medicinske udstyr, opfylder de generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til forordning (EU) 2017/745, herunder, hvis det er relevant, resultaterne af et bemyndiget organs vurdering.

5. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal efter anmodning fra den kompetente myndighed fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr, der måtte være relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr som omhandlet i stk. 1.

Artikel 19

Lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr

1. For lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr, skal ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der godtgør, at anvendelsen af lægemidlet, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr, er sikker og effektiv.

Som led i vurderingen, i overensstemmelse med artikel 29, af det i første afsnit omhandlede lægemiddel vurderer de kompetente myndigheder forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet under hensyntagen til anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr.

2. For lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr, skal det medicinske udstyr opfylde kravene i forordning (EU) 2017/745.

3. Ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr, skal indeholde dokumentation for, at det medicinske udstyr opfylder de generelle krav til sikkerhed og ydeevne som omhandlet i stk. 2, jf. bilag II, herunder, hvis det er relevant, overensstemmelsesvurderingsrapporten fra et bemyndiget organ.

4. I sin vurdering af det i stk. 1 omhandlede lægemiddel anerkender den kompetente myndighed resultaterne af vurderingen af, om det pågældende medicinske udstyr opfylder de generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til forordning (EU) 2017/745, herunder, hvis det er relevant, resultaterne af et bemyndiget organs vurdering.

5. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal efter anmodning fra den kompetente myndighed fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr, der måtte være relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved det i stk. 1 omhandlede lægemiddel under hensyntagen til anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr.

6. Et lægemiddel, hvis virkning ikke blot supplerer den virkning, det medicinske udstyr har, skal opfylde kravene i dette direktiv og i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr, uden at dette berører de specifikke krav i forordning (EU) 2017/745.

I så fald skal ansøgeren om markedsføringstilladelse efter anmodning fra de kompetente myndigheder fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med lægemidlet, der måtte være relevante for overvågningen af lægemidlet, efter at der er givet tilladelse til markedsføring, uden at dette berører de specifikke krav i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

Artikel 20

Kombinationer af lægemidler og andre produkter end medicinsk udstyr

1. For kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr skal ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der godtgør, at anvendelsen af kombinationen af lægemidlet og det andet produkt er sikker og effektiv.

Som led i vurderingen, i overensstemmelse med artikel 29, af kombinationen af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr vurderer den kompetente myndighed forholdet mellem fordele og risici ved den pågældende kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr under hensyntagen til anvendelsen af lægemidlet sammen med det andet produkt.

2. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal efter anmodning fra den kompetente myndighed fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende produktet, der ikke er medicinsk udstyr, som måtte være relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved den pågældende kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr, under hensyntagen til hensigtsmæssigheden af anvendelsen af lægemidlet sammen med det i stk. 1 omhandlede produkt.

Afdeling 4

Særlige krav til ansøgninger

Artikel 21

Risikostyringsplan

En ansøger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel som omhandlet i artikel 9 og 11 er ikke forpligtet til at fremlægge en risikostyringsplan og en sammenfatning heraf, forudsat at der ikke er fastsat supplerende risikominimeringsforanstaltninger for referencelægemidlet, og forudsat at markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet ikke er blevet trukket tilbage inden indgivelsen af ansøgningen.

Artikel 22

Miljørisikovurdering og andre miljøoplysninger

1. Ved udarbejdelsen af den miljørisikovurdering (»MRV«), der skal forelægges i henhold til artikel 6, stk. 2, skal ansøgeren tage hensyn til de videnskabelige retningslinjer for miljørisikovurdering af humanmedicinske lægemidler, jf. stk. ~~6~~**5**, eller ***behørigt*** begrunde eventuelle afvigelser fra de videnskabelige retningslinjer over for agenturet eller i givet fald over for den pågældende medlemsstats kompetente myndighed, idet dette skal gøres rettidigt. Ansøgeren skal tage hensyn til eventuelle allerede eksisterende MRV'er udarbejdet i henhold til anden EU-lovgivning. **[Ændring 127]**

2. Det skal af MRV'en fremgå, om lægemidlet eller en eller flere af dets ingredienser eller andre bestanddele er et af følgende stoffer i henhold til kriterierne i bilag I til forordning (EF) nr. 1272/2008:

a) persistente, bioakkumulerende og toksiske (PBT)

b) meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB)

c) persistente, mobile og toksiske (PMT) eller meget persistente og meget mobile (vPvM)

eller er hormonforstyrrende.

3. Ansøgeren skal også lade MRV'en omfatte risikobegrænsende foranstaltninger med det formål at undgå eller, hvor dette ikke er muligt, begrænse emissioner til luft, vand og jord af forurenende stoffer opført i direktiv 2000/60/EF, 2006/118/EF, 2008/105/EF og 2010/75/EU ***under fremstilling, anvendelse og bortskaffelse af lægemidlet***. Ansøgeren skal fremlægge en detaljeret redegørelse for, hvorfor de foreslåede afbødningsforanstaltninger er hensigtsmæssige og tilstrækkelige til at imødegå de identificerede risici for miljøet. ***Hvis det er nødvendigt, skal ansøgeren også fremlægge oplysninger om tilgængelige teknikker og om de teknikker, der vil blive anvendt til at reducere udledninger og emissioner af lægemidlet, navnlig udledninger og emissioner der forekommer i spildevand fra fremstillingen, før spildevandet forlader fremstillingsstedet.*** **[Ændring 128]**

4. MRV'en for et antimikrobielt lægemiddel skal omfatte en vurdering af risikoen for selektion af antimikrobiel resistens i miljøet forårsaget af fremstillingsforsyningskæden som helhed i og uden for Unionen samt af brugen og bortskaffelsen***, herunder sundhedspersoners og patienters brug og bortskaffelse,*** af det antimikrobielle lægemiddel, idet der, hvor relevant, skal tages hensyn til eksisterende internationale standarder, hvorved der er fastsat specifikke beregnede nuleffekt-koncentrationer (Predicted No-Effect Concentrations (PNEC'er)) for antibiotika. **[Ændring 129]**

4a. Senest den... [12 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] udsteder Kommissionen efter at have hørt agenturet, EEA og ECDC retningslinjer for gennemførelse af MRV'en for andre antimikrobielle lægemidler end antibiotika. **[Ændring 130]**

5. Agenturet udarbejder videnskabelige retningslinjer, jf. artikel 138 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], med henblik på at præcisere de tekniske detaljer vedrørende MRV-kravene for humanmedicinske lægemidler. Agenturet hører som relevant Det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA), Den Europæiske Fødevaresikkerhedsautoritet (EFSA)***, EEA, ECDC og andre relevante interessenter, herunder drikkevands- og spildevandsoperatører,*** ~~og Det Europæiske Miljøagentur (EEA)~~ om udarbejdelsen af disse videnskabelige retningslinjer. **[Ændring 131]**

6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal uden unødigt ophold ajourføre MRV'en med nye oplysninger til de relevante kompetente myndigheder, jf. artikel 90, stk. 2, hvis nye oplysninger vedrørende vurderingskriterierne som omhandlet i artikel 29 bliver tilgængelige, som kunne resultere i en ændring af konklusionerne i MRV'en. Ajourføringen skal omfatte alle relevante oplysninger fra miljøovervågning, herunder overvågning i henhold til direktiv 2000/60/EF, og fra økotoksicitetstest og nye eller ajourførte risikovurderinger i henhold til anden EU-lovgivning, jf. stk. 1, samt data om miljømæssig eksponering.

Den kompetente myndighed anmoder, hvis der er tale om en MRV gennemført før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden], indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ajourføre MRV'en, ***så den kommer til at omfatte de risikobegrænsende foranstaltninger som omhandlet i stk. 3. Den kompetente myndighed anmoder også indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ajourføre MRV'en,*** hvis der er konstateret manglende oplysninger om potentielt miljøskadelige lægemidler. **[Ændring 132]**

7. For lægemidler som omhandlet i artikel 9-12 kan ansøgeren ved udarbejdelsen af MRV'en henvise til MRV-undersøgelser, der er gennemført for referencelægemidlet***, og skal tilvejebringe eventuelle andre data og de videnskabelige retningslinjer som omhandlet i denne artikels stk. 1.*** **[Ændring 133]**

7a. Agenturet eller, hvis det er relevant, medlemsstatens kompetente myndighed, gør resultaterne af MRV'en, herunder de data, indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, offentligt tilgængelige. **[Ændring 134]**

7b. Når den kompetente myndighed offentliggør oplysningerne om MRV'en, herunder planen for antimikrobiel forvaltning og adgang, jf. artikel 17, sletter den eventuelle oplysninger af kommercielt fortrolig karakter. **[Ændring 135]**

Artikel 23

MRV'er for lægemidler, der er godkendt før den 30. oktober 2005

1. Senest den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = ~~30~~***24*** måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] udarbejder agenturet efter høring af medlemsstaternes kompetente myndigheder***, ECDC***, Det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA), Den Europæiske Fødevaresikkerhedsautoritet (EFSA) og Det Europæiske Miljøagentur (EEA) et program for den MRV, der skal fremlægges, jf. artikel 22, for lægemidler godkendt før den 30. oktober 2005, som ikke har været genstand for en MRV, og som agenturet har identificeret som værende potentielt miljøskadelige, jf. stk. 2. **[Ændring 136]**

Agenturet gør dette program offentligt tilgængeligt.

2. Agenturet fastsætter de videnskabelige kriterier for identifikation af lægemidler som værende potentielt miljøskadelige og for prioriteringen af deres MRV ved hjælp af en risikobaseret tilgang. Med henblik herpå ~~kan~~***hører*** agenturet ***relevante interessenter, herunder de aktører, der håndterer restaffald fra lægemidler og produktion heraf i miljøet, og kan*** anmode indehavere af markedsføringstilladelser om at fremlægge relevante data eller oplysninger. **[Ændring 137]**

3. Indehavere af markedsføringstilladelser for lægemidler, der er identificeret i det i stk. 1 omhandlede program, skal forelægge agenturet MRV'en. Agenturet gør resultaterne af MRV'en, herunder de data ***og et resumé af MRV-undersøgelserne og deres resultater***, ***som*** indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, offentligt tilgængelige. **[Ændring 138]**

4. Hvis der i det i stk. 1 omhandlede program er identificeret mere end ét lægemiddel, der indeholder det samme virksomme stof, og som formodes at udgøre de samme risici for miljøet, tilskynder medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet de pågældende indehavere af markedsføringstilladelser til at gennemføre fælles undersøgelser til MRV'en med henblik på at minimere unødvendig overlapning af data og anvendelse af dyr.

Artikel 24

MRV-monografisystem for MRV-data om virksomme stoffer

1. Agenturet opretter i samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder et system baseret på virksomme stoffer til gennemgang af MRV-data (»MRV-monografier«) for godkendte lægemidler ***og offentliggør relevante oplysninger om systemet***. En MRV-monografi skal indeholde et fuldstændigt sæt data om fysisk-kemiske egenskaber, skæbne i miljøet og effekt baseret på en kompetent myndigheds vurdering. **[Ændring 139]**

2. Oprettelsen af MRV-monografisystemet baseres på en risikobaseret prioritering af virksomme stoffer ***og datakrav***. **[Ændring 140]**

3. I forbindelse med udarbejdelsen af den i stk. 1 omhandlede MRV-monografi kan agenturet anmode om oplysninger, undersøgelser og data fra medlemsstaternes kompetente myndigheder og fra indehavere af markedsføringstilladelser.

4. Agenturet gennemfører i samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder et »proof of concept«-pilotprojekt vedrørende MRV-monografier, som skal være færdiggjort senest ~~tre år~~***30 måneder*** efter dette direktivs ikrafttræden***, samtidig med at der tages hensyn til resultaterne af relevante EU-initiativer med hensyn til dyreforsøg***. **[Ændring 141]**

5. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 og på grundlag af resultaterne af et »proof of concept«-pilotprojekt som omhandlet i stk. 4 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere følgende:

a) MRV-monografiers indhold og format

b) procedurerne for vedtagelse og ajourføring af MRV-monografierne

c) procedurerne for fremlæggelse af oplysninger, undersøgelser og data som omhandlet i stk. 3

d) de risikobaserede prioriteringskriterier for udvælgelse og prioritering som omhandlet i stk. 2

e) brugen af MRV-monografier i forbindelse med indgivelse af nye ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til støtte for deres MRV.

Artikel 25

Certifikat for masterfilen for det virksomme stof

1. Ansøgere om markedsføringstilladelse kan i stedet for at fremlægge de relevante data om et kemisk virksomt stof i et lægemiddel, der kræves i henhold til bilag II, basere sig på en masterfil for det virksomme stof, et certifikat for masterfilen for det virksomme stof udstedt af agenturet i henhold til denne artikel (»certifikat for masterfilen for det virksomme stof«) eller et certifikat, der bekræfter, at det pågældende virksomme stofs kvalitet kontrolleres på passende vis ved hjælp af den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

Ansøgere om markedsføringstilladelse kan kun basere sig på en masterfil for det virksomme stof, hvis der ikke findes noget certifikat for den samme masterfil for det virksomme stof.

2. Agenturet kan udstede et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, såfremt de relevante data om det pågældende virksomme stof ikke allerede er omfattet af en monografi fra Den Europæiske Farmakopé eller af et certifikat for masterfilen for det virksomme stof.

Ansøgninger om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof skal indgives til agenturet. Ansøgeren om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof skal dokumentere, at det pågældende virksomme stof ikke allerede er omfattet af en monografi fra Den Europæiske Farmakopé eller et certifikat for masterfilen for det virksomme stof. Agenturet behandler ansøgningen og udsteder i tilfælde af et positivt udfald certifikatet, som er gyldigt i hele Unionen. For så vidt angår centraliserede markedsføringstilladelser kan ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof indgives som en del af ansøgningen om markedsføringstilladelse for det tilsvarende lægemiddel.

Agenturet opretter et arkiv over masterfiler for virksomme stoffer samt vurderingsrapporterne og certifikaterne herfor og sikrer, at personoplysninger beskyttes. Agenturet sikrer, at medlemsstaternes kompetente myndigheder har adgang til dette arkiv.

3. Masterfilen for det virksomme stof og certifikatet for masterfilen for det virksomme stof skal indeholde alle de oplysninger om det virksomme stof, der kræves i henhold til bilag II.

4. Indehaveren af certifikatet for masterfilen for det virksomme stof skal være fremstilleren af det virksomme stof.

5. Indehaveren af certifikatet for masterfilen for det virksomme stof skal holde masterfilen for det virksomme stof ajour med den videnskabelige og teknologiske udvikling og indføre de ændringer, der måtte være nødvendige for at sikre, at det virksomme stof fremstilles og kontrolleres i overensstemmelse med almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

6. Efter anmodning fra agenturet skal fremstilleren af det stof, for hvilket der er indgivet en ansøgning om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, eller indehaveren af certifikatet for masterfilen for det virksomme stof underkastes inspektion med det formål at efterprøve oplysningerne i ansøgningen eller masterfilen for det virksomme stof eller deres overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, jf. artikel 160.

Hvis fremstilleren af et virksomt stof nægter at lade sig underkaste en sådan inspektion, kan agenturet suspendere eller helt indstille behandlingen af ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof.

7. Hvis indehaveren af certifikatet for masterfilen for det virksomme stof ikke opfylder forpligtelserne i stk. 5 og 6, kan agenturet suspendere certifikatet eller trække det tilbage, og medlemsstaternes kompetente myndigheder kan suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, der er baseret på det pågældende certifikat, eller træffe foranstaltninger til at forbyde udlevering af det lægemiddel, der er baseret på dette certifikat.

8. Indehaveren af den markedsføringstilladelse, der er udstedt for lægemidlet på grundlag af et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, forbliver ansvarlig for og kan drages til ansvar for det pågældende lægemiddel.

9. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere:

a) reglerne vedrørende indholdet og formatet af ansøgninger om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof

b) reglerne for behandling af en ansøgning om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof og for udstedelse af certifikatet

c) reglerne for tilgængeliggørelse for offentligheden af certifikater for masterfiler for virksomme stoffer

d) reglerne for indførelse af ændringer i masterfilen for det virksomme stof og certifikatet for masterfilen for det virksomme stof

e) reglerne om medlemsstaternes kompetente myndigheders adgang til masterfilen for det virksomme stof og evalueringsrapporten herom

f) reglerne om adgang for ansøgere om markedsføringstilladelse og indehavere af markedsføringstilladelser, der baserer sig på et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, til masterfilen for det virksomme stof og til evalueringsrapporten.

Artikel 26

Supplerende kvalitetsmasterfiler

1. Ansøgere om markedsføringstilladelse kan i stedet for at fremlægge de relevante data om et andet virksomt stof end et kemisk virksomt stof eller om andre stoffer, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, jf. kravene i bilag II, basere sig på en supplerende kvalitetsmasterfil, et certifikat for en supplerende kvalitetsmasterfil udstedt af agenturet i overensstemmelse med denne artikel (»supplerende kvalitetsmasterfil-certifikat«) eller et certifikat, der bekræfter, at kvaliteten af det pågældende stof er verificeret tilstrækkeligt med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

Ansøgere om markedsføringstilladelse kan kun basere sig på et supplerende kvalitetsmasterfil-certifikat, hvis der ikke findes noget certifikat for den samme supplerende kvalitetsmasterfil.

2. Artikel 25, stk. 1-5, stk. 7 og stk. 8, finder også tilsvarende anvendelse på udstedelse af certifikat for en supplerende kvalitetsmasterfil.

3. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på supplere dette direktiv ved at præcisere:

a) reglerne vedrørende indholdet og formatet af ansøgninger om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof

b) supplerende kvalitetsmasterfiler, for hvilke der kan anvendes et certifikat til at give specifikke oplysninger om kvaliteten af et stof, ***en tilberedning eller andet materiale,*** der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel***, herunder celleterapi og genterapi*** **[Ændring 142]**

c) reglerne for behandling af ansøgninger om tilgængeliggørelse for offentligheden af supplerende kvalitetsmasterfil-certifikater

d) reglerne for indførelse af ændringer i den supplerende kvalitetsmasterfil og certifikatet herfor

e) reglerne om medlemsstatens kompetente myndigheders adgang til den supplerende kvalitetsmasterfil og evalueringsrapporten herom

f) reglerne om adgang for ansøgere om markedsføringstilladelse og indehavere af markedsføringstilladelser, der baserer sig på et supplerende kvalitetsmasterfil-certifikat, til den supplerende kvalitetsmasterfil og til evalueringsrapporten.

4. Efter anmodning fra agenturet skal fremstilleren af et stof, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, for hvilket der er indgivet en ansøgning om et supplerende kvalitetsmasterfil-certifikat, eller indehaveren af supplerende kvalitetsmasterfil-certifikatet underkastes inspektion med det formål at efterprøve oplysningerne i ansøgningen eller kvalitetsmasterfilen.

Hvis fremstilleren af det pågældende stof nægter at lade sig underkaste en sådan inspektion, kan agenturet suspendere eller helt indstille behandlingen af ansøgningen om supplerende kvalitetsmasterfil-certifikatet.

Artikel 26a

Supplerende platformsteknologimasterfiler

1. Ansøgere om markedsføringstilladelser kan i stedet for at fremsende de relevante data vedrørende en platformsteknologi basere sig på en supplerende platformsteknologimasterfil eller et certifikat for en supplerende platformsteknologimasterfil udstedt af agenturet i overensstemmelse med denne artikel (»certifikat for en supplerende platformsteknologimasterfil«).

2. Artikel 25, stk. 1-5, stk. 7 og stk. 8, finder også tilsvarende anvendelse på udstedelse af certifikater for en supplerende platformsteknologimasterfil.

3. For på tilfredsstillende vis at beskrive platformsteknologimasterfilen skal der forelægges oplysninger som fastsat i de videnskabelige retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

4. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere:

a) reglerne vedrørende indholdet og formatet af ansøgningen om et certifikat for den supplerende platformsteknologimasterfil

b) den supplerende platformsteknologimasterfil, for hvilken der kan anvendes et certifikat til at give specifikke oplysninger om den platformsteknologi, på grundlag af hvilken et stof, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, er fremstillet

c) reglerne for behandling af ansøgninger om offentliggørelse af certifikater for den supplerende platformsteknologimasterfil

d) reglerne for indførelse af ændringer i den supplerende platformsteknologimasterfil og certifikatet herfor

e) reglerne for medlemsstatens kompetente myndigheders adgang til den supplerende platformsteknologimasterfil og evalueringsrapporten herom

f) reglerne for adgang for ansøgere om markedsføringstilladelse og indehavere af markedsføringstilladelser, der baserer sig på et certifikat for den supplerende platformsteknologimasterfil og for evalueringsrapporten.

5. Agenturet udvikler og offentliggør videnskabelige retningslinjer om kravene til en supplerende platformsteknologimasterfil.

6. Hvis agenturet anmoder herom, skal fremstilleren af et stof, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, for hvilket der er indgivet en ansøgning om et certifikat for en supplerende platformsteknologimasterfil, eller indehaveren af certifikatet for den supplerende platformsteknologimasterfil underkastes inspektion med det formål at efterprøve oplysningerne i ansøgningen eller masterfilen.

***Hvis indehaveren af den supplerende platformsteknologimasterfil nægter at lade sig underkaste en sådan inspektion, kan agenturet suspendere eller helt indstille behandlingen af ansøgningen om et certifikat for den supplerende masterfil for platformsteknologi.* [Ændring 143]**

Artikel 27

Hjælpestoffer

1. Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om de i et lægemiddel anvendte hjælpestoffer i overensstemmelse med kravene i bilag II.

Hjælpestofferne skal undersøges af de kompetente myndigheder som en del af lægemidlet.

2. Der må i lægemidler kun anvendes farvestoffer, der er opført på en af følgende lister:

a) EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer i tabel 1 i del B i bilag II til forordning (EF) nr. 1333/2008, idet de skal opfylde renhedskriterierne og specifikationerne i Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012

b) den af Kommissionen opstillede liste, jf. stk. 3.

3. Kommissionen kan opstille en liste over andre farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, end dem, der er opført på EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer.

Kommissionen vedtager, som relevant på grundlag af en udtalelse fra agenturet, en afgørelse om, hvorvidt et farvestof skal tilføjes på den i første afsnit omhandlede liste over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler.

Et farvestof kan kun tilføjes på listen over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, hvis det er udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer.

Hvis det er relevant, skal listen over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, indeholde renhedskriterier, specifikationer eller begrænsninger for de farvestoffer, der er opført på denne liste.

Listen over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, opstilles ved hjælp af gennemførelsesretsakter. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2.

4. Hvis et farvestof, der anvendes i et lægemiddel, er udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer på grundlag af en videnskabelig udtalelse fra Den Europæiske Fødevaresikkerhedsautoritet (EFSA), afgiver agenturet efter anmodning fra Kommissionen eller på eget initiativ uden unødigt ophold en videnskabelig udtalelse om anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler under hensyntagen til EFSA's udtalelse ~~som relevant~~. Agenturets udtalelse vedtages af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler. **[*Ændring* 144]**

Agenturet sender uden unødigt ophold Kommissionen sin videnskabelige udtalelse om anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler sammen med en rapport om vurderingen.

Kommissionen træffer på grundlag af agenturets udtalelse og uden unødigt ophold afgørelse om, hvorvidt det pågældende farvestof må anvendes i lægemidler, og opfører det i givet fald på den i stk. 3 omhandlede liste over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler.

5. Er et farvestof udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer af årsager, der ikke nødvendiggør en udtalelse fra EFSA, træffer Kommissionen afgørelse vedrørende anvendelse af det pågældende farvestof i lægemidler og opfører det i givet fald på den i stk. 3 omhandlede liste over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler. Kommissionen ~~kan~~***anmoder*** i sådanne tilfælde ~~anmode~~ agenturet om en udtalelse. **[*Ændring* 145]**

6. Et farvestof, som er udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer, kan fortsat anvendes som farvestof i lægemidler, indtil Kommissionen træffer afgørelse om, hvorvidt det pågældende farvestof skal opføres på listen over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, jf. stk. 3.

7. Stk. 2-6 finder også anvendelse på farvestoffer, der anvendes i veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 ([47]).

Afdeling 5

Tilpassede krav til ansøgninger

Artikel 28

Tilpassede rammer grundet de karakteristika eller metoder, der kendetegner lægemidlet

1. Lægemidler, der er opført i bilag VII, er underlagt særlige videnskabelige eller lovmæssige krav grundet de karakteristika eller metoder, der kendetegner lægemidlet, når:

a) det på grund af videnskabelige eller lovgivningsmæssige udfordringer grundet de karakteristika eller metoder, der kendetegner lægemidlet, ikke er muligt at foretage en tilfredsstillende vurdering af lægemidlet eller kategorien af lægemidler i overensstemmelse med de gældende krav, og

b) de pågældende karakteristika eller metoder indvirker positivt på lægemidlets eller lægemiddelkategoriens kvalitet, sikkerhed og virkning eller i væsentlig grad bidrager til adgang for eller behandling af patienter.

2. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 vedrørende ændring af bilag VII for at tilpasse det til den videnskabelige og tekniske udvikling.

3. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv ved at fastsætte:

a) nærmere regler for udstedelse af markedsføringstilladelse og overvågning for de i stk. 1 omhandlede lægemidler

b) den tekniske dokumentation, der skal fremlægges af ansøgere om markedsføringstilladelse for lægemidler som omhandlet i stk. 1.

([47]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF.

4. De i stk. 3, litra a), omhandlede nærmere regler skal stå i et rimeligt forhold til den relevante risiko og indvirkning. De kan indebære tilpasning af, skærpelse af, dispensation fra eller udsættelse af krav. Enhver dispensation eller udsættelse skal begrænses til det strengt nødvendige, stå i et rimeligt forhold til målet og være behørigt begrundet i de karakteristika eller metoder, der kendetegner lægemidlet, og skal regelmæssigt tages op til revision og vurderes. Ud over de i stk. 3, litra a), omhandlede nærmere regler gælder alle dette direktivs øvrige regler.

5. Indtil der er vedtaget nærmere regler for bestemte lægemidler som opført i bilag VII, jf. stk. 3, kan der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i overensstemmelse med artikel 6, stk. 2.

6. Når Kommissionen vedtager delegerede retsakter som omhandlet i denne artikel, tager den hensyn til alle tilgængelige oplysninger fra en reguleringsmæssig sandkasse etableret i henhold til artikel 115 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

6a. Kommissionen forelægger Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om anvendelsen af tilpassede rammer. Den første rapport forelægges fem år efter den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] og derefter hvert femte år. **[Ændring 146]**

Kapitel III

Procedurer for nationale markedsføringstilladelser

Afdeling 1

Almindelige bestemmelser

Artikel 29

Behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse

1. Ved behandling af en i henhold til artikel 6 og artikel 9-14 indgiven ansøgning gælder det, at medlemsstatens kompetente myndighed:

a) skal kontrollere, om de oplysninger og dokumenter, der er fremlagt til støtte for ansøgningen, er i overensstemmelse med artikel 6 og artikel 9-14 (»validering«), og undersøge, om betingelserne for udstedelse af en markedsføringstilladelse, jf. artikel 43-45, er opfyldt

b) har mulighed for at lade lægemidlet, dets udgangsmaterialer eller bestanddele og som fornødent dets mellemprodukter eller andre indholdsstoffer kontrollere af et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål, og sikre sig, at de af fremstilleren af lægemidlet benyttede og i det skriftlige materiale beskrevne kontrolmetoder, jf. bilag I, er tilfredsstillende

c) i påkommende tilfælde kan kræve, at ansøgeren supplerer materialet med yderligere oplysninger om de i artikel 6 og artikel 9-14 nævnte elementer

d) kan overveje og træffe afgørelse vedrørende yderligere foreliggende dokumentation, uafhængigt af de data, ansøgeren om markedsføringstilladelse har fremlagt.

2. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed benytter sig af den i første afsnit, litra c), omhandlede mulighed, suspenderes de i artikel 30 angivne frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er blevet givet, eller indtil ansøgeren har haft mulighed for at afgive mundtlige eller skriftlige forklaringer.

3. Finder medlemsstatens kompetente myndighed, at ansøgningen om markedsføringstilladelse er ufuldstændig eller er behæftet med kritiske mangler, som vil kunne umuliggøre vurderingen af lægemidlet, underretter den ansøgeren herom og fastsætter en frist for fremlæggelse af de manglende oplysninger og den manglende dokumentation. Fremlægger ansøgeren ikke de/den manglende oplysninger og dokumentation inden for den fastsatte frist, anses ansøgningen ***automatisk*** for at være trukket tilbage. **[Ændring 147]**

4. I tilfælde, hvor medlemsstatens kompetente myndighed i forbindelse med behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse finder, at de fremlagte data ikke er af tilstrækkelig kvalitet eller modenhed til, at behandlingen af ansøgningen kan færdiggøres, kan behandlingen bringes til afslutning inden for 90 dage efter valideringen af ansøgningen.

Medlemsstatens kompetente myndighed sammenfatter manglerne skriftligt. På dette grundlag underretter medlemsstatens kompetente myndighed ansøgeren herom og fastsætter en ***rimelig*** frist for afhjælpning af manglerne. Ansøgningen suspenderes, indtil ansøgeren har afhjulpet manglerne. Afhjælper ansøgeren ikke manglerne inden for den frist, der er fastsat af medlemsstatens kompetente myndighed, anses ansøgningen ***automatisk*** for at være trukket tilbage. **[Ændring 148]**

4a. Når den kompetente myndighed offentliggør oplysningerne om MRV'en samt planen for antimikrobiel forvaltning og adgang, jf. artikel 17, sletter den eventuelle oplysninger af kommercielt fortrolig karakter. **[Ændring 149]**

Artikel 30

Varigheden af behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at sagsbehandlingen vedrørende udstedelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel afsluttes inden for højst 180 dage efter indgivelsen af en gyldig ansøgning, regnet fra datoen for validering af ansøgningen om markedsføringstilladelse.

Artikel 31

Typer nationale markedsføringstilladelsesprocedurer

Nationale markedsføringstilladelser kan udstedes efter procedurerne i artikel 32 (»den rent nationale markedsføringstilladelsesprocedure«), artikel 33 og 34 (»den decentrale procedure for nationale markedsføringstilladelser«) eller artikel 35 og 36 (»proceduren for gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser«).

Afdeling 2

Markedsføringstilladelser, der er gyldige i en enkelt medlemsstat

Artikel 32

Rent national markedsføringstilladelsesprocedure

1. En ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 6, stk. 2, efter den rent nationale markedsføringstilladelsesprocedure skal indgives til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor der gøres brug af markedsføringstilladelsen.

2. Den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat behandler ansøgningen i overensstemmelse med artikel 29 og 30 og udsteder en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 43-45 og gældende nationale bestemmelser.

3. En markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til den rent nationale markedsføringstilladelsesprocedure, er kun gyldig i den medlemsstat, hvis kompetente myndighed har udstedt den.

Afdeling 3

Markedsføringstilladelser, der er gyldige i flere medlemsstater

Artikel 33

Omfanget af den decentrale procedure for nationale markedsføringstilladelser

1. En ansøgning om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure for nationale markedsføringstilladelser i flere medlemsstater for det samme lægemiddel skal indgives til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor der gøres brug af markedsføringstilladelsen.

2. De kompetente myndigheder i de pågældende medlemsstater behandler ansøgningen i overensstemmelse med artikel 29, 30 og 34 og udsteder en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 43-45.

3. Hvis en kompetent myndighed i en medlemsstat konstaterer, at en anden ansøgning om markedsføringstilladelse for samme lægemiddel allerede behandles af den kompetente myndighed i en anden medlemsstat, afviser de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder at behandle ansøgningen og underretter ansøgeren om, at de i artikel 35 og 36 omhandlede bestemmelser finder anvendelse.

4. Hvis den kompetente myndighed i en medlemsstat underrettes om, at en anden medlemsstat har godkendt et lægemiddel, som er genstand for en ansøgning om markedsføringstilladelse i førstnævnte medlemsstat, afviser de ansøgningen, hvis denne ikke er indgivet i overensstemmelse med de artikel 35 og 36 omhandlede bestemmelser.

5. Markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til den decentrale procedure for nationale markedsføringstilladelser, er kun gyldige i de medlemsstater, hvis kompetente myndigheder har udstedt tilladelsen.

Artikel 34

Decentral procedure for nationale markedsføringstilladelser

1. For at opnå en national markedsføringstilladelse for det samme lægemiddel i flere medlemsstater efter den decentrale procedure for nationale markedsføringstilladelser skal ansøgeren indgive en ansøgning om markedsføringstilladelse, baseret på et identisk ansøgningsmateriale, til den kompetente myndighed i den medlemsstat, ansøgeren har valgt, og som skal udarbejde en evalueringsrapport om lægemidlet i overensstemmelse med artikel 43, stk. 5, og handle i overensstemmelse med nærværende afdeling (»referencemedlemsstat for den decentrale procedure«), samt til de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater.

2. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde:

a) de i artikel 6, artikel 9-14 og artikel 62 omhandlede oplysninger og dokumenter

b) en liste over de medlemsstater, der berøres af ansøgningen.

3. ~~Ansøgeren~~***Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure*** skal underrette ~~alle~~***koordinationsgruppen for den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse om en ansøgning, som derefter skal underrette*** de kompetente myndigheder i alle ~~de pågældende medlemsstater om sin ansøgning på tidspunktet for indgivelse af ansøgningen~~***medlemsstaterne***. En medlemsstats kompetente myndighed kan, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden, anmode om at deltage i proceduren, idet den skal underrette ansøgeren og den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure om sin anmodning inden for 30 dage efter datoen for indgivelse af ansøgningen. Ansøgeren skal indgive ansøgningen til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der bliver en del af proceduren, uden unødigt ophold. **[*Ændring 150*]**

4. I tilfælde, hvor den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure i forbindelse med behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse finder, at de fremlagte data ikke er af tilstrækkelig kvalitet eller modenhed til, at behandlingen af ansøgningen kan færdiggøres, kan behandlingen bringes til afslutning senest 90 dage efter valideringen af ansøgningen.

Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure sammenfatter manglerne skriftligt. På grundlag heraf underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure ansøgeren og de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder herom og fastsætter en frist for afhjælpning af manglerne. Ansøgningen suspenderes, indtil ansøgeren har afhjulpet manglerne. Afhjælper ansøgeren ikke manglerne inden for den frist, der er fastsat af den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure, anses ansøgningen ***automatisk*** for at være trukket tilbage. **[*Ændring 151*]**

Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure underretter de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder og ansøgeren herom.

5. Senest 120 dage efter valideringen af ansøgningen udarbejder den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure en evalueringsrapport, et produktresumé, etiketteringen og indlægssedlen og sender alt dette til de berørte medlemsstater og ansøgeren.

6. Senest 60 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten godkender de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder evalueringsrapporten, produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen og underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure herom. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure registrerer, at alle parter er enige, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom.

7. Senest 30 dage efter at der er fastslået enighed, vedtager de kompetente myndigheder i alle de berørte medlemsstater, hvor der er indgivet en ansøgning i henhold til stk. 1, en afgørelse, jf. artikel 43-45 og i overensstemmelse med den godkendte evalueringsrapport, og godkender produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

Afdeling 4

Gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser

Artikel 35

Anvendelsesområde for proceduren for gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser

En ansøgning om markedsføringstilladelse efter proceduren for gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser, som er udstedt i henhold til artikel 43-45 og i overensstemmelse med artikel 32, skal indgives til de kompetente myndigheder i andre medlemsstater efter proceduren i artikel 36.

Artikel 36

Procedure for gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser

1. En ansøgning om gensidig anerkendelse af en markedsføringstilladelse, som er udstedt i henhold til 43-45 og i overensstemmelse med artikel 32, i flere medlemsstater for det samme lægemiddel skal indgives til den kompetente myndighed i den medlemsstat, der udstedte markedsføringstilladelsen (»referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse«), og til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor ansøgeren ønsker en national markedsføringstilladelse.

2. Ansøgningen skal indeholde en liste over de medlemsstater, der berøres af ansøgningen.

3. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse afviser en ansøgning om gensidig anerkendelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel senest et år efter udstedelsen af den pågældende markedsføringstilladelse, medmindre den pågældende medlemsstats kompetente myndighed underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse om, at den er interesseret i det pågældende lægemiddel.

4. ~~Ansøgeren~~***Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure skal underrette koordinationsgruppen for den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse om en ansøgning, som derefter*** skal underrette de kompetente myndigheder i alle medlemsstaterne ~~om sin ansøgning på tidspunktet for indgivelse af ansøgningen~~. En medlemsstats kompetente myndighed kan, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden, anmode om at deltage i proceduren, idet den skal underrette ansøgeren og den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse om sin anmodning inden for 30 dage efter datoen for indgivelse af ansøgningen. Ansøgeren skal indgive ansøgningen til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der bliver en del af proceduren, uden unødigt ophold. **[Ændring 152]**

5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal, hvis de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder kræver det, anmode den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse om at ajourføre den evalueringsrapport, der er udarbejdet for det lægemiddel, ansøgningen vedrører. I så fald ajourfører referencemedlemsstaten evalueringsrapporten senest 90 dage efter valideringen af ansøgningen. Hvis de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder ikke kræver evalueringsrapporten ajourført, forelægger referencemedlemsstaten evalueringsrapporten inden for 30 dage.

6. Senest 60 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten godkender de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder evalueringsrapporten, produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen og underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten herom.

7. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse registrerer, at alle parter er enige, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom. Evalueringsrapporten sendes sammen med produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som er godkendt af den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse, til de berørte medlemsstater og til ansøgeren.

8. Senest 30 dage efter at der er fastslået enighed, vedtager de kompetente myndigheder i alle de berørte medlemsstater, hvor der er indgivet en ansøgning i henhold til stk. 1, en afgørelse, jf. artikel 43-45 og i overensstemmelse med den godkendte evalueringsrapport, og godkender produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

Afdeling 5

Nationale markedsføringstilladelser — koordinering

Artikel 37

Koordinationsgruppe for den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse

1. Der nedsættes en koordinationsgruppe for den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse (»koordinationsgruppen«) med henblik på følgende:

a) behandling af alle spørgsmål vedrørende en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel i to eller flere medlemsstater efter procedurerne i dette kapitels afdeling 3, 4 og 5 samt i artikel 95

b) behandling af spørgsmål vedrørende overvågning af lægemidler, der er omfattet af nationale markedsføringstilladelser, i overensstemmelse med artikel 108, 110, 112, 116 og 121

c) behandling af spørgsmål vedrørende ændringer i nationale markedsføringstilladelser i overensstemmelse med artikel 93, stk. 1.

Koordinationsgruppen støtter sig ved varetagelsen af sine lægemiddelovervågningsopgaver, jf. første afsnit, litra b), herunder godkendelse af risikostyringssystemer og tilsyn med deres effektivitet, til den videnskabelige vurdering og anbefalingerne fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning som omhandlet i artikel 149 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

2. Koordinationsgruppen består af en repræsentant for hver medlemsstat ***og en repræsentant for patientorganisationer***, som udpeges for en periode på tre år, som kan fornyes. ~~Medlemsstaterne kan udpege en suppleant~~***Suppleanter kan udpeges*** for en periode på tre år, som kan fornyes. Medlemmerne af koordinationsgruppen kan, hvis de ønsker det, lade sig bistå af eksperter. **[*Ændring 153*]**

Medlemmer af koordinationsgruppen og eksperter skal ved varetagelsen af deres opgaver anvende de videnskabelige og reguleringsmæssige ressourcer, som medlemsstaternes kompetente myndigheder disponerer over. Hver af medlemsstatens kompetente myndigheder fører tilsyn med de gennemførte undersøgelsers faglige niveau og letter de udpegede koordinationsgruppemedlemmers og eksperters aktiviteter.

Artikel 147 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] finder anvendelse på koordinationsgruppen for så vidt angår gennemsigtighed og medlemmernes uafhængighed.

3. Agenturet varetager sekretariatsfunktionen for koordinationsgruppen. Koordinationsgruppen fastsætter selv sin forretningsorden, som træder i kraft, når Kommissionen har afgivet positiv udtalelse herom. Forretningsordenen gøres offentligt tilgængelig.

4. Agenturets eksekutivdirektør eller dennes repræsentant samt repræsentanter for Kommissionen har ret til at deltage i alle møder i koordinationsgruppen.

5. Koordinationsgruppens medlemmer sikrer, at der er en passende koordinering mellem gruppens opgaver og det arbejde, der udføres af medlemsstaternes kompetente myndigheder, herunder af rådgivende organer, som beskæftiger sig med markedsføringstilladelser.

6. Medmindre andet er fastsat i dette direktiv, skal alle medlemsstatsrepræsentanter i koordinationsgruppen gøre deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes. Hvis der ikke kan opnås enighed, gælder den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, har.

7. Koordinationsgruppens medlemmer har selv efter at have afsluttet deres hverv pligt til ikke at videregive oplysninger om forhold, der er omfattet af tavshedspligt.

Artikel 38

Indbyrdes afvigende holdninger medlemsstaterne imellem under den decentrale procedure eller proceduren for gensidig anerkendelse

1. Hvis der ved udløbet af den i artikel 34, stk. 6, eller artikel 36, stk. 6, fastsatte periode, grundet en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, er uenighed blandt medlemsstaterne om, hvorvidt markedsføringstilladelsen kan udstedes, redegør den berørte medlemsstat, der er uenig, detaljeret for, på hvilke punkter den er uenig, og begrunder sin holdning over for referencemedlemsstaten, de øvrige berørte medlemsstater og ansøgeren. De omstridte punkter forelægges for koordinationsgruppen uden unødigt ophold.

2. Kommissionen vedtager retningslinjer, hvori det defineres, hvad der forstås ved en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.

3. I koordinationsgruppen gør alle uenige berørte medlemsstater deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes. De giver ansøgeren mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt. Hvis medlemsstaterne når til enighed inden for en frist på 60 dage regnet fra tidspunktet for meddelelsen af de omstridte punkter, registrerer referencemedlemsstaten, at der er opnået enighed, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom. Den i artikel 34, stk. 7, eller artikel 36, stk. 8, fastsatte procedure finder anvendelse.

4. Lykkes det ikke at nå til enighed inden for den i stk. 3 fastsatte frist på 60 dage, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 41 og 42.

5. I det i stk. 4 omhandlede tilfælde kan de medlemsstater, der har godkendt referencemedlemsstatens evalueringsrapport, produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, efter anmodning fra ansøgeren tillade markedsføring af lægemidlet uden at afvente udfaldet af proceduren i artikel 41. I så fald foregriber den nationale markedsføringstilladelse ikke udfaldet af denne procedure.

Artikel 39

Henvisningsprocedure for indbyrdes afvigende medlemsstatsafgørelser

Er der indgivet ansøgninger om en national markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 6 og artikel 9-14 for et bestemt lægemiddel, og har medlemsstaterne vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser vedrørende den nationale markedsføringstilladelse eller ændring, suspension eller tilbagekaldelse heraf eller produktresuméet, kan medlemsstatens kompetente myndighed, Kommissionen eller indehaveren af markedsføringstilladelsen henvise sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på anvendelse af proceduren i artikel 41 og 42.

Artikel 40

Harmonisering af produktresuméet

1. For at fremme harmoniseringen af nationale markedsføringstilladelser for lægemidler i hele Unionen sender medlemsstaternes kompetente myndigheder hvert år den i artikel 37 omhandlede koordinationsgruppe en liste over lægemidler, for hvilke der skal udarbejdes harmoniserede produktresuméer.

2. Koordinationsgruppen udarbejder en liste over lægemidler, for hvilke der skal udarbejdes harmoniserede produktresuméer, under hensyntagen til forslagene fra de kompetente myndigheder i alle medlemsstaterne, og sender denne liste til Kommissionen.

3. Kommissionen eller en medlemsstats kompetente myndighed kan, efter aftale med agenturet og under hensyntagen til de berørte parters synspunkter, henvise spørgsmålet om harmonisering af produktresuméet for de pågældende lægemidler til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på anvendelse af proceduren i artikel 41 og 42.

Artikel 41

Videnskabelig vurdering foretaget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i en henvisningsprocedure

1. Når der henvises til proceduren i denne artikel, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler som omhandlet i artikel 148 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] den forelagte sag og afgiver begrundet udtalelse, senest 60 dage efter at det har fået sagen forelagt.

I sager, der forelægges for Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i henhold til artikel 39, 40 og 95, kan Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler dog forlænge denne frist med yderligere 90 dage.

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan efter forslag fra formanden fastsætte en kortere frist.

2. Til behandling af sagen udpeger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler et af sine medlemmer til rapportør. Udvalget kan ligeledes udpege uafhængige eksperter, som skal rådgive det om bestemte spørgsmål. Når Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler udpeger eksperter, definerer det samtidig deres opgaver og fastsætter en tidsfrist for udførelsen heraf.

3. Inden Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler afgiver udtalelse, giver det ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at fremsætte skriftlige eller mundtlige bemærkninger inden for en frist, som udvalget fastsætter.

Udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler skal ledsages af et produktresumé, etiketteringen og indlægssedlen.

Hvis Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler finder det hensigtsmæssigt, kan det som fornødent opfordre en hvilken som helst anden person til at fremlægge oplysninger om den sag, det har til behandling, eller overveje en offentlig høring.

Agenturet udarbejder, i samråd med de berørte parter, procedureregler for tilrettelæggelse og gennemførelse af offentlige høringer, jf. artikel 163 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan suspendere fristerne i stk. 1 for at give ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at forberede sine bemærkninger.

4. Agenturet underretter uden unødigt ophold ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler går ud på:

a) at ansøgningen ikke opfylder markedsføringstilladelseskriterierne

b) at produktresuméet som foreslået af ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 62 skal ændres

c) at markedsføringstilladelsen skal gøres betinget af opfyldelse af visse betingelser, der anses for at være af afgørende betydning for en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, herunder lægemiddelovervågning

d) at en markedsføringstilladelse skal suspenderes, ændres eller tilbagekaldes

e) at lægemidlet opfylder betingelserne i artikel 83 vedrørende lægemidler, der imødekommer et uopfyldt medicinsk behov.

Senest 12 dage efter modtagelsen af udtalelsen kan ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen skriftligt meddele agenturet, at den pågældende ønsker afgørelsen taget op til fornyet overvejelse. I så fald sender ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen agenturet en detaljeret begrundelse for sin anmodning senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen.

Senest 60 dage efter modtagelsen af begrundelsen for anmodningen tager Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse op til fornyet overvejelse i overensstemmelse med artikel 12, stk. 2, tredje afsnit, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]. Begrundelsen for den konklusion, der er draget efter den fornyede gennemgang, knyttes som bilag til den i artikel 12, stk. 2, tredje afsnit, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] omhandlede evalueringsrapport.

5. Senest 12 dage efter at Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler har vedtaget sin endelige udtalelse, sender agenturet denne til medlemsstaternes kompetente myndigheder, Kommissionen og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med en rapport om evalueringen af lægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner.

Hvis en udtalelse støtter udstedelse eller opretholdelse af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel, vedlægges den endelige udtalelse følgende dokumenter:

a) et produktresumé, jf. artikel 62

b) nærmere oplysninger om de betingelser, der måtte knytte sig til markedsføringstilladelsen, som omhandlet i stk. 4, første afsnit, litra c)

c) nærmere angivelse af eventuelle anbefalede betingelser eller begrænsninger med henblik på sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet

d) etiketteringen og indlægssedlen.

Artikel 42

Kommissionens afgørelse

1. Senest 12 dage efter modtagelsen af udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler forelægger Kommissionen på grundlag af kravene i dette direktiv Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler som omhandlet i artikel 214, stk. 1, et udkast til afgørelse om ansøgningen.

I behørigt begrundede tilfælde kan Kommissionen sende udtalelsen tilbage til agenturet til yderligere overvejelse.

Hvis der i henhold til et udkast til afgørelse skal udstedes en markedsføringstilladelse, skal udkastet indeholde eller henvise til de i artikel 41, stk. 5, andet afsnit, omhandlede dokumenter.

Hvis et udkast til afgørelse ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, redegør Kommissionen detaljeret for grundene til forskellene.

Kommissionen sender udkastet til afgørelse til medlemsstaternes kompetente myndigheder og til ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen ***og gør afgørelsen inklusive begrundelsen offentligt tilgængelig***. **[Ændring 154]**

2. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter endelig afgørelse senest 12 dage efter at have modtaget udtalelsen fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler.

Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2 og 3.

3. Hvis en medlemsstat rejser vigtige nye videnskabelige eller tekniske spørgsmål, som ikke er berørt i agenturets udtalelse, kan Kommissionen sende ansøgningen tilbage til agenturet til yderligere overvejelse. I så fald påbegyndes procedurerne i stk. 1 og 2 igen ved modtagelsen af agenturets svar.

4. Den i stk. 2 omhandlede afgørelse rettes til alle medlemsstater og sendes til ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen til orientering. De berørte medlemsstater og referencemedlemsstaten træffer afgørelse om enten at udstede eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen eller at foretage de fornødne ændringer i markedsføringstilladelsen med henblik på at efterkomme den i stk. 2 omhandlede afgørelse senest 30 dage efter meddelelsen heraf. I afgørelsen om udstedelse, suspension, tilbagekaldelse eller ændring af markedsføringstilladelsen henviser medlemsstaterne til den afgørelse, der er vedtaget i henhold til stk. 2. De underretter agenturet herom.

5. Vedrører anvendelsesområdet for proceduren, der er indledt i henhold til artikel 95, lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse i henhold til artikel 95, stk. 2, tredje afsnit, vedtager Kommissionen i overensstemmelse med nærværende artikel om nødvendigt afgørelser om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser eller om afvisning af at forny dem.

Afdeling 6

Resultaterne af behandling af ansøgninger om nationale markedsføringstilladelser

Artikel 43

Udstedelse af den nationale markedsføringstilladelse

1. Når en kompetent myndighed i en medlemsstat udsteder en national markedsføringstilladelse, underretter den ansøgeren om markedsføringstilladelsen om produktresuméet, indlægssedlen, og etiketteringen samt om alle betingelser fastsat i henhold til artikel 44 og 45 sammen med fristerne for opfyldelse af de pågældende betingelser.

2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at oplysningerne i produktresuméet svarer til de oplysninger, der forelå ved udstedelsen af den nationale markedsføringstilladelse eller senere.

3. Medlemsstaternes kompetente myndigheder gør uden unødigt ophold den nationale markedsføringstilladelse offentligt tilgængelig sammen med produktresuméet, indlægssedlen***, planen for antimikrobiel forvaltning og adgang og særlige oplysningskrav som omhandlet i artikel 17, stk. 1, litra a) og b),*** og alle betingelser fastsat i henhold til artikel ***17,*** 44 og 45 samt alle forpligtelser, der måtte være pålagt efterfølgende i henhold til artikel 87, sammen med fristerne for opfyldelse af disse betingelser og forpligtelser for hvert lægemiddel, de har godkendt. **[*Ændring 155*]**

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan overveje og træffe afgørelse vedrørende yderligere foreliggende dokumentation, uafhængigt af de data, indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt. På grundlag heraf ajourføres produktresuméet, hvis den yderligere dokumentation indvirker på forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel. ***Den kompetente myndighed underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen om sin afgørelse, herunder begrundelsen for denne afgørelse, uden unødig forsinkelse.*** **[*Ændring 156*]**

5. Medlemsstatens kompetente myndighed udarbejder en evalueringsrapport og fremsætter bemærkninger til ansøgningsmaterialet for så vidt angår resultaterne af de farmaceutiske og ikke-kliniske forsøg, de kliniske undersøgelser, risikostyringssystemet, miljørisikovurderingen og lægemiddelovervågningssystemet vedrørende det pågældende lægemiddel.

6. Medlemsstaternes kompetente myndigheder gør uden unødigt ophold evalueringsrapporten samt begrundelsen for deres bemærkninger offentligt tilgængelige, efter at eventuelle oplysninger af kommercielt fortrolig karakter er fjernet. Begrundelsen angives særskilt for hver terapeutisk indikation, der er ansøgt om.

7. Den i stk. 5 omhandlede offentlige evalueringsrapport skal indeholde et resumé affattet i et almindeligt forståeligt sprog. Resuméet skal navnlig indeholde et afsnit om betingelserne for lægemidlets anvendelse.

Artikel 44

Nationale markedsføringstilladelser omfattet af betingelser

1. En markedsføringstilladelse for et lægemiddel kan gøres betinget af opfyldelse af en eller flere af følgende betingelser:

a) at der skal træffes bestemte foranstaltninger til at sikre en sikker anvendelse af lægemidlet, som inkluderes i risikostyringssystemet

b) at der skal gennemføres sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

c) at forpligtelser vedrørende registrering eller indberetning af formodede bivirkninger, som er strengere end forpligtelserne i afsnit IX, skal opfyldes

d) at andre betingelser eller begrænsninger med henblik på sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet skal overholdes

e) tilstedeværelsen af et fyldestgørende lægemiddelovervågningssystem

f) at der skal gennemføres virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, hvis det konstateres, at der stadig er betænkeligheder vedrørende visse aspekter af lægemidlets virkning, som kun kan afhjælpes, efter at lægemidlet er markedsført

g) for lægemidler, for hvilke der ***af behørigt begrundede årsager, som angives i evalueringsrapporten,*** er væsentlig usikkerhed med hensyn til surrogatendepunktet i forhold til det forventede sundhedsresultat, hvis det er hensigtsmæssigt og relevant for forholdet mellem fordele og risici ***under særlig hensyntagen til nye virksomme stoffer og terapeutiske indikationer***, en forpligtelse til at dokumentere de kliniske fordele, efter at der er givet tilladelse til markedsføring **[Ændring 157]**

h) at gennemføre miljørisikovurderingsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, indsamling af overvågningsdata eller oplysninger om anvendelse, hvor identificerede eller potentielle betænkeligheder vedrørende risici for miljøet eller folkesundheden, herunder antimikrobiel resistens, skal undersøges yderligere, efter at lægemidlet er blevet markedsført

i) at gennemføre undersøgelser efter tilladelse til markedsføring for at opnå en sikrere og mere effektiv anvendelse af lægemidlet

j) hvis det er relevant, at gennemføre lægemiddelspecifikke valideringsundersøgelser med det formål at erstatte dyrebaserede kontrolmetoder med ikke-dyrebaserede kontrolmetoder.

En forpligtelse til at gennemføre virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring som omhandlet i første afsnit, litra f), baseres på delegerede retsakter vedtaget i henhold til artikel 88.

2. I markedsføringstilladelsen fastsættes om nødvendigt frister for opfyldelse af de i stk. 1, første afsnit, omhandlede betingelser.

Artikel 45

Nationale markedsføringstilladelser under særlige omstændigheder

1. Under særlige omstændigheder, hvor en ansøger i forbindelse med en ansøgning i henhold til artikel 6 om markedsføringstilladelse for et lægemiddel eller en ansøgning i henhold til artikel 92 vedrørende en ny terapeutisk indikation for en eksisterende markedsføringstilladelse ikke er i stand til at fremlægge fuldstændige data om lægemidlets virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, kan medlemsstatens kompetente myndighed, uanset artikel 6, udstede en tilladelse i henhold til artikel 43 på særlige betingelser, hvis følgende krav er opfyldt:

a) Ansøgeren har i ansøgningsmaterialet godtgjort, at der er objektive og verificerbare grunde til, at det af en af de i bilag II anførte grunde ikke er muligt at fremskaffe fuldstændige data om lægemidlets virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug.

b) Ansøgningen, bortset fra de i litra a) omhandlede data, er fuldstændig og opfylder alle kravene i dette direktiv.

c) Der er fastsat særlige betingelser i medlemsstaternes kompetente myndigheders afgørelse, især med henblik på at garantere lægemidlets sikkerhed og for at sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter medlemsstaternes kompetente myndigheder om enhver hændelse i relation til lægemidlets anvendelse og træffer de foranstaltninger, der måtte være nødvendige.

2. Opretholdelse af den godkendte nye terapeutiske indikation og gyldigheden af den nationale markedsførings-tilladelse knyttes til en fornyet vurdering af betingelserne i stk. 1 to år efter den dato, hvor den nye terapeutiske indikation blev godkendt eller markedsføringstilladelsen blev udstedt, og derefter med en risikobaseret hyppighed, som fastsættes af medlemsstatens kompetente myndigheder og specificeres i markedsføringstilladelsen.

Denne fornyede vurdering foretages på grundlag af en ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om opretholdelse af den godkendte nye terapeutiske indikation eller fornyelse af markedsføringstilladelsen under særlige omstændigheder.

Artikel 46

Gyldighed og fornyelse af markedsføringstilladelser

1. En markedsføringstilladelse for et lægemiddel er gyldig på ubestemt tid, jf. dog stk. 4.

Uanset første afsnit er en national markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til artikel 45, stk. 1, gyldig i fem år, idet den kan fornyes i overensstemmelse med stk. 2.

Uanset første afsnit kan en kompetent myndighed i en medlemsstat på tidspunktet for udstedelsen af den nationale markedsføringstilladelse af objektivt og behørigt begrundede årsager vedrørende lægemidlets sikkerhed beslutte at begrænse gyldigheden af den nationale markedsføringstilladelse til fem år.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen kan indgive en ansøgning om fornyelse af en national markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til stk. 1, andet eller tredje afsnit. En sådan ansøgning skal indgives mindst ni måneder inden udløbet af den nationale markedsføringstilladelses gyldighed.

3. Når en ansøgning om fornyelse er indgivet inden for den i stk. 2 fastsatte frist, forbliver den nationale markedsføringstilladelse gyldig, indtil medlemsstatens kompetente myndighed træffer afgørelse.

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan forny den nationale markedsføringstilladelse på grundlag af en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici. En markedsføringstilladelse, der er blevet fornyet, er gyldig på ubestemt tid.

Artikel 47

Afslag på ansøgninger om nationale markedsføringstilladelser

1. Der gives afslag på en ansøgning om national markedsføringstilladelse, hvis det efter kontrol af de i artikel 6 omhandlede oplysninger og dokumenter, under hensyntagen til de særlige krav i artikel 9-14, vurderes, at:

a) forholdet mellem fordele og risici ikke kan betragtes som gunstigt

b) ansøgeren ikke på passende og tilstrækkelig vis har dokumenteret lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning

c) lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning

d) miljørisikovurderingen er ufuldstændig eller ikke tilstrækkeligt underbygget af ansøgeren, ~~eller ansøgeren ikke i tilstrækkelig grad har imødegået~~***og årsagerne til, at miljørisikovurderingen er ufuldstændig, ikke er tilstrækkeligt begrundet og underbygget, eller*** de risici, der er identificeret i miljørisikovurderingen***, ikke i tilstrækkelig grad imødegås af ansøgeren eller af de risikobegrænsende foranstaltninger, som ansøgeren har truffet i overensstemmelse med artikel 22, stk. 3*** **[Ændring 158]**

da) for lægemidler, hvor referencelægemidlet fik sin første markedsføringstilladelse inden den 30. oktober 2005, kan den nationale markedsføringstilladelse afslås, hvis det antages, at miljørisikovurderingen er ufuldstændig eller utilstrækkeligt underbygget, og at disse lægemidler kan identificeres som værende potentielt miljøskadelige **[Ændring 159]**

e) den af ansøgeren foreslåede etikettering og indlægsseddel ikke er i overensstemmelse med kapitel VI.

2. Der gives ligeledes afslag på en ansøgning om national markedsføringstilladelse, hvis de oplysninger eller dokumenter, der er fremlagt til støtte for ansøgningen, ikke er i overensstemmelse med artikel 6, stk. 1-6, og artikel 9-14.

3. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har ansvaret for, at de fremlagte oplysninger og dokumenter er korrekte.

Afdeling 7

Særlige krav til pædiatriske lægemidler

Artikel 48

Overensstemmelse med den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan

1. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, for hvilken der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse eller om ændring af en markedsføringstilladelse i henhold til bestemmelserne i dette kapitel eller i kapitel VIII, kontrollerer, at ansøgningen opfylder kravene i artikel 6, stk. 5.

2. Hvis ansøgningen indgives efter proceduren i dette kapitel, afdeling 3 og 4, foretages overensstemmelseskontrollen, herunder, hvis det er relevant, anmodning til agenturet om en udtalelse i henhold til stk. 3, litra b), af referencemedlemsstaten

3. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler som omhandlet i artikel 148 i [revideret forordning (EF) nr. 726/2004] kan anmodes om at afgive udtalelse om, hvorvidt undersøgelser gennemført af ansøgeren er i overensstemmelse med den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan, jf. artikel 74 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]:

a) af ansøgeren, inden der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse eller om ændring af en markedsføringstilladelse

b) af medlemsstatens kompetente myndighed i forbindelse med validering af en ansøgning om markedsføringstilladelse eller om ændring af en markedsføringstilladelse, der ikke allerede indeholder en sådan udtalelse.

4. For så vidt angår anmodninger i henhold til stk. 3, litra a), skal ansøgeren ikke indgive sin ansøgning, før Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler har afgivet udtalelse, og ansøgeren skal vedlægge ansøgningen en kopi af denne udtalelse.

5. Medlemsstaterne tager behørigt hensyn til en udtalelse afgivet i henhold til stk. 3.

6. Konkluderer en medlemsstats kompetente myndighed i forbindelse med den videnskabelige vurdering af en gyldig ansøgning om markedsføringstilladelse eller om ændring af en markedsføringstilladelse, at undersøgelserne ikke er i overensstemmelse med den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan, er lægemidlet ikke berettiget til de i artikel 86 omhandlede belønninger og incitamenter.

Artikel 49

Data fra pædiatriske undersøgelsesplaner

1. Hvis en markedsføringstilladelse eller en ændring af en markedsføringstilladelse er udstedt/godkendt i overensstemmelse med bestemmelserne i dette kapitel eller bestemmelserne i kapitel VIII, skal:

a) resultaterne af alle kliniske undersøgelser gennemført i overensstemmelse med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, jf. artikel 6, stk. 5, litra a), fremgå af produktresuméet og, hvis det er relevant, af indlægssedlen, eller

b) enhver dispensation som omhandlet i artikel 6, stk. 5, litra b) og c), angives i produktresuméet og, hvis det er relevant, på indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.

2. Hvis ansøgningen stemmer overens med alle foranstaltningerne i den godkendte og gennemførte pædiatriske undersøgelsesplan, og resultaterne af undersøgelser foretaget i overensstemmelse med denne plan er anført i produktresuméet, tilføjer medlemsstatens kompetente myndighed en erklæring i markedsføringstilladelsen om, at ansøgningen stemmer overens med den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan. ***Den kompetente myndighed gør konklusionerne af vurderingen vedrørende overholdelse af den godkendte afsluttede pædiatriske undersøgelsesplan offentligt tilgængelige.*** **[Ændring 160]**

3. En ansøgning for nye terapeutiske indikationer, herunder pædiatriske indikationer, nye lægemiddelformer, nye styrker og nye administrationsveje, for lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med bestemmelserne i dette kapitel eller i kapitel VIII, og som er omfattet af beskyttelse enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til [forordning (EF) nr. 469/2009 — Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt, når den er vedtaget] eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af det supplerende beskyttelsescertifikat, kan indgives efter proceduren i artikel 41 og 42.

4. Proceduren i stk. 3 begrænses til en evaluering af den del af produktresuméet, der skal ændres.

Kapitel IV

Udleveringsstatus

Artikel 50

Udleveringsstatus for lægemidler

1. Ved udstedelse af en markedsføringstilladelse angiver de kompetente myndigheder under anvendelse af kriterierne i artikel 51 lægemidlets udleveringsstatus som:

a) et receptpligtigt lægemiddel, eller

b) et ikke-receptpligtigt lægemiddel.

2. De kompetente myndigheder kan fastsætte underkategorier for receptpligtige lægemidler. I så fald skal de angive udleveringsstatussen som følger:

a) lægemidler, som kan udleveres en eller flere gange på samme recept

b) lægemidler, hvortil der kræves en særlig recept

c) receptpligtige lægemidler til begrænset udlevering, som kun kan anvendes på visse specialiserede områder.

Artikel 51

Receptpligtige lægemidler

1. Der kræves recept for et lægemiddel, når det:

a) direkte eller indirekte kan frembyde en fare, selv ved normal brug, hvis det anvendes uden lægeligt tilsyn

b) ofte og i meget vid udstrækning bliver anvendt forkert, og dette direkte eller indirekte kan være til fare for sundheden

c) indeholder stoffer eller præparater på basis af disse stoffer, hvis virkning eller bivirkninger det er absolut nødvendigt at undersøge nærmere

d) normalt ordineres af en læge med henblik på at blive indgivet parenteralt

e) er et ***antibiotikum eller et andet*** antimikrobielt lægemiddel***, for hvilket der er konstateret en risiko for resistens,*** eller **[*Ændring 161*]**

f) indeholder et virksomt stof***, et tilsætningsstof eller en anden ingrediens eller bestanddel***, der er persistent, bioakkumulerende og toksisk eller meget persistent og meget bioakkumulerende eller persistent, mobilt og toksisk eller meget persistent og meget mobilt, og kræver recept som en risikominimeringsforanstaltning af hensyn til miljøet, medmindre anvendelsen af lægemidlet og patientsikkerhedshensyn tilsiger andet. **[*Ændring 162*]**

1a. Kommissionen vedtager gennemførelsesretsakter med henblik på at tilføje yderligere antimikrobielle lægemidler, der skal være omfattet af receptpligt, hvis agenturet har identificeret en risiko for antimikrobiel resistens. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2. **[*Ændring 163*]**

2. Medlemsstaterne kan fastsætte yderligere betingelser for ordinering af antimikrobielle lægemidler, begrænse receptens gyldighed og begrænse de ordinerede mængder til den mængde, der er nødvendig til den pågældende behandling eller behandlingsform ***ved at tillade brug af tilpassede blisterpakninger***, eller lade bestemte antimikrobielle lægemidler være omfattet af krav om en særlig recept eller en recept til begrænset udlevering. **[Ændring 164]**

2a. En recept for antibiotiske lægemidler er underlagt følgende betingelser:

a) være begrænset til den mængde, der kræves til den pågældende behandling

b) må kun udskrives for en begrænset varighed for at dække risikoperioden, når lægemidlerne anvendes profylaktisk

***c) hvis der ikke er foretaget en diagnostisk test, skal dette begrundes.* [Ændring 165]**

***2b. Medlemsstaterne sørger, hvor det er muligt, for ordinering og udlevering pr. enhed for den pågældende behandling eller behandlingsform.* [Ændring 166]**

3. Når medlemsstaterne fastsætter underkategorien for de lægemidler, for hvilke der kræves en særlig recept, tager de hensyn til følgende:

a) lægemidlet indeholder i en ikke-fritaget mængde et stof, der er klassificeret som narkotisk eller psykotropt i henhold til de internationale konventioner

b) lægemidlet kan ved unormal brug være forbundet med alvorlig risiko for medicinmisbrug, medføre stofafhængighed eller give anledning til misbrug i kriminelt øjemed, eller

c) lægemidlet indeholder et stof, der, fordi det er nyt eller har særlige egenskaber, som en sikkerhedsforanstaltning vil kunne henregnes til den i litra a) nævnte gruppe.

4. Når medlemsstaterne fastsætter underkategorien af lægemidler, for hvilke der kræves en recept til begrænset udlevering, tager de hensyn til følgende:

a) Lægemidlet er på grund af sine farmakologiske egenskaber, fordi der er tale om et nyt produkt, eller af hensyn til folkesundheden forbeholdt behandlinger, som kun kan gennemføres i et hospitalsmiljø.

b) Lægemidlet anvendes til behandling af lidelser, som skal diagnosticeres i et hospitalsmiljø eller i institutioner med passende diagnostiske faciliteter, hvorimod indgiften af lægemidlet og den videre patientbehandling kan ske uden for hospitalet.

c) Lægemidlet er bestemt til patienter i ambulant behandling, men anvendelsen af det kan fremkalde meget alvorlige bivirkninger, hvilket kræver en recept udstedt, i givet fald, af en specialist og et særligt tilsyn under behandlingen

***ca) anvendelsen af lægemidlet indebærer en risiko for antimikrobiel resistens, herunder eventuelle afbødende foranstaltninger i denne henseende.* [Ændring 167]**

5. En kompetent myndighed kan fravige anvendelsen af stk. 1, 3 og 4 for så vidt angår:

a) den maksimale enkeltdosis eller den maksimale dagsdosis, styrken, lægemiddelformen, visse typer emballage eller

~~b) andre anvendelsesbetingelser, som den har specificeret.~~ **[Ændring 168]**

6. Hvis en kompetent myndighed ikke klassificerer et lægemiddel i en af de i artikel 50, stk. 2, omhandlede underkategorier, skal den ikke desto mindre tage hensyn til de i nærværende artikels stk. 3 og 4 omhandlede kriterier ved bestemmelse af, om et lægemiddel skal klassificeres som et receptpligtigt lægemiddel.

Artikel 52

Ikke-receptpligtige lægemidler

Ikke-receptpligtige lægemidler er lægemidler, der ikke opfylder de i artikel 51 fastsatte kriterier.

Artikel 53

Fortegnelser over receptpligtige lægemidler

De kompetente myndigheder udarbejder en fortegnelse over lægemidler, hvis udlevering kræver recept på deres område, om nødvendigt med angivelse af udleveringsstatus. De ajourfører årligt denne fortegnelse.

Artikel 54

Ændring af udleveringsstatus

Hvis nye oplysninger kommer til de kompetente myndigheders kendskab, skal disse på ny undersøge og, i givet fald, ændre udleveringsstatussen for et lægemiddel under anvendelse af kriterierne i artikel 51.

Artikel 55

Databeskyttelse af dokumentation i relation til ændring af udleveringsstatus

Når en ændring af udleveringsstatussen for et lægemiddel er godkendt på grundlag af signifikante ikke-kliniske forsøg eller kliniske undersøgelser, tager den kompetente myndighed i en periode på et år efter godkendelsen af den første ændring ikke hensyn til resultaterne af disse forsøg eller undersøgelser ved behandlingen af en ansøgning fra en anden ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse om ændring af udleveringsstatussen for det samme stof.

Kapitel V

Markedsføringstilladelsesindehaverens forpligtelser og ansvar

Artikel 56

Generelle forpligtelser

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for tilgængeliggørelsen på markedet af det lægemiddel, der er omfattet af den tildelte markedsføringstilladelse. Udpegelse af en repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen fritager ikke indehaveren af markedsføringstilladelsen for dennes retlige ansvar.

2. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der markedsføres i en medlemsstat, skal underrette den pågældende medlemsstats kompetente myndighed om datoen for, hvornår markedsføringen af lægemidlet faktisk påbegyndes i denne medlemsstat, under hensyntagen til de forskellige godkendte pakningsstørrelser.

3. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der markedsføres i en medlemsstat, skal inden for rammerne af sit ansvar sikre passende og fortsat levering af det pågældende lægemiddel til engrosforhandlere, apoteker eller personer med tilladelse til at udlevere lægemidler, således at behovet hos patienterne i den pågældende medlemsstat er dækket.

De nærmere gennemførelsesbestemmelser til første afsnit skal endvidere være begrundet i hensynet til beskyttelse af folkesundheden og stå i et rimeligt forhold til målet med en sådan beskyttelse i overensstemmelse med traktatens bestemmelser, herunder navnlig bestemmelserne om frie varebevægelser og konkurrence.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at udgangsmaterialerne til og bestanddelene i lægemidlerne og selve lægemidlerne på alle fremstillings- og distributionstrin opfylder kravene i dette direktiv og, hvor det er relevant, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] og andre EU-retsforskrifter, og kontrollere, at disse krav er opfyldt.

5. For integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr og for kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr er indehaveren af markedsføringstilladelsen ansvarlig for hele produktet for så vidt angår lægemidlets overensstemmelse med kravene i dette direktiv og i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal være etableret i Unionen.

7. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen mener eller har grund til at tro, at det lægemiddel, vedkommende har gjort tilgængeligt på markedet, ikke er i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen eller dette direktiv og [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], skal vedkommende straks træffe de nødvendige korrigerende foranstaltninger for at bringe lægemidlet i overensstemmelse med lovgivningen eller om nødvendigt trække det tilbage eller tilbagekalde det. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal straks underrette de kompetente myndigheder og de berørte distributører herom.

8. Efter anmodning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen straks forsyne de kompetente myndigheder med gratis prøver i de fornødne mængder, så der kan foretages kontrol af de lægemidler, den pågældende har markedsført.

9. Efter anmodning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægge den kompetente myndighed alle data om salgsmængden for lægemidlet og alle data i den pågældendes besiddelse om ordinationsmængden.

Artikel 57

Forpligtelse til at oplyse om offentlig økonomisk støtte

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal offentliggøre oplysninger om enhver form for direkte økonomisk støtte, der er modtaget fra en offentlig myndighed***, et offentligt finansieret organ eller en filantropisk eller almennyttig organisation eller fond, uanset dens geografiske beliggenhed, eller enhver form for indirekte økonomisk støtte, der er modtaget fra en offentlig myndighed*** eller et offentligt finansieret organ ***i Unionen eller dens medlemsstater,*** til aktiviteter vedrørende forskning i og udvikling af det lægemiddel, der er omfattet af en national eller en centraliseret markedsføringstilladelse, uanset hvilken juridisk enhed der har modtaget støtten. **[Ændring 169]**

2. Senest 30 dage efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen:

a) udarbejde en elektronisk rapport med oplysninger om:

   i) det modtagne støttebeløb og datoen herfor

   ii) den ~~offentlige myndighed eller det offentligt finansierede organ~~***enhed***, der ydede den i nr. i) omhandlede økonomiske støtte **[Ændring 170]**

   iii) den juridiske enhed, der modtog den i nr. i) omhandlede støtte

   iiia) hvis det er relevant, enhver uafhængig juridisk enhed, fra hvilken den pågældende opnåede en licens i forbindelse med, eller erhvervede, lægemidlet i dets tidligere udviklingsfaser, og på hvilket trin i forsknings- og udviklingsprocessen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i det omfang, det er muligt, i sin rapport medtage oplysninger om modtaget finansiering, jf. stk. 1, der er specifik for det pågældende lægemiddel **[Ændring 171]**

b) sikre, at den elektroniske rapport er nøjagtig, og at den er blevet auditeret af en uafhængig ekstern auditor

c) gøre den elektroniske rapport tilgængelig for offentligheden på en særlig webside

d) meddele medlemsstatens kompetente myndighed eller, hvor det er relevant, agenturet det elektroniske link til nævnte webside.

3. For lægemidler godkendt i henhold til dette direktiv meddeler medlemsstatens kompetente myndighed rettidigt det elektroniske link til agenturet.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal holde det elektroniske link opdateret og som fornødent ajourføre rapporten årligt.

5. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at stk. 1, 2 og 4 overholdes af indehaveren af markedsføringstilladelsen, der er etableret i deres land.

6. Kommissionen ~~kan~~***skal*** vedtage gennemførelsesretsakter med henblik på at præcisere principperne og formatet for de oplysninger, der skal indberettes i henhold til stk. 2***, senest [12 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden]***. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2. **[Ændring 172]**

6a. Agenturet angiver på sit websted links til de oplysninger, der meddeles agenturet i henhold til stk. 2 og 3, hvor det er relevant sorteret efter lægemiddel og medlemsstat. **[Ændring 173]**

Artikel 58

Sporbarhed for stoffer, der anvendes i fremstillingen af lægemidler

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal som fornødent sikre sporbarheden for et virksomt stof, udgangsmateriale eller hjælpestof eller ethvert andet stof, der er bestemt til eller forventes at være til stede i et lægemiddel, på alle fremstillings- og distributionstrin.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal kunne identificere enhver fysisk eller juridisk person, hvorfra vedkommende har fået leveret et virksomt stof, udgangsmateriale, hjælpestof eller ethvert andet stof, der er bestemt til eller forventes at være til stede i et lægemiddel.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen og den pågældendes leverandører af et virksomt stof, udgangsmateriale, hjælpestof eller ethvert andet stof, der er anvendt ved fremstillingen af det pågældende lægemiddel, skal operere med systemer og procedurer, der gør det muligt efter anmodning at stille de i stk. 2 omhandlede oplysninger til rådighed for de kompetente myndigheder.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen og den pågældendes leverandører skal operere med systemer og procedurer til identifikation af de andre fysiske eller juridiske personer, som de i stk. 2 omhandlede lægemidler er blevet leveret til. Disse oplysninger skal efter anmodning stilles til rådighed for de kompetente myndigheder.

Artikel 58a

Forpligtelse til at indsende en ansøgning om prissætning og refusion i alle medlemsstater

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter anmodning fra en medlemsstat, hvor markedsføringstilladelsen er gyldig, i god tro og inden for grænserne af sit ansvarsområde indgive en ansøgning om prissætning og refusion af lægemidlet og, hvis det er relevant, indgå i forhandlinger. I tilfælde af en positiv beslutning om at tillade markedsføring af et lægemiddel i overensstemmelse med direktiv 89/105/EØF skal forpligtelsen i dette direktivs artikel 56, stk. 3, med hensyn til at sikre passende og kontinuerlig levering for at dække patienternes behov i den pågældende medlemsstat finde anvende. Ansøgningen om prissætning og refusion for lægemidlet skal indgives senest 12 måneder efter den dato, hvor medlemsstaten fremsatte sin anmodning, eller inden for 24 måneder efter denne dato for følgende enheder:

i) SMV'er

ii) enheder, der ikke udøver økonomisk aktivitet (»almennyttige enheder«) og

iii) virksomheder, som på tidspunktet for udstedelsen af en markedsføringstilladelse højst har fået tildelt fem centraliserede markedsføringstilladelser for den pågældende virksomhed eller, hvis der er tale om en virksomhed tilhørende en koncern, for den koncern, virksomheden er en del af, siden etableringen af virksomheden eller koncernen, alt efter hvad der er sket først.

De frister, der er fastsat i dette stykkes første afsnit, forlænges med seks måneder efter anmeldelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til den kompetente myndighed. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i sådanne tilfælde angive grundene til forsinkelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal meddele, at vedkommende har opfyldt de forpligtelser, der er opstillet i dette stykkes første afsnit, via anmeldelsessystemet for EU-adgang til lægemidler, der er omhandlet i artikel 58b.

2. I forbindelse med denne artikels stk. 1 skal medlemsstaterne enten fremsætte deres anmodning eller angive, at de vil fremsætte deres anmodning inden for et år efter tildeling af markedsføringstilladelsen. Dette skal meddeles i anmeldelsessystemet for EU-adgang til lægemidler, jf. artikel 58b i dette direktiv, og i forbindelse med en meddelelse om, at en anmodning vil blive fremsat på et senere tidspunkt, skal meddelelsen ledsages af en begrundelse. Når indehaveren af markedsføringstilladelsen har indgivet en ansøgning om prissætning og refusion, finder direktiv 89/105/EØF anvendelse. Når en medlemsstat ikke har overholdt de i direktiv 89/105/EØF fastsatte angivne frister, anses indehaveren af markedsføringstilladelsens forpligtelse i henhold til denne artikel for at være opfyldt i denne medlemsstat.

3. Uanset stk. 1 kan indehaveren af markedsføringstilladelsen for et udpeget lægemiddel til sjældne sygdomme eller et lægemiddel til avanceret terapi i stedet vælge kun at opfylde forpligtelserne i stk. 1 i de medlemsstater, hvor den relevante patientgruppe er blevet identificeret.

4. Efter aftale mellem en medlemsstat og indehaveren af en markedsføringstilladelse, kan der anvendes andre tidsfrister end dem, der er fastsat i stk. 1 og 2. En medlemsstat kan efter at have fremsat en anmodning i henhold til stk. 1 vælge at udstede en produktspecifik dispensation, hvorefter forpligtelsen til at indgive en ansøgning anses for at være opfyldt i denne medlemsstat.

5. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere kriterierne for undtagelse af lægemidler fra forpligtelserne i denne artikel på grundlag af lægemidlets art eller dets marked. De delegerede retsakter skal skabe klarhed for udviklere med hensyn til anvendelsen af undtagelser og fastsætte krav vedrørende upartiskhed og gennemsigtighed i afgørelser vedrørende de gennemførelsesretsakter, der er omhandlet i denne artikel. Efter høring af agenturet vedtager Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter en liste over de lægemidler, der skal undtages fra forpligtelserne i denne artikel. Opførelsen af et lægemiddel på den pågældende liste skal, hvor det er relevant, tage hensyn til omstændigheder i relation til lovgivningsmæssige procedurer og refusionsprocedurer vedrørende særlige lægemidler eller til, at det ikke er praktisk muligt at administrere et lægemiddel i de fleste medlemsstater. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2.

6. Når markedsføringstilladelsen overdrages til en anden retlig enhed inden udgangen af den i stk. 1 nævnte periode, overføres forpligtelsen til den nye indehaver af markedsføringstilladelsen.

7. Kommissionen indfører ved hjælp af gennemførelsesretsakter en forligsordning for at fremme drøftelser mellem ansøgere og medlemsstater om løsning af potentielle tvister i tilknytning til processen for indgivelse af en ansøgning om prissætning og refusion og med hensyn til tidsfristerne i direktiv 89/105/EØF. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2. I tilfælde af langvarig uenighed mellem en ansøger og en medlemsstat om opfyldelse af forpligtelsen i denne artikel gives Kommissionen bemyndigelse til at udstede en juridisk bindende afgørelse efter at have hørt agenturet.

8. Denne artikel forhindrer ikke indehaveren af en markedsføringstilladelse i at indgive en ansøgning om prissætning og refusion og at markedsføre et lægemiddel i en medlemsstat, uden at medlemsstaten har fremsat en anmodning i overensstemmelse med stk. 1. **[Ændring 174]**

Artikel 58b

Anmeldelsessystem for EU-adgang til lægemidler

1. Kommissionen opretter og vedligeholder et elektronisk anmeldelsessystem til anmeldelse af overensstemmelse med forpligtelserne i artikel 58a (»EU-systemet til anmeldelse af adgang til lægemidler«). Anmeldelsessystemet for EU-adgang til lægemidler skal være interoperabelt med andre relevante EU-dataarkiver vedrørende lægemidler.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal anvende anmeldelsessystemet for EU-adgang til lægemidler til at anmelde opfyldelsen af forpligtelserne i artikel 58a. I den medlemsstat, hvor markedsføringstilladelsen er gyldig, anvender den nationale kompetente myndighed anmeldelsessystemet for EU-adgang til lægemidler til at angive, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har opfyldt forpligtelserne i artikel 58a.

3. Senest den... [tre år efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] vedtager Kommissionen gennemførelsesretsakter med henblik på at fastsætte tekniske og organisatoriske krav. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2.

4. Senest den... [fem år efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] vurderer Kommissionen muligheden for at udvide anmeldelsessystemet for EU-adgang til lægemidler til andre områder af prissætningsprocessen for lægemidler som fastsat i direktiv 89/105/EØF, og vedtager, hvis det er relevant, gennemførelsesretsakter om oprettelse af dette udvidede system. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2. Anonymiserede data, der er indsamlet i medlemsstaterne, fra EU's anmeldelsessystem for adgang til lægemidler kan offentliggøres med henblik på indberetning med hensyn til adgang som omhandlet i artikel 86a. **[Ændring 175]**

Artikel 59

Markedsføring af produkter med pædiatriske indikationer

Hvis et lægemiddel godkendes til en pædiatrisk indikation efter gennemførelsen af en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, og det pågældende lægemiddel allerede er markedsført med andre terapeutiske indikationer, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen senest to år efter datoen for godkendelse af den pædiatriske indikation markedsføre lægemidlet under hensyntagen til den pædiatriske indikation i alle de medlemsstater, hvor lægemidlet allerede markedsføres.

Der oprettes et register over disse frister, som gøres offentligt tilgængeligt og koordineres af agenturet.

Artikel 60

Afbrydelse af markedsføringen af pædiatriske lægemidler

Hvis et lægemiddel er godkendt til en pædiatrisk indikation, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har nydt godt af belønninger eller incitamenter i henhold til dette direktivs artikel 86 eller artikel 93 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], og disse beskyttelsesperioder er udløbet, og hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen agter at ophøre med at markedsføre lægemidlet, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen overdrage denne til en tredjepart eller giver en tredjepart, der har erklæret sig villig til at fortsætte markedsføringen af det pågældende lægemiddel, tilladelse til at anvende den farmaceutiske, ikke-kliniske og kliniske dokumentation, der er indeholdt i lægemidlets sagsakter i henhold til artikel 14.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal underrette de kompetente myndigheder om, at den pågældende har til hensigt at ophøre med at markedsføre lægemidlet, senest tolv måneder før ophøret. De kompetente myndigheder gør disse oplysninger offentligt tilgængelige.

Artikel 61

Markedsføringstilladelsesindehaverens ansvar

Markedsføringstilladelsen berører ikke det civil- og strafferetlige ansvar, der påhviler indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Kapitel VI

Produktinformation og etikettering

Artikel 62

Produktresumé

1. Produktresuméet skal indeholde de oplysninger, der er angivet i bilag V.

2. For markedsføringstilladelser i henhold til artikel 9 og 11 og efterfølgende ændringer af sådanne markedsføringstilladelser kan ansøgere om tilladelse for et generisk eller biosimilært lægemiddel, hvis en eller flere af de terapeutiske indikationer, dosering, lægemiddelformer, administrationsmetoder eller -veje eller enhver anden måde, hvorpå lægemidlet kan anvendes, stadig er omfattet af patentret eller et supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler på det tidspunkt, hvor det generiske eller biosimilære lægemiddel blev markedsført, anmode om, at disse oplysninger ikke medtages i deres markedsføringstilladelse.

3. For alle lægemidlers vedkommende skal produktresuméet indeholde en standardformulering, hvormed sundhedspersoner udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger i overensstemmelse med det nationale indberetningssystem som omhandlet i artikel 106, stk. 1. Det skal være muligt at foretage indberetninger på flere forskellige måder, herunder som elektronisk indberetning, i overensstemmelse med artikel 106, stk. 1, andet afsnit.

Artikel 63

Almindelige principper vedrørende indlægssedlen

1. En indlægsseddel er obligatorisk for lægemidler.

2. Indlægssedlen skal være letlæselig og være affattet på en klar og forståelig måde og dermed give brugerne mulighed for at handle på behørig vis, om nødvendigt med hjælp fra sundhedspersoner.

3. Medlemsstaterne kan beslutte, at indlægssedlen ***for individuelle lægemidler, kategorier af lægemidler eller for alle lægemidler*** skal gøres tilgængelig ***både*** i papirform~~,~~ ***og*** elektronisk form***,*** eller ~~begge dele~~***kun i elektronisk form. I sidstnævnte tilfælde træffes beslutningen først efter høring af patienter, sygehjælpere og andre relevante interessenter***. Hvis der ikke findes sådanne særlige regler i en medlemsstat, skal ~~et lægemiddels emballage indeholde~~ en indlægsseddel ***gøres tilgængelig i elektronisk form og vedlægges*** i papirform ***i lægemidlets emballage***. Hvis indlægssedlen kun gøres tilgængelig elektronisk, skal patienten være garanteret ret til efter anmodning at få udleveret en trykt kopi af indlægssedlen uden at skulle betale for det, ligesom det skal sikres, at oplysningerne i digitalt format er let tilgængelige for alle patienter ***og er skrevet og udformet på en klar og letforståelig måde***. **[Ændring 176]**

3a. Såfremt en medlemsstat har besluttet, at indlægssedlen kun skal gøres tilgængelig elektronisk, skal patienterne gøres opmærksom på deres ret til at modtage et trykt eksemplar af indlægssedlen. **[Ændring 177]**

3b. Hvis en medlemsstat beslutter, at indlægssedlen skal gøres tilgængelig elektronisk, kan en indlægsseddel i papirform gøres tilgængelig på frivillig basis af indehaveren af markedsføringstilladelsen ud over den elektroniske indlægsseddel. **[Ændring 178]**

4. Uanset stk. 1 og 2 er en indlægsseddel ikke påkrævet, hvis de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 64 og 73, fremgår direkte af den ydre eller den indre emballage.

4a. Uanset stk. 3 må indlægssedlen, hvis lægemidlet er beregnet til at blive udleveret og administreret af en kvalificeret sundhedsperson snarere end at blive administreret af patienten selv, gøres tilgængelig alene i elektronisk form. **[Ændring 179]**

~~5. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 om ændring af stk. 3 ved at gøre den elektroniske udgave af indlægssedlen obligatorisk. Denne delegerede retsakt giver også patienten ret til en trykt kopi af indlægssedlen efter anmodning, uden at patienten skal betale for det. Delegationen af beføjelser finder anvendelse fra den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = fem år efter 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].~~ **[Ændring 180]**

6. ***Senest den... [12 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] vedtager*** Kommissionen ~~vedtager~~ gennemførelsesretsakter efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2, med henblik på at fastlægge fælles standarder for den elektroniske udgave af indlægssedlen, produktresuméet og etiketteringen under hensyntagen til den tilgængelige teknologi. **[Ændring 181]**

6a. Agenturet stiller et system til rådighed til at rumme de elektroniske produktoplysninger efter høring af medlemsstaterne og de relevante interessenter. Systemet skal være til rådighed senest [24 måneder efter dette direktivs ikrafttræden]. **[Ændring 182]**

7. ~~Hvis~~***Når*** indlægssedlen ~~stilles til rådighed~~***tilgås*** elektronisk, skal retten til privatlivets fred være sikret. Den teknologi, der giver adgang til oplysningerne, ***skal sikre beskyttelsen af personoplysninger i overensstemmelse med forordning (EU) 2016/679 og direktiv 2002/58/EF og*** må ikke gøre det muligt at identificere***, profilere,*** eller spore enkeltpersoner og må heller ikke anvendes til kommercielle formål***, herunder til reklame- eller markedsføringsaktiviteter***. **[Ændring 183]**

Artikel 64

Indlægssedlens indhold

1. Indlægssedlen udformes i overensstemmelse med produktresuméet, jf. artikel 62, stk. 1, og skal indeholde de oplysninger, der er angivet i bilag VI.

2. For alle lægemidlers vedkommende tilføjes en standardformulering, hvormed patienter udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger til deres læge, apotek eller sundhedsperson eller direkte til det i artikel 106, stk. 1 omhandlede nationale indberetningssystem, og hvori det nærmere angives, hvilke forskellige måder der kan anvendes til indberetning (elektronisk indberetning, indberetning til en postadresse eller andre indberetningsmåder) i overensstemmelse med artikel 106, stk. 1, andet afsnit.

3. ~~Indlægssedlen skal afspejle resultaterne af høringer af målpatientgrupper~~***Efter høring af patientmålgrupperne og andre relevante aktører vedtager Kommissionen retningslinjer*** for at sikre, at ~~den~~***indlægssedlen*** er læselig, forståelig og brugervenlig. **[*Ændring 184*]**

Artikel 65

Indholdet af etiketteringsoplysninger

1. Lægemidlers ydre emballage eller, hvis der ikke findes nogen ydre emballage, indre emballage, med undtagelse af den i artikel 66, stk. 2 og 3, omhandlede emballage, skal indeholde de etiketteringsoplysninger, der er angivet i bilag IV.

2. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at:

a) ændre listen over etiketteringsoplysninger i bilag IV for at tage hensyn til den videnskabelige udvikling eller patientbehov

b) supplere bilag IV ved at opstille en reduceret liste over obligatoriske etiketteringsoplysninger, som flersprogede pakningers ydre emballage skal være forsynet med.

Artikel 66

Etikettering af blisterpakninger eller små indre emballager

1. Indre emballager, bortset fra de i stk. 2 og 3 omhandlede, skal være forsynet med de oplysninger, der er foreskrevet i bilag IV***, og skal efter anmodning fra den kompetente myndighed give mulighed for udlevering enkeltvis, navnlig i tilfælde af en mangelsituation eller en stor folkesundhedsmæssig udfordring***. **[*Ændring 185*]**

2. Er de indre emballager indeholdt i en ydre emballage, der er udformet i overensstemmelse med kravene i artikel 65 og 73, skal de, når de har form af blisterpakninger, være forsynet med som minimum følgende oplysninger:

a) lægemidlets navn

b) navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen, der markedsfører det pågældende produkt

c) udløbsdato

d) batchnummer.

2a. Hver enkeltdosis i blisterpakningen skal være forsynet med følgende etiketteringsoplysninger:

a) lægemidlets navn fulgt af styrke og dispenseringsform

b) en datamatrix-kode, hvor følgende oplysninger er indkodet:

i) GTIN (Global Trade Identification Number)

ii) sidste anvendelsesdato

iii) batchnummer. **[*Ændring 186*]**

3. Små indre emballager, på hvilke det er umuligt at anføre de oplysninger, der er foreskrevet i artikel 65 og 73, skal være forsynet med som minimum følgende etiketteringsoplysninger:

a) lægemidlets navn og om nødvendigt administrationsvej

b) anvendelsesmåde

c) udløbsdato

d) batchnummer

e) indhold udtrykt i vægt, rumfang eller dosisenheder.

Artikel 67

Sikkerhedselementer

1. Receptpligtige lægemidler skal, medmindre de er opført på en liste efter proceduren i stk. 2, andet afsnit, litra b), være forsynet med de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer.

Ikke-receptpligtige lægemidler skal, medmindre de i henhold til en undtagelse er opført på en liste efter proceduren i stk. 2, andet afsnit, litra b), ***eller indehaveren af markedsføringstilladelsen vælger at gøre dette frivilligt,*** ikke være forsynet med de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer. **[Ændring 187]**

2. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere bilag IV ved at fastsætte detaljerede regler for sikkerhedselementerne.

Disse delegerede retsakter skal fastsætte følgende:

a) karakteristika og tekniske specifikationer for den entydige identifikator for de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer, som muliggør kontrol af lægemidlernes ægthed og identifikation af individuelle pakninger

b) lister over lægemidler eller kategorier af lægemidler, som, når der er tale om receptpligtig medicin, ikke skal være forsynet med sikkerhedselementerne og, når der er tale om ikke-receptpligtig medicin, skal være forsynet med de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer

c) procedurerne for den i stk. 4 omhandlede underretning af Kommissionen og et system til hurtig evaluering af og afgørelse om disse underretninger med henblik på anvendelse af litra b)

d) de nærmere ordninger for den kontrol af de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer, som foretages af fremstillere, engrosforhandlere, apotekere og fysiske eller juridiske personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden og af de kompetente myndigheder

e) bestemmelser vedrørende oprettelse, forvaltning og tilgængelighed af det datalagringssystem, der skal indeholde oplysninger om de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer, som muliggør kontrol af ægtheden og identifikation af lægemidler.

De i andet afsnit, litra b), omhandlede lister udarbejdes under hensyntagen til risikoen for forfalskning af de pågældende lægemidler eller kategorier af lægemidler. Med henblik herpå anvendes som minimum følgende kriterier:

a) lægemidlets pris og salgsmængde

b) antallet og hyppigheden af tidligere tilfælde af forfalskede lægemidler indberettet i Unionen og i tredjelande og den hidtidige udvikling for så vidt angår antallet og hyppigheden af disse tilfælde

c) de særlige karakteristika ved de pågældende lægemidler

d) alvorligheden af de lidelser, lægemidlerne er beregnet til behandling af

e) andre potentielle risici for folkesundheden.

De i litra d), andet afsnit, omhandlede ordninger skal muliggøre kontrol af ægtheden af hver enkelt leveret lægemiddelpakning, der er forsynet med de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer, og fastlægge omfanget af denne kontrol. Ved udarbejdelsen af disse ordninger skal der tages hensyn til særlige kendetegn ved forsyningskæderne i medlemsstaterne og til behovet for at sikre, at den indvirkning, kontrolforanstaltningerne har på bestemte aktører i forsyningskæderne, er forholdsmæssigt afpasset.

Med henblik på andet afsnit, litra e), afholdes omkostningerne til dette datalagringssystem af indehaverne af tilladelse til fremstilling af lægemidler, der er forsynet med sikkerhedselementerne.

3. Ved vedtagelsen af de i stk. 2 omhandlede delegerede retsakter tager Kommissionen behørigt hensyn til som minimum følgende:

a) beskyttelse af personoplysninger i overensstemmelse med EU-retten

b) de legitime interesser i at beskytte oplysninger af kommercielt fortrolig karakter

c) ejerskabet til og fortroligheden af data, der fremkommer ved anvendelsen af sikkerhedselementer, og

d) foranstaltningernes omkostningseffektivitet.

4. Medlemsstaternes kompetente myndigheder underretter Kommissionen om ikke-receptpligtige lægemidler, for hvilke de vurderer, at der er en risiko for forfalskning, og kan oplyse Kommissionen om lægemidler, for hvilke de skønner, at der ikke er nogen risiko for forfalskning i henhold til kriterierne i stk. 2, andet afsnit, litra b).

5. Medlemsstaterne kan med henblik på refusion eller lægemiddelovervågning udvide anvendelsesområdet for den i bilag IV omhandlede entydige identifikator til at omfatte ethvert lægemiddel, der er receptpligtigt eller refusionsberettiget.

6. Medlemsstaterne kan med henblik på refusion, lægemiddelovervågning, farmakoepidemiologi eller forlængelse af databeskyttelse i forbindelse med markedslancering gøre brug af oplysningerne i det i stk. 2, andet afsnit, litra e), omhandlede datalagringssystem.

7. Medlemsstaterne kan med henblik på patientsikkerheden udvide anvendelsesområdet for den i bilag IV omhandlede anordning til kontrol af, om den ydre emballage er blevet brudt, til at omfatte ethvert lægemiddel.

7a. For at garantere patientsikkerheden kan medlemsstaterne beslutte, at importerede lægemidler eller paralleldistribuerede lægemidler skal ompakkes i en ny ydre emballage. **[Ændring 188]**

Artikel 68

Etikettering og indlægsseddel for radionukleider og radioaktive lægemidler

1. Ud over reglerne i dette kapitel gælder det, at den ydre emballage og beholderen med lægemidler, der indeholder radionukleider, skal mærkes i overensstemmelse med bestemmelserne om transportsikkerhed for radioaktive stoffer som fastsat af Den Internationale Atomenergiorganisation. Desuden skal etiketteringen opfylde bestemmelserne i stk. 2 og 3.

2. Etiketten på afskærmningen skal omfatte de oplysninger, der er foreskrevet i artikel 65. Desuden skal der på afskærmningens etiket findes en forklaring til de på hætteglasset/ampullen anvendte koder, eventuelt med angivelse af mængden af radioaktivitet pr. dosis eller pr. hætteglas/ampul til et angivet tidspunkt og af antallet af kapsler eller, for væskers vedkommende, antallet af milliliter i beholderen.

3. Hætteglasset/ampullen skal mærkes med følgende oplysninger:

a) navn eller kode på lægemidlet, herunder navn eller kemisk symbol for det pågældende radionukleid

b) identifikation af batch og udløbsdato

c) det internationale symbol for radioaktivitet

d) fremstillerens navn og adresse

e) mængden af radioaktivitet, jf. stk. 2.

4. Den kompetente myndighed sikrer, at emballagen til radioaktive lægemidler, radionukleid-generatorer, radionukleid-kit eller radionukleid-prækursorer indeholder en detaljeret indlægsseddel. Teksten på denne indlægsseddel skal udarbejdes i overensstemmelse med artikel 64, stk. 1. Desuden skal sedlen indeholde oplysninger om de forsigtighedsregler, som brugeren eller patienten skal iagttage under tilberedning og indgift af lægemidlet, og særlige sikkerhedsforanstaltninger i forbindelse med bortskaffelse af emballagen og eventuelt ubrugt indhold heri.

Artikel 69

Særlige oplysningskrav vedrørende antimikrobielle lægemidler

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersoner~~, bl.a. via lægemiddelkonsulenter, jf. artikel 175, stk. 1, litra c),~~ har adgang til undervisningsmateriale vedrørende hensigtsmæssig anvendelse af diagnostiske værktøjer, afprøvning eller andre diagnostiske tilgange i relation til antibiotikaresistente patogener, som kan give information om anvendelse af det pågældende antimikrobielle lægemiddel. ***Alt informationsmateriale skal være foreneligt med produktresuméet.*** **[Ændring 189]**

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at emballagen til antimikrobielle lægemidler indeholder et dokument med særlige oplysninger om det pågældende lægemiddel, som stilles til rådighed for patienten tillige med indlægssedlen (»oplysningskort«), med oplysninger om antimikrobiel resistens og hensigtsmæssig brug og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler.

Medlemsstaterne ~~kan beslutte~~***skal sikre***, at oplysningskortet ~~skal~~ gøres tilgængeligt i papirform~~,~~ ***eller både i papirform og*** elektronisk form ~~eller begge dele. Hvis der ikke findes sådanne specifikke regler i en medlemsstat, skal~~***i*** emballagen til et antimikrobielt lægemiddel ~~omfatte et oplysningskort i papirform~~. **[*Ændring 190*]**

3. Teksten til oplysningskortet skal være tilpasset bilag VI.

Medlemsstaterne indfører passende systemer til bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler i lokalsamfundet og informerer offentligheden om korrekte metoder til bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler. **[*Ændring 191*]**

3a. Kommissionen kan efter høring af agenturet vedtage gennemførelsesretsakter, der fastsætter yderligere standarder for oplysningskortet. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2. **[*Ændring 192*]**

Artikel 70

Læselighed

Indlægssedlen og de i dette kapitel omhandlede etiketteringsoplysninger skal være letlæselige, letforståelige og umulige at slette.

Artikel 71

Adgang for personer med handicap

Lægemidlets navn skal også angives i blindeskrift på emballagen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at den i artikel 63 omhandlede indlægsseddel efter anmodning fra patientsammenslutninger gøres tilgængelig i formater, der egner sig for personer med handicap, herunder blinde og svagtseende.

Artikel 72

Medlemsstaternes etiketteringskrav

1. Uanset artikel 77 kan medlemsstaterne kræve særlig etikettering af et lægemiddel, som skal indeholde følgende oplysninger:

a) lægemidlets pris

b) bestemmelserne om refusion fra sygesikringsorganerne

c) bestemmelserne om udlevering af lægemidlet til patienten, jf. kapitel IV

d) ægthed og identifikation, jf. artikel 67, stk. 5.

2. For lægemidler, for hvilke der er udstedt en centraliseret markedsføringstilladelse som omhandlet i artikel 5, følger medlemsstaterne ved anvendelsen af nærværende artikel den i artikel 77 omhandlede detaljerede vejledning.

Artikel 73

Symboler og piktogrammer

Den ydre ***emballage, den indre*** emballage og indlægssedlen kan være forsynet med symboler eller piktogrammer til forklaring af visse af de i artikel 64, stk. 1, ***artikel 65*** og artikel ~~65~~**69** omhandlede oplysninger samt andre oplysninger, der er forenelige med produktresuméet, og som kan være nyttige for patienten, med udelukkelse af ethvert element, der kan have karakter af reklame. **[*Ændring 193*]**

Artikel 74

Sprogkrav

1. De i artikel 64 og 65 omhandlede oplysninger vedrørende etikettering skal være affattet på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, som fastlagt af den pågældende medlemsstat med henblik på dette direktiv.

2. Stk. 1 er ikke til hinder for, at de pågældende oplysninger kan være affattet på flere forskellige sprog, under forudsætning af at det er de samme oplysninger, der gives på alle sprogene.

3. Indlægssedlen skal være klart læselig på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, som fastlagt af den pågældende medlemsstat med henblik på dette direktiv.

4. Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan også helt eller delvist dispensere fra kravet om, at etiketteringen og indlægssedlen skal være affattet på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, som fastlagt af den pågældende medlemsstat med henblik på dette direktiv. ***Når en kompetent myndighed helt eller delvist dispenserer fra sprogkravene, der gælder for etiketten eller indlægssedlen, skal patienternes ret til gratis og efter anmodning at modtage en trykt kopi på det eller de*** officielle sprog ***i medlemsstaten sikres***.

For så vidt angår flersprogede pakninger kan en medlemsstat tillade, at etiketteringen og indlægssedlen affattes på et af Unionens officielle sprog, som almindeligvis forstås i de medlemsstater, hvor den flersprogede pakning markedsføres. **[Ændring 194]**

Artikel 75

Medlemsstaters dispensation fra krav vedrørende etikettering og indlægsseddel

Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan, forudsat at de træffer de foranstaltninger, de måtte finde nødvendige for at beskytte folkesundheden, dispensere fra kravet om, at etiketteringen og indlægssedlen skal indeholde de i artikel 64 og 65 krævede oplysninger, i følgende tilfælde:

a) hvis lægemidlet ikke er bestemt til at blive udleveret direkte til patienten

b) hvis der er problemer med tilgængeligheden af lægemidlet

c) hvis der er pladsmangel på grund af emballagens eller indlægssedlens størrelse eller i tilfælde af flersprogede pakninger eller indlægssedler

d) i tilfælde af en folkesundhedsmæssig krisesituation

e) for at lette adgangen til lægemidler i den pågældende medlemsstat.

Artikel 76

Godkendelse af oplyst etikettering og indlægsseddel

1. En eller flere modeller af den ydre og indre emballage samt indlægssedlen til et lægemiddel skal forelægges for de for udstedelse af markedsføringstilladelsen kompetente myndigheder samtidig med ansøgningen om markedsføringstilladelse. Desuden skal den kompetente myndighed forelægges resultaterne af de evalueringer, der er foretaget i samarbejde med patientmålgrupper.

2. De kompetente myndigheder afslår ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, hvis etikettering eller indlægsseddel ikke opfylder forskrifterne i dette kapitel eller ikke er i overensstemmelse med oplysningerne i produktresuméet.

3. Ethvert udkast til ændring af et element i etiketteringen eller indlægssedlen, som er dækket af dette kapitel, og som ikke står i forbindelse med produktresuméet, skal forelægges for de kompetente myndigheder. Såfremt de kompetente myndigheder ikke har gjort indsigelse mod udkastet til ændring inden for en frist på 90 dage fra ansøgningens indgivelse, kan ansøgeren foretage de pågældende ændringer.

4. Det, at de kompetente myndigheder ikke har afslået en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel i henhold til stk. 2 eller ikke har gjort indsigelse mod en ændring af etiketteringen eller af indlægssedlen i henhold til stk. 3, berører ikke det ansvar, der efter almindelige retsregler påhviler fremstilleren og indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 77

Vejledning om etiketteringsoplysninger

Kommissionen udarbejder og offentliggør i samråd med medlemsstaterne og de berørte parter detaljeret vejledning om især:

a) ordlyden af visse særlige advarsler for bestemte kategorier af lægemidler

aa) formuleringen om hensigtsmæssig anvendelse og sikker bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler **[Ændring 195]**

b) særlige behov for information for så vidt angår ikke-receptpligtige lægemidler

c) læseligheden af de oplysninger, der er anført i etiketteringen og på indlægssedlen

d) metoderne til identifikation af lægemidler og verifikation af deres ægthed

e) listen over hjælpestoffer, der skal være angivet i etiketteringen af lægemidler, samt måden, hvorpå disse hjælpestoffer skal angives

f) harmoniserede bestemmelser for gennemførelse af artikel 72.

Artikel 78

Markedsføring af etiketterede lægemidler

Medlemsstaterne må ikke forbyde eller hindre markedsføring af lægemidler på deres område af grunde, der vedrører etiketteringen eller indlægssedlen, hvis disse opfylder kravene i dette kapitel.

Artikel 79

Manglende overholdelse af kravene vedrørende etikettering og indlægsseddel

Overholdes forskrifterne i dette kapitel ikke, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder, efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har undladt at efterkomme en henstilling, suspendere markedsføringstilladelsen, indtil lægemidlets etikettering og indlægsseddel er bragt i overensstemmelse med kravene i dette kapitel.

Kapitel VII

Lovgivningsmæssig beskyttelse, uopfyldte medicinske behov og belønninger for pædiatriske lægemidler

Artikel 80

Lovgivningsmæssig data- og markedsbeskyttelse

1. Der må i den i overensstemmelse med artikel 81 fastsatte periode (»den lovgivningsmæssige databeskyttelsesperiode«) ikke henvises til data som omhandlet i bilag I, der oprindelig blev fremlagt med henblik på at opnå markedsføringstilladelse, af en anden ansøger til en efterfølgende markedsføringstilladelse.

2. Et lægemiddel, der er omfattet af en efterfølgende markedsføringstilladelse som omhandlet i stk. 1, må ikke markedsføres i en periode på to år efter udløbet af de relevante lovgivningsmæssige databeskyttelsesperioder som omhandlet i artikel 81.

2a. Den periode, der er omhandlet i denne artikels stk. 2, forlænges med en tillægsperiode på et år, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen i den databeskyttelsesperiode, der er omhandlet i artikel 81, opnår en tilladelse til en supplerende terapeutisk indikation, forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen med understøttende data har påvist en betydelig klinisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger. Denne forlængelse kan kun indrømmes én gang. **[Ændring 196]**

3. Uanset stk. 1 kan indehaveren af en markedsføringstilladelse give ansøgeren om en anden markedsføringstilladelse dataadgangstilladelse for de data, indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde i overensstemmelse med bilag I, jf. artikel 14.

4. Uanset stk. 1 og 2 gælder det, at hvis en relevant ***national*** myndighed i Unionen har udstedt en tvangslicens ***på betingelser, der er fastsat i EU-retten, og i overensstemmelse med internationale aftaler*** til en part ~~med henblik på håndtering af en folkesundhedsmæssig krisesituation~~, suspenderes data- og markedsbeskyttelsen for den pågældende part, i det omfang dette kræves ved tvangslicensen, i tvangslicensens gyldighedsperiode ***i den eller de medlemsstater, hvor tvangslicensen er udstedt***. **[Ændring 197]**

4a. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for det lægemiddel, for hvilket der er udstedt en tvangslicens, informeres straks om beslutningen. **[Ændring 198]**

5. Den i stk. 1 omhandlede databeskyttelsesperiode gælder også i medlemsstater, hvor lægemidlet ikke er godkendt eller ikke længere er godkendt.

Artikel 81

Lovgivningsmæssige databeskyttelsesperioder

1. Den lovgivningsmæssige databeskyttelsesperiode er ***syv år og seks måneder***~~seks år~~ fra datoen for udstedelse af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel i henhold til artikel 6, stk. 2. For markedsføringstilladelser, der hører ind under samme samlede markedsføringstilladelse, regnes databeskyttelsesperioden fra datoen for udstedelse af den oprindelige markedsføringstilladelse i Unionen. **[Ændring 199]**

2. Med forbehold af en videnskabelig vurdering foretaget af den relevante kompetente myndighed forlænges den i stk. 1 omhandlede databeskyttelsesperiode med:

~~a) 24 måneder, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen dokumenterer, at betingelserne i artikel 82, stk. 1, er opfyldt senest to år efter datoen for udstedelse af markedsføringstilladelsen eller senest tre år efter denne dato, hvis der er tale om en af følgende enheder:~~

~~i) SMV'er som defineret i Kommissionens henstilling 2003/361/EF~~

~~ii) enheder, der ikke udøver økonomisk aktivitet (»almennyttige enheder«)~~

~~iii) virksomheder, som på tidspunktet for udstedelsen af en markedsføringstilladelse højst har fået tildelt fem centraliserede markedsføringstilladelser for den pågældende virksomhed eller, hvis der er tale om en virksomhed tilhørende en koncern, for den koncern, virksomheden er en del af, siden etableringen af virksomheden eller koncernen, alt efter hvad der er sket først~~ **[Ændring 200]**

b) ~~seks~~***12*** måneder, hvis ansøgeren om markedsføringstilladelsen på tidspunktet for indgivelse af den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse dokumenterer, at lægemidlet imødekommer et uopfyldt medicinsk behov, jf. artikel 83 **[Ændring 201]**

c) seks måneder for lægemidler, der indeholder et nyt virksomt stof, hvis der i de kliniske forsøg til støtte for den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse er anvendt en relevant og evidensbaseret komparator i overensstemmelse med den videnskabelige rådgivning fra agenturet

ca) seks måneder, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen dokumenterer, at en betydelig del af forskningen og udviklingen, herunder det prækliniske og kliniske stadie, i forbindelse med lægemidlet er blevet udført i Unionen og i det mindste delvist i samarbejde med offentlige enheder, herunder universitetshospitaler, ekspertisecentre og bioklynger i Unionen. **[Ændring 202]**

~~d) 12 måneder, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for databeskyttelsesperioden opnår en tilladelse for en yderligere terapeutisk indikation, for hvilken indehaveren af markedsføringstilladelsen på grundlag af de relevante data har påvist en betydelig klinisk fordel i forhold til eksisterende behandlingsformer.~~ **[Ændring 203]**

Er der tale om en markedsføringstilladelse på særlige vilkår udstedt i henhold til artikel 19 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], finder den i første afsnit, litra b), omhandlede forlængelse kun anvendelse, hvis der senest fire år efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen på særlige vilkår er udstedt en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i henhold til artikel 19, stk. 7, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

~~Forlængelse som omhandlet i første afsnit, litra d), kan kun indrømmes én gang.~~ **[Ændring 204]**

Senest den... [12 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] vedtager Kommissionen delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv ved at fastsætte de proceduremæssige aspekter og kriterier vedrørende dette stykkes første afsnit, litra ca). **[Ændring 205]**

3. Agenturet udsteder videnskabelige retningslinjer, jf. stk. 2, litra c), om kriterier for forslag til en komparator til et klinisk forsøg under hensyntagen til resultaterne af høringen af Kommissionen og de myndigheder eller organer, der er involveret i den i artikel 162 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] omhandlede høringsmekanisme.

3a. Den lovgivningsmæssige beskyttelse, der er omhandlet i stk. 1 og 2, må ikke overstige otte år og seks måneder. **[Ændring 206]**

~~*Artikel 82*~~

~~Forlængelse af databeskyttelsesperioden for lægemidler, der leveres i medlemsstaterne~~

~~1. Forlængelse af databeskyttelsesperioden som omhandlet i artikel 81, stk. 2, første afsnit, litra a), kan kun indrømmes, hvis det pågældende lægemiddel frigives og kontinuerligt tilføres til forsyningskæden i de fornødne mængder og i de præsentationer, der er nødvendige for at dække patienternes behov i de medlemsstater, hvor markedsføringstilladelsen er gyldig.~~

~~Den i første afsnit omhandlede forlængelse finder anvendelse på lægemidler, for hvilke der er udstedt en centraliseret markedsføringstilladelse, jf. artikel 5, eller for hvilke der er udstedt en national markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure, jf. kapitel III, afdeling 3.~~

~~2. For at opnå en forlængelse som omhandlet i artikel 81, stk. 2, første afsnit, litra a), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen ansøge om ændring af den pågældende markedsføringstilladelse.~~

~~Ansøgningen om den pågældende ændring indgives mellem 34 og 36 måneder efter datoen for udstedelse af den oprindelige markedsføringstilladelse, eller for enheder som omhandlet i artikel 81, stk. 2, første afsnit, litra a), mellem 46 og 48 måneder efter denne dato.~~

~~Ansøgningen om ændringen skal indeholde dokumentation fra de medlemsstater, hvor markedsføringstilladelsen er gyldig. Denne dokumentation skal:~~

~~a) bekræfte, at betingelserne i stk. 1 er opfyldt på deres område, eller~~

~~b) bekræfte dispensation fra betingelserne i stk. 1 på deres område med henblik på forlængelsen.~~

~~Positive beslutninger truffet i henhold til artikel 2 og 6 i Rådets direktiv 89/105/EØF~~ ([48]) ~~anses for at svare til en bekræftelse som omhandlet i tredje afsnit, litra a).~~

~~3. For at modtage den i stk. 2, tredje afsnit, omhandlede dokumentation skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsætte en anmodning herom til den relevante medlemsstat. Senest 60 dage efter anmodningen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen udsteder medlemsstaten en bekræftelse af overholdelse eller en begrundet erklæring om manglende overholdelse; alternativt afgiver den en erklæring om ikke-indsigelse mod forlængelse af den lovgivningsmæssige databeskyttelsesperiode i henhold til denne artikel.~~

~~4. I tilfælde, hvor en medlemsstat ikke har reageret på ansøgningen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den i stk. 3 omhandlede frist, betragtes dette som en erklæring om ikke-indsigelse.~~

~~For lægemidler, for hvilke der er udstedt en centraliseret markedsføringstilladelse, ændrer Kommissionen markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 47 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] for at forlænge databeskyttelsesperioden. For lægemidler, for hvilke der er udstedt en markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure, ændrer medlemsstaternes kompetente myndigheder markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 92 for at forlænge databeskyttelsesperioden.~~

([48]) ~~Rådets direktiv 89/105/EØF af 21. december 1988 om gennemsigtighed i prisbestemmelserne for lægemidler til mennesker og disse lægemidlers inddragelse under de nationale sygesikringsordninger (EFT L 40 af 11.2.1989, s. 8).~~

~~5. Medlemsstaternes repræsentanter kan anmode Kommissionen om at drøfte spørgsmål vedrørende den praktiske anvendelse af denne artikel i det udvalg, der er nedsat ved Rådets afgørelse 75/320/EØF ([49]) («lægemiddeludvalget»). Kommissionen kan indbyde organer med ansvar for medicinsk teknologivurdering, jf. forordning (EU) 2021/2282, eller som fornødent nationale organer med ansvar for prissætning og refusion til at deltage i Lægemiddeludvalgets drøftelser.~~

~~6. Kommissionen kan på grundlag af medlemsstaternes og de relevante berørte parters erfaringer vedtage gennemførelsesforanstaltninger vedrørende de proceduremæssige aspekter, der er beskrevet i denne artikel, og vedrørende betingelserne i stk. 1. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter proceduren i artikel 214, stk. 2.~~ **[*Ændring 207*]**

Artikel 83

Lægemidler, der imødekommer et uopfyldt medicinsk behov

1. Et lægemiddel anses for at imødekomme et uopfyldt medicinsk behov, hvis mindst én af dets terapeutiske indikationer vedrører en livstruende eller alvorligt invaliderende sygdom, og følgende betingelser er opfyldt:

a) Der findes ikke noget i Unionen godkendt lægemiddel til den pågældende sygdom, eller sygdommen forbindes — til trods for at der findes godkendte lægemidler til den i Unionen — med en fortsat høj sygelighed eller dødelighed.

b) Anvendelsen af lægemidlet medfører en betydningsfuld reduktion af sygeligheden eller dødeligheden som følge af sygdommen for den relevante patientgruppe.

2. Udpegede lægemidler til sjældne sygdomme, jf. artikel 67 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], anses for at imødekomme et uopfyldt medicinsk behov.

3. Når agenturet vedtager videnskabelige retningslinjer for anvendelsen af denne artikel, hører det Kommissionen samt de i ***henholdsvis*** artikel 162***, stk. 1 eller 2,*** i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] omhandlede myndigheder eller organer ***og interessenter***. **[*Ændring 208*]**

Artikel 84

Databeskyttelse for lægemidler til nye anvendelsesformål

1. Der indrømmes en lovgivningsmæssig databeskyttelsesperiode på fire år for et lægemiddel for en ny terapeutisk indikation, der ikke tidligere er godkendt i Unionen, forudsat at:

a) der er gennemført fyldestgørende ikke-kliniske eller kliniske undersøgelser vedrørende den terapeutiske indikation, som dokumenterer, at denne frembyder en betydelig klinisk fordel, og

b) lægemidlet er godkendt i overensstemmelse med artikel 9-12 og ikke tidligere har været omfattet af databeskyttelse, eller der er gået 25 år siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel.

2. Den i stk. 1 omhandlede databeskyttelsesperiode kan kun indrømmes én gang for et lægemiddel.

3. I den i stk. 1 omhandlede databeskyttelsesperiode skal det af markedsføringstilladelsen fremgå, at lægemidlet er et eksisterende lægemiddel, som er godkendt i Unionen, og som er godkendt med en yderligere terapeutisk indikation.

([49]) ~~Rådets afgørelse af 20. maj 1975 om nedsættelse af et lægemiddeludvalg (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 23.)~~

Artikel 85

Undtagelse fra beskyttelsen af intellektuelle ejendomsrettigheder

Patentrettigheder eller supplerende beskyttelsescertifikater i henhold til [forordning (EF) nr. 469/2009 —– Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt, når den er vedtaget] anses ikke for at være krænket, når ~~et referencelægemiddel anvendes~~***de nødvendige undersøgelser, forsøg og andre aktiviteter udelukkende udføres*** med henblik på: **[*Ændring 209*]**

a) undersøgelser, forsøg og andre aktiviteter, der udføres for at tilvejebringe data til en ansøgning om: **[*Ændring 210*]**

   i) ***opnåelse af en*** markedsføringstilladelse ~~for generiske, biosimilære, hybride eller biohybride lægemidler samt~~***og*** efterfølgende ændringer **[*Ændring 211*]**

   ii) ***udførelse af en*** medicinsk teknologivurdering som defineret i forordning (EU) 2021/2282 **[*Ændring 212*]**

   iii) ~~prissætning og refusion~~***opnåelse af prissætnings- og refusionsgodkendelse og*** **[*Ændring 213*]**

   iiia) de efterfølgende praktiske krav i forbindelse med sådanne aktiviteter. **[*Ændring 214*]**

aktiviteter, der udføres udelukkende til de i ~~litra a)~~***stykke 1*** nævnte formål, og som***, alt efter hvad der er relevant, skal*** ~~kan~~ omfatte indgivelse af ansøgningen om markedsføringstilladelse samt udbud, fremstilling, salg, levering, opbevaring, import, anvendelse og køb af patenterede lægemidler eller processer, også fra tredjepartsleverandørers og tjenesteyderes side. **[*Ændring 215*]**

Denne undtagelse omfatter ikke markedsføring af de lægemidler, der er resultatet af sådanne aktiviteter.

Artikel 85a

Udelukkelse af intellektuelle ejendomsrettigheder

1. Medlemsstaterne betragter de procedurer og afgørelser, der er omhandlet i artikel 85, som lovgivningsmæssige eller administrative procedurer, der som sådan er uafhængige af håndhævelse af intellektuelle ejendomsrettigheder.

2. Beskyttelsen af intellektuelle ejendomsrettigheder er ikke en gyldig grund til at afvise, suspendere, forsinke, tilbagetrække eller tilbagekalde afgørelser som omhandlet i artikel 85.

3. Stk. 1 og 2 finder anvendelse med forbehold af EU-lovgivning og national lovgivning vedrørende beskyttelse af intellektuelle ejendomsrettigheder. **[*Ændring 216*]**

Artikel 86

Belønninger for pædiatriske lægemidler

1. Hvis en ansøgning om markedsføringstilladelse indeholder resultaterne af alle undersøgelser, der er gennemført i overensstemmelse med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, er indehaveren af patentet eller det supplerende beskyttelsescertifikat berettiget til en seksmåneders forlængelse af den i artikel 13, stk. 1 og 2, i [forordning (EF) nr. 469/2009 — Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt, når den er vedtaget] omhandlede periode.

Første afsnit finder også anvendelse, når gennemførelsen af den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan ikke fører til godkendelse af en pædiatrisk indikation, men resultaterne af de gennemførte undersøgelser anføres i produktresuméet og, hvis det er relevant, på indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.

2. Medtagelsen i en markedsføringstilladelse af den erklæring, der er omhandlet i dette direktivs artikel 49, stk. 2, eller i artikel 90, stk. 2, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], sker med henblik på anvendelsen af stk. 1.

3. Når procedurerne i kapitel III, afdeling 3 og 4, er blevet anvendt, indrømmes den i stk. 1 omhandlede seksmåneders forlængelse kun, hvis lægemidlet er godkendt i alle medlemsstater.

4. Hvis der er tale om en ansøgning om nye terapeutiske indikationer, herunder pædiatriske indikationer, nye lægemiddelformer, nye styrker og nye administrationsveje for godkendte lægemidler, som er beskyttet enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til [forordning (EF) nr. 469/2009 — Publikationskontoret: Erstat venligst med henvisning til den nye retsakt, når den er vedtaget] eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af det supplerende beskyttelsescertifikat, som fører til godkendelse af en ny pædiatrisk indikation, finder stk. 1, 2 og 3 ikke anvendelse, hvis ansøgeren ansøger om, og opnår, en forlængelse på et år af markedsføringsbeskyttelsesperioden for det pågældende lægemiddel med den begrundelse, at denne nye pædiatriske indikation frembyder en betydelig klinisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger, jf. artikel 81, stk. 2, første afsnit, litra d).

Artikel 86a

Indberetning med hensyn til adgang til lægemidler

Kommissionen udvikler i samarbejde med medlemsstaterne indikatorer til måling af adgangen til lægemidler i Unionen. Disse indikatorer skal være evidensbaserede, målbare og regelmæssigt revideres for at afspejle udviklingen i sundhedsvæsenet i Unionen.

Kommissionen offentliggør en rapport med en vurdering af adgangen til lægemidler og hindringerne for at forbedre en sådan adgang i hver medlemsstat og på aggregeret EU-plan. Rapporten gøres offentligt tilgængelig.

På grundlag af rapporten opretter Kommissionen et særligt websted med lettilgængelige oplysninger om indikatorer for adgang og adgang til lægemidler i Unionen, der er henvendt til den brede offentlighed og relevante interessenter.

***Rapporten udarbejdes for første gang senest den [datoen for udgangen af det andet år efter dette direktivs ikrafttræden] og hvert femte år derefter.* [Ændring 217]**

Kapitel VIII

Foranstaltninger efter tilladelse til markedsføring

Artikel 87

Pålagte undersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse kan medlemsstatens kompetente myndighed pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen en forpligtelse til at:

a) gennemføre en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, hvis der er betænkeligheder vedrørende risiciene ved et godkendt lægemiddel. Hvis de samme betænkeligheder gør sig gældende for mere end ét lægemiddel, tilskynder medlemsstatens kompetente myndighed efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning de pågældende indehavere af markedsføringstilladelserne til at gennemføre en fælles sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring

b) gennemføre en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, hvis forståelsen af sygdommen eller behandlingsmetoderne indikerer, at tidligere virkningsundersøgelser måske vil skulle ændres væsentligt. Forpligtelsen til at gennemføre virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring skal være baseret på de delegerede retsakter vedtaget i henhold til artikel 88 under hensyntagen til den i artikel 123 omhandlede videnskabelige vejledning

c) gennemføre en miljørisikovurderingsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring/indsamle overvågningsdata eller oplysninger om anvendelse, hvis der er betænkeligheder vedrørende risiciene for miljøet eller folkesundheden, herunder antimikrobiel resistens, ved et godkendt lægemiddel eller et relateret virksomt stof. ***Hvis miljørisikovurderingsundersøgelsen efter tilladelse til markedsføring vedrører et antimikrobielt lægemiddel skal den omfatte relevante og sammenlignelige data om salgsmængden og anvendelsen pr. type af antimikrobielle lægemidler. Agenturet samarbejder med medlemsstaterne og med andre EU-agenturer om at analysere disse data og offentliggør en årsrapport. Agenturet tager hensyn til disse data, når det vedtager alle relevante retningslinjer og anbefalinger.* [Ændring 218]**

Hvis de samme betænkeligheder gør sig gældende for mere end ét lægemiddel, tilskynder medlemsstatens kompetente myndighed efter høring af agenturet de pågældende indehavere af markedsføringstilladelserne til at gennemføre en fælles miljørisikovurderingsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

Pålæggelse af en sådan forpligtelse skal begrundes behørigt, meddeles skriftligt og omfatte formålet med og en frist for fremlæggelse og gennemførelse af undersøgelsen. ***Oplysninger om pålagte undersøgelser efter godkendelse skal anføres i produktets europæiske offentlige vurderingsrapport og i en database ved den kompetente myndighed.*** **[Ændring 219]**

2. Medlemsstatens kompetente myndighed giver indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for inden for en frist, som myndigheden fastsætter, at fremsætte skriftlige bemærkninger vedrørende pålæggelsen af forpligtelsen, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.

3. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremsat, trækker medlemsstatens kompetente myndighed forpligtelsen tilbage eller bekræfter den. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed bekræfter forpligtelsen, ændres markedsføringstilladelsen, således at forpligtelsen indgår som en betingelse for markedsføringstilladelsen, og risikostyringssystemet ajourføres som relevant i overensstemmelse hermed.

Artikel 88

Delegerede retsakter om virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

1. Med henblik på at fastlægge de situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet i henhold til artikel 44 og 87, kan Kommissionen ved hjælp af delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 vedtage foranstaltninger, der supplerer artikel 44 og 87.

2. Når Kommissionen vedtager sådanne delegerede retsakter, handler den i overensstemmelse med dette direktivs bestemmelser.

Artikel 89

Registrering af betingelser i relation til markedsføringstilladelser

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indarbejde alle betingelser vedrørende sikkerhed og virkning som omhandlet i artikel 44, 45 og 87 i sit risikostyringssystem.

2. Medlemsstaterne oplyser agenturet om, hvilke markedsføringstilladelser de har udstedt på de i artikel 44 og 45 fastsatte betingelser, og om alle forpligtelser pålagt i henhold til artikel 87.

Artikel 90

Ajourføring af markedsføringstilladelser i overensstemmelse med den videnskabelige og teknologiske udvikling

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal, efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med kapitel III, for så vidt angår de i ansøgningen om denne markedsføringstilladelse angivne fremstillings- og kontrolmetoder tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og indføre de ændringer, der måtte være nødvendige for at sikre, at lægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

Disse ændringer skal godkendes af den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal uden unødigt ophold forelægge medlemsstatens kompetente myndighed alle nye oplysninger, der vil kunne medføre ændringer i de i artikel 6, artikel 9-13, artikel 62, artikel 41, stk. 5, bilag I eller bilag II omhandlede oplysninger og dokumenter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er navnlig forpligtet til uden unødigt ophold at underrette medlemsstatens kompetente myndighed om ethvert forbud eller enhver begrænsning, som indehaveren af markedsføringstilladelsen eller enhver anden enhed, der har et kontraktligt forhold med indehaveren af markedsføringstilladelsen, pålægges af de kompetente myndigheder i de lande, hvor lægemidlet markedsføres, og om andre nye oplysninger, som vil kunne påvirke vurderingen af fordele og risici ved det pågældende lægemiddel. Oplysningerne skal omfatte både positive og negative resultater af kliniske forsøg eller andre undersøgelser vedrørende alle terapeutiske indikationer og populationer, uanset om de er medtaget i markedsføringstilladelsen eller ej, samt data om anvendelse af lægemidlet uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at betingelserne i markedsføringstilladelsen, herunder produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, ajourføres i overensstemmelse med den aktuelle videnskabelige viden, bl.a. konklusioner af vurderinger og anbefalinger, der gøres offentligt tilgængelige på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 104 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge data, der dokumenterer, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal besvare sådanne anmodninger fyldestgørende og inden for den fastsatte frist. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også fyldestgørende og inden for den fastsatte frist besvare enhver anmodning fra en kompetent myndighed vedrørende gennemførelsen af tidligere pålagte foranstaltninger, herunder risikominimeringsforanstaltninger.

5. Medlemsstatens kompetente myndighed kan til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge en kopi af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forelægge kopien senest syv dage efter modtagelsen af anmodningen.

6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også fyldestgørende og inden for den fastsatte frist besvare enhver anmodning fra en kompetent myndighed vedrørende gennemførelsen af alle foranstaltninger, der tidligere er pålagt vedrørende risici for miljøet eller folkesundheden, herunder antimikrobiel resistens.

Artikel 91

Ajourføring af risikostyringsplaner

1. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel som omhandlet i artikel 9 og 11 skal forelægge de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder en risikostyringsplan og en sammenfatning heraf, hvis markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet trækkes tilbage, men markedsføringstilladelsen for det i artikel 9 og 11 omhandlede lægemiddel opretholdes.

Risikostyringsplanen og sammenfatningen heraf skal fremlægges for de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder senest 60 dage efter tilbagetrækningen af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet via en ændring.

2. Medlemsstatens kompetente myndighed kan pålægge en indehaver af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel som omhandlet i artikel 9 og 11 at fremlægge en risikostyringsplan og en sammenfatning heraf, hvis:

a) der er pålagt yderligere risikominimeringsforanstaltninger for referencelægemidlet, eller

b) det er berettiget af hensyn til lægemiddelovervågningen.

3. I tilfælde som omhandlet i stk. 2, litra a), skal risikostyringsplanen bringes i overensstemmelse med risikostyringsplanen for referencelægemidlet.

4. Pålæggelse af den i stk. 3 omhandlede forpligtelse skal begrundes behørigt og skriftligt, meddeles til indehaveren af markedsføringstilladelsen og omfatte angivelse af fristen for fremlæggelse af risikostyringsplanen og sammenfatningen ved hjælp af en ændring.

Artikel 92

Ændring af markedsføringstilladelser

1. En ansøgning om ændring af en markedsføringstilladelse skal indgives elektronisk af indehaveren af markedsføringstilladelsen i de formater, agenturet stiller til rådighed, medmindre ændringen er en opdatering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen af dennes oplysninger i en database.

2. Ændringer inddeles i forskellige kategorier afhængigt af niveauet af risikoen for folkesundheden og den potentielle indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning. Disse kategorier skal spænde fra ændringer i betingelserne i markedsføringstilladelsen med den største potentielle indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning til ændringer med ingen eller kun minimal indvirkning herpå.

3. Procedurerne for behandling af ansøgninger om ændringer skal stå i et rimeligt forhold til den relevante risiko og indvirkning. Disse procedurer skal spænde fra procedurer, der først tillader implementering efter godkendelse på grundlag af en fuldstændig videnskabelig vurdering, til procedurer, der tillader øjeblikkelig implementering og efterfølgende anmeldelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til den kompetente myndighed. Sådanne procedurer kan også omfatte opdateringer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen af dennes oplysninger i en database. ***Hvis agenturet finder det berettiget, skal der også overvejes hurtigere evalueringsprocedurer for ændringer, som er af væsentlig interesse for folkesundheden.*** **[*Ændring 220*]**

4. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv ved at fastlægge:

a) de kategorier, jf. stk. 2, som ændringer skal klassificeres i

b) reglerne for behandling af ansøgninger om ændring af betingelserne i markedsføringstilladelser, herunder procedurer for opdateringer i en database

c) betingelserne for indgivelse af en enkelt ansøgning om mere end én ændring af betingelserne i en og samme markedsføringstilladelse eller om den samme ændring af betingelserne i flere markedsføringstilladelser

d) de nærmere regler for undtagelser fra ændringsprocedurerne, som gør det muligt at ajourføre oplysningerne direkte i markedsføringstilladelsen, jf. bilag I

e) betingelserne og procedurer for samarbejde med kompetente myndigheder i tredjelande eller internationale organisationer om behandling af ansøgninger om ændring af betingelserne i markedsføringstilladelser.

Artikel 93

Ændring af markedsføringstilladelser efter den decentrale procedure eller proceduren for gensidig anerkendelse

1. Enhver ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om ændring af en markedsføringstilladelse, der er udstedt i overensstemmelse med bestemmelserne i kapitel III, afdeling 3 og 4, skal forelægges for alle medlemsstater, der tidligere har godkendt det pågældende lægemiddel. Det samme gælder, når de oprindelige markedsføringstilladelser er udstedt efter særskilte procedurer.

2. I tilfælde, hvor Kommissionen forelægges en voldgiftssag, finder proceduren i artikel 41 og 42 tilsvarende anvendelse på ændringer i markedsføringstilladelser.

Artikel 94

Ændring af markedsføringstilladelser på grundlag af pædiatriske undersøgelser

1. Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan ***efter høring af indehaveren af markedsføringstilladelsen*** på grundlag af relevante pædiatriske kliniske undersøgelser forelagt i overensstemmelse med artikel 45, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 ([50]) ændre markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel i overensstemmelse hermed og ajourføre produktresuméet og indlægssedlen for det pågældende lægemiddel. De kompetente myndigheder udveksler oplysninger om de forelagte undersøgelser og som relevant disses indvirkning på de markedsføringstilladelser, de vedrører. **[*Ændring 221*]**

2. Aktiviteterne i henhold til stk. 1 skal være afsluttet senest fem år efter den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

3. Når et lægemiddel er godkendt i overensstemmelse med bestemmelserne i kapitel III på grundlag af de oplysninger, der er forelagt i henhold til artikel 91 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], kan medlemsstaternes kompetente myndigheder ændre markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel i overensstemmelse hermed og ajourføre produktresuméet og indlægssedlen.

([50]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1).

4. Medlemsstaterne udveksler oplysninger om de forelagte undersøgelser og som relevant disses indvirkning på de markedsføringstilladelser, de vedrører.

5. Agenturet koordinerer denne udveksling af oplysninger.

Artikel 95

Procedure for henvisning af sager i Unionens interesse

1. Medlemsstaterne eller Kommissionen skal i særlige tilfælde, hvor Unionens interesser er berørt, henvise spørgsmålet til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler for at få det behandlet efter proceduren i artikel 41 og 42, inden der træffes afgørelse om en ansøgning eller suspension eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i en markedsføringstilladelse, der vurderes at være påkrævet. Medlemsstaterne og Kommissionen tager behørigt hensyn til eventuelle anmodninger fra ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Hvis henvisningen af spørgsmålet til udvalget er en følge af evalueringen af data fra lægemiddelovervågning af et godkendt lægemiddel, henvises spørgsmålet til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, og artikel 115, stk. 2, kan finde anvendelse. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning udsteder en anbefaling efter proceduren i artikel 41. Den endelige anbefaling fremsendes til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller til koordinationsgruppen, og proceduren i artikel 115 finder anvendelse.

Hvis et af kriterierne i artikel 114, stk. 1, er opfyldt, finder proceduren i artikel 114, 115 og 116 dog anvendelse.

Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

Medlemsstaterne og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

2. Hvis henvisningen af spørgsmålet til udvalget vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, kan agenturet begrænse proceduren til bestemte dele af tilladelsen.

I så fald finder artikel 93 kun anvendelse på de pågældende lægemidler, hvis de er omfattet af de i kapitel III, afdeling 3 og 4, omhandlede markedsføringstilladelsesprocedurer.

Vedrører anvendelsesområdet for en procedure, der er indledt i henhold til denne artikel, et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, og som tilhører dette udvalg eller denne gruppe, af proceduren.

3. Uden at det berører stk. 1, kan en medlemsstat, hvor der skal handles hurtigt for at beskytte folkesundheden, i en hvilken som helst fase af proceduren suspendere markedsføringstilladelsen og forbyde anvendelse af det pågældende lægemiddel på sit område, indtil der er truffet endelig afgørelse. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen, agenturet og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

4. Vedrører anvendelsesområdet for proceduren, der er indledt i henhold til denne artikel, som fastlagt i overensstemmelse med stk. 2, lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, kan Kommissionen, hvor der skal handles hurtigt for at beskytte folkesundheden, i en hvilken som helst fase af proceduren suspendere markedsføringstilladelserne for de pågældende lægemidler og forbyde anvendelse af lægemidlerne, indtil der er truffet endelig afgørelse. Kommissionen underretter senest den følgende arbejdsdag agenturet og medlemsstaterne om begrundelsen herfor.

Kapitel IX

Lægemiddelovervågning

Afdeling 1

Almindelige bestemmelser

Artikel 96

Lægemiddelovervågningssystemer i medlemsstaterne

1. For at kunne varetage deres lægemiddelovervågningsopgaver og deltage i Unionens lægemiddelovervågningsaktiviteter anvender medlemsstaterne et lægemiddelovervågningssystem***, herunder lægemiddelovervågningen af undersøgelser efter tilladelse til markedsføring af sikkerheden og virkningen hos børn på lang sigt, herunder, hvis det er relevant, data fra off label-anvendelse af lægemidlet***. **[Ændring 222]**

Lægemiddelovervågningssystemet skal anvendes til at indsamle oplysninger om de risici for patienters sundhed eller folkesundheden generelt, der er forbundet med lægemidler. Disse oplysninger skal navnlig vedrøre bivirkninger hos mennesker som følge af lægemidlets anvendelse i henhold til markedsføringstilladelsen samt enhver anvendelse uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen og bivirkninger forbundet med erhvervsmæssig eksponering.

2. Ved hjælp af det i stk. 1 omhandlede lægemiddelovervågningssystem foretager medlemsstaterne en videnskabelig evaluering af alle oplysninger, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende markedsføringstilladelsen som fornødent. De auditerer regelmæssigt deres lægemiddelovervågningssystem og træffer korrigerende foranstaltninger som fornødent.

3. Hver medlemsstat udpeger en kompetent myndighed for udførelse af lægemiddelovervågning.

4. Kommissionen kan anmode medlemsstaterne om, koordineret af agenturet, at deltage i international harmonisering og standardisering af tekniske foranstaltninger inden for lægemiddelovervågning.

Artikel 97

Medlemsstaternes forpligtelser vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter

1. Medlemsstaterne:

a) træffer passende foranstaltninger til at tilskynde patienter, læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner til at indberette formodede bivirkninger til medlemsstatens kompetente myndighed og kan med henblik på varetagelsen af disse opgaver i givet fald inddrage forbrugerorganisationer, patientorganisationer og organisationer, der repræsenterer sundhedspersoner

b) fremmer patientindberetning gennem tilrådighedsstillelse af alternative indberetningsformater som supplement til webbaserede formater

c) træffer passende foranstaltninger til at indhente nøjagtige og kontrollérbare data til brug for den videnskabelige vurdering af indberetninger om formodede bivirkninger

d) sikrer, at offentligheden rettidigt modtager vigtige oplysninger om betænkeligheder baseret på lægemiddelovervågning, der vedrører anvendelsen af lægemidler, via tilgængeliggørelse for offentligheden på webportalen og via andre offentlige informationskanaler som fornødent

e) sikrer gennem indsamling af oplysninger og om nødvendigt gennem opfølgning på indberetninger om formodede bivirkninger, at der træffes passende foranstaltninger til at identificere alle biologiske lægemidler, der ordineres, udleveres eller sælges på deres område, og som er genstand for en indberetning om formodede bivirkninger, idet der tages behørigt hensyn til lægemidlets navn og batchnummeret

ea) letter beskyttelsen af patienter i forbindelse med bivirkninger gennem udvikling og gennemførelse af planer for sikker administration og håndtering af lægemidler, hvilket kan omfatte brug af digitale systemer til medicineringssikkerhed på hospitaler og i ambulante behandlingsmiljøer. **[Ændring 223]**

2. Med henblik på stk. 1, litra a) og e), kan medlemsstaterne pålægge læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner særlige forpligtelser.

Artikel 98

Medlemsstaters delegering af lægemiddelovervågningsopgaver

1. En medlemsstat kan delegere opgaver, den har fået pålagt i henhold til dette kapitel, til en anden medlemsstat, hvis denne skriftligt giver samtykke dertil. En medlemsstat kan ikke repræsentere mere end én anden medlemsstat.

2. Den delegerende medlemsstat oplyser skriftligt Kommissionen, agenturet og øvrige medlemsstater om delegeringen. Den delegerende medlemsstat og agenturet gør disse oplysninger offentligt tilgængelige.

Artikel 99

Lægemiddelovervågningssystem for indehavere af markedsføringstilladelser

1. Med henblik på varetagelsen af deres lægemiddelovervågningsopgaver skal indehavere af markedsføringstilladelser anvende et lægemiddelovervågningssystem, der svarer til den relevante medlemsstats lægemiddelovervågningssystem som omhandlet i artikel 96, stk. 1.

2. Ved hjælp af det i artikel 96, stk. 1, omhandlede lægemiddelovervågningssystem skal indehaverne af markedsførings-tilladelser foretage en videnskabelig evaluering af alle oplysninger, overveje muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffe passende foranstaltninger som fornødent.

3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal regelmæssigt auditere deres lægemiddelovervågningssystem. De skal indsætte en note om de vigtigste resultater af auditten i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet og på basis af auditresultaterne sikre, at en plan for passende korrigerende foranstaltninger udarbejdes og implementeres. Når de korrigerende foranstaltninger er gennemført fuldt ud, kan noten fjernes.

4. Som en del af lægemiddelovervågningssystemet skal indehavere af markedsføringstilladelser:

a) til stadighed have en person, der er tilstrækkeligt sagkyndig, til sin rådighed, som er ansvarlig for lægemiddel-overvågning

b) føre og efter anmodning fra en kompetent myndighed fremlægge en masterfil for lægemiddelovervågningssystemet

c) anvende et risikostyringssystem for hvert lægemiddel

d) overvåge resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, der indgår i risikostyringsplanen i henhold til artikel 21 eller er fastsat som betingelser i markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 44 og 45, samt alle forpligtelser pålagt i henhold til artikel 87

e) ajourføre risikostyringssystemet og overvåge lægemiddelovervågningsdata for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

5. Den i stk. 4, litra a), omhandlede sagkyndige person skal være bosiddende i og udføre sit arbejde i Unionen og er ansvarlig for oprettelsen og driften af lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sende den sagkyndige persons navn og kontaktoplysninger til medlemsstatens kompetente myndighed og agenturet.

6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter anmodning fra en medlemsstats kompetente myndighed udpege en kontaktperson for lægemiddelovervågningsspørgsmål i den pågældende medlemsstat, som skal rapportere til den i stk. 4, litra a), omhandlede sagkyndige person.

Artikel 100

Risikostyringssystem

1. Uanset artikel 99, stk. 4, litra c), er indehavere af markedsføringstilladelser udstedt før den 21. juli 2012 ikke underlagt kravet om anvendelse af et risikostyringssystem for hvert lægemiddel.

2. En medlemsstats kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af en national markedsføringstilladelse en forpligtelse til at anvende et risikostyringssystem, jf. artikel 99, stk. 4, litra c), hvis der er betænkeligheder vedrørende forholdet mellem fordele og risici ved et godkendt lægemiddel. I den forbindelse pålægger medlemsstatens kompetente myndighed også indehaveren af markedsføringstilladelsen en forpligtelse til at forelægge en risikostyringsplan for det risikostyringssystem, den pågældende agter at indføre for det pågældende lægemiddel.

3. Den i stk. 2 omhandlede forpligtelse skal være behørigt begrundet, meddeles skriftligt og omfatte en frist for fremlæggelse af risikostyringsplanen.

4. En medlemsstats kompetente myndighed giver indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for inden for en frist, som myndigheden fastsætter, at fremsætte skriftlige bemærkninger vedrørende pålæggelsen af forpligtelsen, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.

5. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremsat, trækker medlemsstatens kompetente myndighed forpligtelsen tilbage eller bekræfter den. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed bekræfter forpligtelsen, ændres markedsføringstilladelsen i overensstemmelse hermed, således at de foranstaltninger, der skal træffes i henhold til risikostyringssystemet, inkluderes som betingelser i markedsføringstilladelsen som omhandlet i artikel 44, litra a).

Artikel 101

Midler til lægemiddelovervågningsaktiviteter

1. Forvaltningen af midler afsat til aktiviteter i tilknytning til lægemiddelovervågning, kommunikationsnettenes funktionsmåde og markedsovervågningen kontrolleres til stadighed af medlemsstaternes kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed i udøvelsen af nævnte lægemiddelsovervågningsaktiviteter.

2. Stk. 1 udelukker ikke, at medlemsstaternes kompetente myndigheder kan opkræve gebyrer fra indehavere af markedsføringstilladelser for udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, forudsat at der er streng garanti for uafhængigheden i udøvelsen af disse lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Afdeling 2

Åbenhed og kommunikation

Artikel 102

Nationale webportaler

1. Hver medlemsstat opretter og forvalter en national webportal om lægemidler, som skal være i forbindelse med den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 104 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]. Gennem de nationale webportaler om lægemidler gør medlemsstaterne som minimum følgende oplysninger offentligt tilgængelige:

a) offentlige evalueringsrapporter ledsaget af en sammenfatning heraf

b) produktresuméer og indlægssedler

***ba) resultaterne af MRV'en, herunder de data, indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt i overensstemmelse med artikel 22, stk. 7a, og artikel 29, stk. 4a* [Ændring 224]**

c) sammenfatninger af risikostyringsplaner for lægemidler, der er omfattet af en national markedsføringstilladelse i overensstemmelse med kapitel III

d) information om de forskellige måder, hvorpå sundhedspersoner og patienter kan indberette formodede bivirkninger ved lægemidler til medlemsstaternes kompetente myndigheder, herunder om de i artikel 102 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] omhandlede webbaserede strukturerede formularer

***da) hvis det er relevant, oplysninger om antimikrobielle lægemidler i overensstemmelse med artikel 17, stk. 2, og artikel 29, stk. 4a* [Ændring 225]**

***db) hvis det er relevant, oplysningskortet med oplysninger om antimikrobiel resistens og hensigtsmæssig brug og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler* [Ændring 226]**

***dc) periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger* [Ændring 227]**

***dd) oplysninger om status for lægemiddelmangel, jf. artikel 121, stk. 1, litra b) i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].* [Ændring 228]**

2. De i stk. 2, litra c), omhandlede sammenfatninger skal, hvor det er relevant, indeholde en beskrivelse af yderligere risikominimeringsforanstaltninger.

Artikel 103

Offentliggørelse af vurderinger

Agenturet gør de endelige konklusioner af vurderinger, anbefalinger, udtalelser og afgørelser som omhandlet i artikel 107-116 offentligt tilgængelige på den europæiske webportal om lægemidler.

Artikel 104

Offentlige meddelelser

1. Så snart indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at offentliggøre oplysninger om betænkeligheder baseret på lægemiddelovervågning i forbindelse med anvendelse af et lægemiddel, og under alle omstændigheder samtidig med eller inden offentliggørelsen, skal den pågældende informere medlemsstaternes kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen herom.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at oplysninger til offentligheden fremlægges på en objektiv og ikke vildledende måde.

3. Medmindre hurtig offentliggørelse er påkrævet af hensyn til beskyttelse af folkesundheden, informerer medlemsstaterne, agenturet og Kommissionen hinanden mindst 24 timer før offentliggørelse af oplysninger om betænkeligheder baseret på lægemiddelovervågning.

4. For virksomme stoffer i lægemidler, der er godkendt i mere end én medlemsstat, er agenturet ansvarligt for koordineringen af medlemsstaternes kompetente myndigheders sikkerhedsmeddelelser og fastsætter tidsplaner for tilgængeliggørelsen af oplysningerne for offentligheden.

5. Koordineret af agenturet træffer medlemsstaterne alle rimelige foranstaltninger til at nå til enighed om en fælles meddelelse vedrørende lægemidlets sikkerhed og en tidsplan for distribution af det. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning rådgiver på anmodning fra agenturet om disse sikkerhedsmeddelelser.

6. Når agenturet eller kompetente myndigheder i medlemsstaterne gør oplysninger som omhandlet i stk. 2 og 3 offentligt tilgængelige, udelades alle personoplysninger og oplysninger af kommercielt fortrolig karakter, medmindre videregivelse af disse oplysninger er nødvendig af hensyn til beskyttelse af folkesundheden.

Afdeling 3

Registrering og indberetning af formodede bivirkninger

Artikel 105

Markedsføringstilladelsesindehaveres registrering og indberetning af formodede bivirkninger

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal registrere alle formodede bivirkninger i Unionen eller i tredjelande, som de får kendskab til, uanset om de indberettes spontant af patienter eller sundhedspersoner, eller om de konstateres i forbindelse med en undersøgelse efter tilladelse til markedsføring, herunder data vedrørende off label-anvendelse af det pågældende lægemiddel.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at disse rapporter er tilgængelige ét sted i Unionen.

Uanset første afsnit registreres og indberettes formodede bivirkninger, der konstateres i forbindelse med et klinisk forsøg, i overensstemmelse med forordning (EU) nr. 536/2014.

2. Indehavere af markedsføringstilladelser må ikke afslå at behandle indberetninger om formodede bivirkninger, som patienter***, sygehjælpere eller andre relevante personer, som f.eks. familiemedlemmer*** eller sundhedspersoner***,*** indsender elektronisk eller på anden passende vis. **[Ændring 229]**

3. Indehavere af markedsføringstilladelser skal elektronisk fremsende oplysninger om alle alvorlige formodede bivirkninger, der konstateres i Unionen eller tredjelande, til den database og det datanet, der er omhandlet i artikel 101 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] (»Eudravigilance-databasen«), senest 15 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

Indehavere af markedsføringstilladelser skal elektronisk fremsende oplysninger om alle ikke-alvorlige formodede bivirkninger, som konstateres i Unionen, til Eudravigilance-databasen, senest 90 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

For så vidt angår lægemidler, der indeholder virksomme stoffer opført på den liste over publikationer, som overvåges af agenturet i henhold til artikel 105 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], er indehavere af markedsføringstilladelser ikke underlagt krav om indberetning til Eudravigilance-databasen af de formodede bivirkninger, der er registreret i de på listen anførte publikationer, men de skal overvåge al anden medicinsk litteratur og indberette alle deri registrerede formodede bivirkninger.

4. Indehavere af markedsføringstilladelser skal fastlægge procedurer for indhentning af nøjagtige og kontrollérbare data til brug for den videnskabelige vurdering af indberetninger om formodede bivirkninger. De skal også indhente opfølgende oplysninger om de pågældende indberetninger og indberette ajourføringerne til Eudravigilance-databasen.

5. Indehavere af markedsføringstilladelser skal samarbejde med agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder om sporing af dobbeltindberetning af formodede bivirkninger.

6. Denne artikel finder tilsvarende anvendelse på virksomheder, der leverer lægemidler, som anvendes i overensstemmelse med artikel 3, stk. 1 eller 2.

Artikel 106

Medlemsstaternes registrering og indberetning af formodede bivirkninger

1. Hver medlemsstat registrerer alle formodede bivirkninger, som konstateres på dens område, og som sundhedspersoner og patienter har gjort den opmærksom på. Dette gælder for alle godkendte lægemidler og lægemidler, der anvendes i overensstemmelse med artikel 3, stk. 1 eller 2. Med henblik på overholdelse af artikel 97, stk. 1, litra c) og e), inddrager medlemsstaterne i givet fald patienter og sundhedspersoner i opfølgningen på alle indberetninger, som de modtager***, og tilstræber direkte at informere interessenter, der har indberettet en formodet bivirkning på grundlag af beslutninger, der er truffet i relation til lægemidlets sikkerhed***. **[Ændring 230]**

Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om sådanne bivirkninger kan foretages ved hjælp af de nationale webportaler om lægemidler eller på anden vis.

2. For så vidt angår indberetninger fra en indehaver af en markedsføringstilladelse kan de medlemsstater, på hvis område den formodede bivirkning indtraf, inddrage indehaveren af markedsføringstilladelsen i opfølgningen på indberetningerne.

3. Medlemsstaterne samarbejder med agenturet og indehaverne af markedsføringstilladelser om sporing af dobbeltindberetninger af formodede bivirkninger.

4. Senest 15 dage efter modtagelsen af indberetninger som omhandlet i stk. 1 om alvorlige formodede bivirkninger sender medlemsstaterne ad elektronisk vej indberetningerne til Eudravigilance-databasen.

Senest 90 dage efter modtagelsen af indberetninger som omhandlet i stk. 1 sender medlemsstaterne ad elektronisk vej indberetningerne om ikke-alvorlige formodede bivirkninger til Eudravigilance-databasen.

Indehavere af markedsføringstilladelser skal have adgang til de i dette stykke omhandlede indberetninger via Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede bivirkninger som følge af ~~medicineringsfejl~~***fejl, herunder som følge af anvendelse, administration og udlevering af et lægemiddel ved sundhedspersoner***, som de får kendskab til, gøres tilgængelige for Eudravigilance-databasen og for de myndigheder, organer, organisationer eller institutioner, der er ansvarlige for patientsikkerhed i den pågældende medlemsstat. De sikrer ligeledes, at alle ansvarlige myndigheder for lægemidler i den pågældende medlemsstat underrettes om alle formodede bivirkninger, som enhver anden myndighed i medlemsstaten får kendskab til. Disse indberetninger identificeres på passende vis i de i artikel 102 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] omhandlede formularer. **[*Ændring 231*]**

5a. Indberetninger om bivirkninger som følge af ukorrekt administration eller udlevering af et lægemiddel skal være tilgængelige i Eudravigilance-databasen og skal indgå i periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger. Hvis det er relevant, træffer medlemsstaterne korrigerende foranstaltninger for at tilvejebringe høje standarder for medicineringssikkerhed under sundhedsbehandling efter høring af sundhedspersoner og andre relevante interessenter. **[*Ændring 232*]**

6. Medlemsstaterne må ikke pålægge indehavere af markedsføringstilladelser supplerende forpligtelser med hensyn til indberetning af formodede bivirkninger, medmindre disse forpligtelser er berettigede på baggrund af resultater af lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Afdeling 4

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Artikel 107

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal forelægge periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for agenturet, som indeholder:

a) sammenfatninger af data, der er relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, herunder resultaterne af alle undersøgelser indeholdende en analyse af de potentielle følger for markedsføringstilladelsen

b) en videnskabelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet

c) alle data om salgsmængden for lægemidlet og alle data om ordinationsmængden, som indehaveren af markedsføringstilladelsen er i besiddelse af, herunder et skøn over, hvor stor en population der er eksponeret for lægemidlet.

Der skal i de data, der fremlægges i henhold til første afsnit, litra c), skelnes mellem salg og mængder genereret henholdsvis i og uden for Unionen.

2. Den i stk. 1, første afsnit, litra b), omhandlede vurdering baseres på alle tilgængelige data, herunder data fra kliniske forsøg ved ikke godkendte terapeutiske indikationer og populationer.

De periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger indsendes elektronisk.

3. Agenturet stiller de i stk. 1 omhandlede sikkerhedsindberetninger til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder, medlemmerne af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og koordinationsgruppen ved hjælp af det i artikel 103 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] omhandlede arkiv.

3a. Agenturet eller de nationale kompetente myndigheder, alt efter hvad der er relevant, offentliggør de omhandlede indberetninger i stk. 1, litra a) og b). **[*Ændring 233*]**

4. Uanset stk. 1 er indehavere af markedsføringstilladelser for lægemidler som omhandlet i artikel 9 eller 13 og indehavere af lægemiddelregistreringer for lægemidler som omhandlet i artikel 126 eller artikel 134, stk. 1, kun forpligtet til at indsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for de pågældende lægemidler til den kompetente myndighed i følgende tilfælde:

a) hvis en sådan forpligtelse er fastsat som en betingelse i markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 44 eller 45, eller

b) når de anmodes herom af en kompetent myndighed på basis af betænkeligheder baseret på lægemiddelovervågningsdata eller som følge af mangel på periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger vedrørende et virksomt stof efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

Den kompetente myndighed sender evalueringsrapporterne vedrørende de i første afsnit omhandlede periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, som tager stilling til, hvorvidt der er behov for én enkelt evalueringsrapport for alle markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, og i bekræftende fald underretter koordinationsgruppen eller Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på anvendelse af procedurerne i artikel 108, stk. 4, og artikel 110.

Artikel 108

Hyppigheden af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. Fremlæggelseshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger angives i markedsføringstilladelsen.

Datoerne for fremlæggelse i overensstemmelse med den fastsatte hyppighed beregnes fra datoen for udstedelse af markedsføringstilladelsen.

2. Indehavere af markedsføringstilladelser, der er udstedt før den 21. juli 2012, og for hvilke fremlæggelseshyppighed og -datoer for de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger ikke er fastsat som en betingelse i markedsføringstilladelsen, skal forelægge de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med andet afsnit, indtil en anden fremlæggelseshyppighed eller andre fremlæggelsesdatoer fastsættes i markedsføringstilladelsen eller besluttes i overensstemmelse med stk. 4, 5 og 6.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger forelægges for de kompetente myndigheder, så snart der anmodes herom:

a) hvis et lægemiddel endnu ikke er markedsført, mindst seks måneder efter markedsføringstilladelsen, og indtil lægemidlet markedsføres

b) hvis et lægemiddel er markedsført, mindst hver sjette måned de første to år efter den første markedsføring, en gang om året de følgende to år og hvert tredje år derefter.

3. Stk. 2 finder også anvendelse på lægemidler, der kun er godkendt i én medlemsstat, og på hvilke stk. 4 ikke finder anvendelse.

4. Hvis lægemidler, for hvilke der er udstedt forskellige markedsføringstilladelser, indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, kan fremlæggelseshyppigheden og -datoerne for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, som følger af anvendelsen af stk. 1 og 2, ændres og harmoniseres, således at der kan foretages én enkelt vurdering inden for rammerne af en procedure for arbejdsdeling i forbindelse med periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og fastsættes en EU-referencedato, fra hvilken fremlæggelsesdatoerne beregnes.

Den harmoniserede fremlæggelseshyppighed for indberetninger og EU-referencedatoen kan efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fastsættes:

a) enten af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, hvis mindst én af markedsføringstilladelserne for de lægemidler, der indeholder det pågældende virksomme stof, er udstedt efter den centraliserede procedure i artikel 3 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]

b) eller af koordinationsgruppen i andre tilfælde end dem, som er omhandlet i litra a).

Agenturet gør den harmoniserede fremlæggelseshyppighed for sikkerhedsindberetninger fastsat i henhold første og andet afsnit offentligt tilgængelig. Indehaveren af en markedsføringstilladelse skal i overensstemmelse hermed indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen.

5. Med henblik på stk. 4 er EU-referencedatoen for lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, en af følgende:

a) datoen for udstedelse af den første markedsføringstilladelse i Unionen for et lægemiddel, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer

b) hvis datoen i litra a) ikke kan fastslås, den tidligste af de kendte datoer for udstedelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer.

6. Indehavere af markedsføringstilladelser kan af en af følgende grunde anmode Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen om at fastsætte EU-referencedatoen eller at ændre fremlæggelseshyppigheden for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger:

a) af hensyn til folkesundheden

b) for at undgå overlappende vurderinger

c) for at opnå international harmonisering.

Sådanne anmodninger skal forelægges skriftligt og begrundes behørigt. Efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning imødekommer eller afviser Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen sådanne anmodninger. I tilfælde af en ændring i fremlæggelsesdatoerne eller fremlæggelseshyppigheden for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger gør agenturet en meddelelse herom offentligt tilgængelig. Indehavere af markedsføringstilladelser skal indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse hermed.

7. Agenturet offentliggør en liste over EU-referencedatoer og fremlæggelseshyppighed for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger på den europæiske webportal om lægemidler.

Enhver ændring af de fremlæggelsesdatoer og den fremlæggelseshyppighed for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er angivet i markedsføringstilladelsen, som følge af anvendelsen af stk. 4, 5 og 6, træder i kraft fire måneder efter offentliggørelsen som omhandlet i første afsnit.

Artikel 109

Vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Medlemsstatens kompetente myndigheder vurderer de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Artikel 110

Samlet vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. Der foretages én enkelt vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for lægemidler, der er godkendt i mere end én medlemsstat, og i tilfælde som omhandlet i artikel 108, stk. 4, 5 og 6, for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, og for hvilke der er fastsat en EU-referencedato og fremlæggelseshyppighed for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger.

Vurderingen foretages af en af følgende:

a) en medlemsstat udpeget af koordinationsgruppen, hvis ingen af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure i artikel 3 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]

b) en rapportør udpeget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, hvis mindst én af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure i artikel 3 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

Ved udvælgelse af en medlemsstat i henhold til andet afsnit, litra a), tager koordinationsgruppen hensyn til, om en medlemsstat fungerer som referencemedlemsstat i henhold til kapitel III, afdeling 3 og 4.

2. Medlemsstaten eller rapportøren udarbejder en evalueringsrapport senest 60 dage efter modtagelsen af den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning og sender den til agenturet og den berørte medlemsstat. Agenturet sender rapporten til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Medlemsstaten og indehaveren af markedsføringstilladelsen kan i 30 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten fremsætte bemærkninger til agenturet og til rapportøren eller medlemsstaten.

3. Senest 15 dage efter modtagelsen af de i stk. 2 omhandlede bemærkninger ajourfører rapportøren eller medlemsstaten evalueringsrapporten under hensyntagen til de bemærkninger, der måtte være fremsat, og sender den til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vedtager på sit førstkommende møde evalueringsrapporten med eller uden yderligere ændringer og udsteder en anbefaling. I anbefalingen redegøres der for indbyrdes afvigende holdninger og begrundelserne herfor. Agenturet lagrer den vedtagne evalueringsrapport og anbefalingen i det i henhold til artikel 103 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] oprettede arkiv og fremsender dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 111

Lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Efter vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, jf. artikel 107, overvejer medlemsstaternes kompetente myndigheder, om det er nødvendigt med foranstaltninger vedrørende markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel, og opretholder, ændrer, suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen som relevant.

Artikel 112

Procedure for lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. I tilfælde af én enkelt vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med artikel 110, stk. 1, der anbefaler foranstaltninger vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, som ikke omfatter en centraliseret markedsføringstilladelse, behandler koordinationsgruppen, senest 30 dage efter at den har modtaget vurderingsrapporten fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, evalueringsrapporten og fastlægger en holdning vedrørende opretholdelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, inklusive en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning.

2. Når de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til opretholdelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af en ændring skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan indgive en behørig ansøgning om ændring til medlemsstaternes kompetente myndigheder; ansøgningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 42.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af medlemsstaterne fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. I tilfælde af én enkelt vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med artikel 110, stk. 1, der anbefaler foranstaltninger vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, som omfatter mindst én centraliseret markedsføringstilladelse, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, senest 30 dage efter at det har modtaget rapporten fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, rapporten og vedtager en udtalelse om opretholdelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, inklusive en tidsplan for gennemførelse af udtalelsen.

4. Afviger den i stk. 3 omhandlede udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

5. På grundlag af den i stk. 3 omhandlede udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler vedtager Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter:

a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og er berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling, og

b) hvis det i udtalelsen fastslås, at lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende markedsføringstilladelsen er påkrævede, en afgørelse om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af den centraliserede markedsføringstilladelse, der er berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling.

6. Artikel 42 finder anvendelse på vedtagelsen af afgørelsen som omhandlet i stk. 5, litra a), og på medlemsstaternes gennemførelse heraf.

7. Artikel 13 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] finder anvendelse på den i stk. 5, litra b), omhandlede afgørelse. Hvis Kommissionen træffer en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 55 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

Afdeling 5

Signalpåvisning

Artikel 113

Overvågning og påvisning af signaler

1. For så vidt angår lægemidler godkendt i henhold til kapitel III træffer medlemsstaternes kompetente myndigheder i samarbejde med agenturet følgende foranstaltninger:

a) De overvåger resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, der indgår i risikostyringsplanerne, samt de i artikel 44 og 45 omhandlede betingelser og alle forpligtelser pålagt i henhold til artikel 87.

b) De vurderer ajourføringer af risikostyringssystemet.

c) De overvåger data i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, og om disse risici påvirker forholdet mellem fordele og risici.

2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning foretager den indledende analyse og prioritering af signaler om nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici. Finder udvalget, at opfølgende foranstaltninger kan være påkrævede, gennemføres vurderingen af disse signaler og opnåelse af enighed om en eventuel opfølgende foranstaltning vedrørende markedsføringstilladelsen inden for en tidsramme, der står i et rimeligt forhold til sagens omfang og alvorlighed.

3. Agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder og indehaveren af markedsføringstilladelsen informerer hinanden, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

4. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af en markedsføringstilladelser informerer agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

Afdeling 6

EU-hasteprocedure

Artikel 114

Indledning af en EU-hasteprocedure

1. En medlemsstat eller i givet fald Kommissionen indleder, på grundlag af betænkeligheder som følge af vurderingen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter, proceduren i henhold til denne afdeling (»EU-hasteproceduren«) ved at underrette de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen, i tilfælde, hvor:

a) den overvejer at suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse

b) den overvejer at forbyde udlevering af et lægemiddel

c) den overvejer at afvise fornyelse af en markedsføringstilladelse, eller

d) den af indehaveren af markedsføringstilladelsen informeres om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen på grund af betænkeligheder vedrørende sikkerheden har standset markedsføringen af et lægemiddel, har taget skridt til at få en markedsføringstilladelse trukket tilbage eller agter at tage skridt til at gøre det eller ikke har ansøgt om fornyelse af en markedsføringstilladelse.

2. En medlemsstat eller i givet fald Kommissionen underretter, på grundlag af betænkeligheder som følge af vurderingen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter, de andre medlemsstater, agenturet og Kommissionen, hvis den finder, at det er nødvendigt med en ny kontraindikation, en nedsættelse af den anbefalede dosis eller en begrænsning af de terapeutiske indikationer for et lægemiddel. Oplysningerne skal beskrive de foranstaltninger, der overvejes, og grundene hertil.

Enhver medlemsstat eller i givet fald Kommissionen indleder, hvor en hurtig indsats vurderes at være nødvendig, EU-hasteproceduren i tilfælde som omhandlet i første afsnit.

Indledes EU-hasteproceduren ikke for lægemidler godkendt i overensstemmelse med kapitel III, afdeling 3 og 4, skal koordinationsgruppen gøres opmærksom på sagen.

Artikel 95 finder anvendelse, når Unionens interesser er berørt.

3. Indledes EU-hasteproceduren, undersøger agenturet, om bekymringen vedrørende sikkerheden vedrører andre lægemidler end det, der er omfattet af oplysningerne, eller om bekymringerne er fælles for alle lægemidler, der tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe.

Hvis det pågældende lægemiddel er godkendt i mere end én medlemsstat, underretter agenturet uden unødigt ophold den, der har indledt EU-hasteproceduren, om resultatet af undersøgelsen, og procedurerne i artikel 115 og 116 finder anvendelse. Er dette ikke tilfældet, tager den pågældende medlemsstat sig selv af bekymringen vedrørende sikkerheden. Agenturet, eller i givet fald medlemsstaten, stiller oplysninger om, at EU-hasteproceduren er indledt, til rådighed for indehaverne af en markedsføringstilladelse.

4. Uden at det berører nærværende artikels stk. 1 og 2 eller artikel 115 og 116, kan en medlemsstat, hvor der skal handles hurtigt for at beskytte folkesundheden, suspendere markedsføringstilladelsen for eller forbyde anvendelse af det pågældende lægemiddel på sit område, indtil der er truffet endelig afgørelse efter EU-hasteproceduren. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen, agenturet og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

5. Kommissionen kan i en hvilken som helst fase af proceduren i artikel 115 og 116 anmode en medlemsstat, i hvilken lægemidlet er godkendt, om straks at træffe midlertidige foranstaltninger.

Vedrører anvendelsesområdet for en procedure, som fastlagt i overensstemmelse med stk. 1 og 2, lægemidler, der er omfattet af centraliserede markedsføringstilladelser, kan Kommissionen i en hvilken som helst fase af EU-hasteproceduren straks træffe midlertidige foranstaltninger vedrørende de pågældende markedsføringstilladelser.

6. Oplysninger omhandlet i denne artikel kan vedrøre individuelle lægemidler eller et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe.

Hvis agenturet konstaterer, at bekymringer vedrørende sikkerheden vedrører flere lægemidler end dem, der er omfattet af oplysningerne, eller at bekymringerne er fælles for alle lægemidler, der tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe, udvider den anvendelsesområdet for proceduren i overensstemmelse hermed.

Hvis anvendelsesområdet for EU-hasteproceduren vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, og som tilhører dette udvalg eller denne gruppe, af proceduren.

7. Medlemsstaten stiller ved fremlæggelsen af de i stk. 1 og 2 omhandlede oplysninger alle relevante videnskabelige oplysninger, den råder over, samt sine vurderinger til rådighed for agenturet.

Artikel 115

EU-hasteprocedure for videnskabelige vurderinger

1. Efter modtagelsen af de i artikel 114, stk. 1 og 2, omhandlede oplysninger offentliggør agenturet på den europæiske webportal om lægemidler en meddelelse om, at EU-hasteproceduren er blevet indledt. Parallelt hermed kan medlemsstaterne på deres nationale webportaler om lægemidler offentliggøre en meddelelse om, at en procedure er blevet indledt.

I denne meddelelse beskrives de spørgsmål, agenturet er blevet forelagt i henhold til artikel 114, og de pågældende lægemidler og om nødvendigt de pågældende virksomme stoffer. Meddelelsen skal indeholde oplysninger om den ret, som indehaverne af markedsføringstilladelser, sundhedspersoner og offentligheden har til at forelægge agenturet oplysninger, der er relevante for proceduren, og forklare, hvordan sådanne oplysninger kan forelægges.

2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer de spørgsmål, der er blevet forelagt for agenturet i overensstemmelse med artikel 114. Rapportøren, jf. artikel 152 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], skal arbejde tæt sammen med den rapportør, der er udpeget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, og med referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel.

Med henblik på den i første afsnit omhandlede vurdering kan indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsætte skriftlige bemærkninger.

Hvis sagens hastende karakter tillader det, kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning afholde offentlige høringer, når udvalget finder det hensigtsmæssigt af berettigede grunde med hensyn til sikkerhedsbekymringernes omfang og alvorlighed. Høringerne afholdes i overensstemmelse med de nærmere bestemmelser herfor som fastsat af agenturet og meddeles via den europæiske webportal om lægemidler. Meddelelsen skal indeholde nærmere bestemmelser om deltagelse i høringer.

Agenturet udarbejder, i samråd med de berørte parter, procedureregler for tilrettelæggelse og gennemførelse af offentlige høringer, jf. artikel 163 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

Hvis en indehaver af en markedsføringstilladelse eller en anden person, som ønsker at forelægge oplysninger, har fortrolige data, der er relevante for forholdet, kan vedkommende anmode om at få lov til at forelægge disse data for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i en ikke-offentlig høring.

3. Senest 60 dage efter forelæggelsen af oplysningerne udsteder Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning en begrundet anbefaling under behørig hensyntagen til lægemidlets terapeutiske virkning. I anbefalingen redegøres der for indbyrdes afvigende holdninger og begrundelserne herfor. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning kan i hastetilfælde og efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist. Anbefalingen skal indeholde en eller flere af følgende konklusioner:

a) Der er ikke behov for yderligere vurderinger eller foranstaltninger på EU-plan.

b) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør foretage yderligere vurdering af de pågældende data og følge op på resultaterne af denne vurdering.

c) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør sponsere en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring og følge op på resultaterne af denne undersøgelse.

d) Medlemsstaterne eller indehaveren af markedsføringstilladelsen bør iværksætte risikominimeringsforanstaltninger.

e) Markedsføringstilladelsen bør suspenderes, tilbagekaldes eller ikke fornyes.

f) Markedsføringstilladelsen bør ændres.

4. Med henblik på stk. 3, litra d), skal anbefalingen præcisere de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger og eventuelle betingelser eller begrænsninger, der bør gælde for markedsføringstilladelsen, herunder en tidsplan for gennemførelsen.

5. Med henblik på stk. 3, litra f), gælder det, at hvis det anbefales at ændre eller tilføje oplysninger i produktresuméet eller indlægssedlen, skal anbefalingen indeholde forslag til, hvordan teksten til en sådan ændring eller tilføjelse skal formuleres, samt angivelse af, hvor i produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen teksten skal anbringes.

Artikel 116

Opfølgning på anbefalinger udstedt inden for rammerne af EU-hasteproceduren

1. Omfatter anvendelsesområdet for EU-hasteproceduren, som fastlagt i overensstemmelse med artikel 114, stk. 6, ikke nogen centraliserede markedsføringstilladelser, behandler koordinationsgruppen, senest 30 dage efter modtagelsen af anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, anbefalingen og fastlægger en holdning til opretholdelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser, inklusive en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning. Koordinationsgruppen kan, hvis det er nødvendigt straks at fastlægge en holdning, efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist.

2. Når de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til opretholdelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af enighed om en ændring skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan indgive en behørig ansøgning om ændring til medlemsstaternes kompetente myndigheder; ansøgningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 42.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, eller holdningen hos flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. Omfatter anvendelsesområdet for proceduren, som fastlagt i overensstemmelse med artikel 114, stk. 6, mindst én centraliseret markedsføringstilladelse, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, senest 30 dage efter modtagelsen af anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, anbefalingen og vedtager en udtalelse om opretholdelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af den eller de pågældende markedsføringstilladelser. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan, hvis det er nødvendigt straks at vedtage en udtalelse, efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist.

Afviger udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

4. På grundlag af den i stk. 3 omhandlede udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler vedtager Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter:

a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og er berørt af EU-hasteproceduren

b) hvis det i udtalelsen fastslås, at lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende markedsføringstilladelsen er påkrævede, en afgørelse om ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de centraliserede markedsføringstilladelser, der er berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling.

5. Artikel 42 finder anvendelse på vedtagelsen af afgørelsen som omhandlet i stk. 4, litra a), og på medlemsstaternes gennemførelse heraf.

6. Artikel 13 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] finder anvendelse på den i stk. 4, litra b), omhandlede afgørelse. Hvis Kommissionen træffer en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 55 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

Afdeling 7

Overvågning af sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Artikel 117

Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Denne afdeling finder anvendelse på ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, som indledes, gennemføres eller finansieres af indehaveren af markedsføringstilladelsen enten frivilligt eller som følge af forpligtelser pålagt i henhold til artikel 44 eller 87, og som indebærer indsamling af sikkerhedsoplysninger fra patienter eller sundhedspersoner.

2. Denne afdeling berører ikke krav i medlemsstaterne eller EU-krav vedrørende sikring af velbefindende og rettighederne for deltagere i ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

3. Undersøgelserne gennemføres ikke, hvis anvendelsen af et lægemiddel dermed fremmes.

4. Vederlag til sundhedspersoner, som har deltaget i ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, begrænses til kompensation for tidsforbrug og udgifter.

5. Medlemsstatens kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen at fremlægge protokollen og fremskridtsrapporterne for de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor undersøgelsen gennemføres.

6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal, senest 12 måneder efter at indsamlingen af data er afsluttet, sende slutrapporten om undersøgelsen til de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor undersøgelsen er gennemført.

7. Under gennemførelsen af en undersøgelse skal indehaveren af markedsføringstilladelsen overvåge de fremkomne data og undersøge deres konsekvenser for forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel.

Alle nye oplysninger, som vil kunne påvirke vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, meddeles til de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor lægemidlet er godkendt, i overensstemmelse med artikel 90.

Forpligtelsen i andet afsnit berører ikke de oplysninger om undersøgelsesresultaterne, som indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge ved hjælp af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, jf. artikel 107.

8. Artikel 118-121 finder udelukkende anvendelse på undersøgelser som omhandlet i stk. 1, der gennemføres i medfør af en forpligtelse pålagt i henhold til artikel 44 eller 87.

Artikel 118

Aftaler om protokoller for ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Inden gennemførelsen af en undersøgelse skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til en protokol for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, undtagen hvis undersøgelserne kun gennemføres i én medlemsstat, som kræver undersøgelsen gennemført i henhold til artikel 87. For så vidt angår sådanne undersøgelser skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til protokol for den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor undersøgelsen gennemføres.

2. Senest 60 dage efter forelæggelsen af protokoludkastet, jf. stk. 1, udsender medlemsstatens kompetente myndighed eller i givet fald Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning:

a) en skriftlig godkendelse af protokoludkastet

b) en skriftlig indsigelse, hvori der udførligt redegøres for grundene til indsigelsen, hvis:

   i) gennemførelsen af undersøgelsen fremmer anvendelsen af et lægemiddel

   ii) undersøgelsen er udformet på en sådan måde, at målene med undersøgelsen ikke kan nås, eller

c) en skriftlig meddelelse til indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at undersøgelsen er et klinisk forsøg, der er omfattet af forordning (EU) nr. 536/2014.

3. Undersøgelsen kan først påbegyndes, når medlemsstatens kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har givet sin skriftlige godkendelse.

Hvis der skriftligt er meddelt godkendelse, jf. stk. 2, litra a), sender indehaveren af markedsføringstilladelsen protokollen til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor undersøgelsen skal gennemføres, hvorefter undersøgelsen kan påbegyndes i overensstemmelse med den godkendte protokol.

Artikel 119

Ajourføring af protokoller for ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Efter påbegyndelsen af en undersøgelse skal alle væsentlige ændringer af protokollen inden deres gennemførelse forelægges for medlemsstatens kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Medlemsstatens kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer ændringerne og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen om sin godkendelse eller indsigelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i givet fald underrette de medlemsstater, hvor undersøgelsen gennemføres.

Artikel 120

Endelige undersøgelsesrapporter om ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Efter undersøgelsens afslutning forelægges den endelige undersøgelsesrapport for medlemsstatens kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, senest 12 måneder efter at indsamlingen af data er afsluttet, medmindre medlemsstatens kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning skriftligt har givet dispensation herfor.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal vurdere, om resultaterne af undersøgelsen har konsekvenser for markedsføringstilladelsen, og om nødvendigt indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen til medlemsstaternes kompetente myndigheder.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med den endelige undersøgelsesrapport elektronisk indsende en sammenfatning af undersøgelsens resultater til medlemsstatens kompetente myndighed eller til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

Artikel 121

Anbefalinger efter forelæggelse af endelige undersøgelsesrapporter om ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. På grundlag af resultaterne af undersøgelsen og efter at have hørt indehaveren af markedsføringstilladelsen kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning udstede begrundede anbefalinger vedrørende markedsføringstilladelsen. I anbefalingerne redegøres der for indbyrdes afvigende holdninger og begrundelserne herfor.

2. Hvis der udstedes anbefalinger vedrørende ændring, suspension eller tilbagekaldelse af en national markedsføringstilladelse, fastlægger de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, en holdning til spørgsmålet, idet de tager hensyn til den i stk. 1 omhandlede anbefaling og vedlægger en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning.

Når de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til ændring, suspension eller tilbagekaldelse af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af enighed om en ændring skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan indgive en behørig ansøgning om ændring til medlemsstatens kompetente myndigheder; ansøgningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Holdningen gøres offentligt tilgængelig på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 104 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

3. Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 42.

4. Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

Afdeling 8

Gennemførelse, vejledning og rapportering

Artikel 122

Gennemførelsesforanstaltninger vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter

1. Med henblik på at harmonisere udførelsen af de i dette direktiv fastsatte lægemiddelovervågningsaktiviteter vedtager Kommissionen gennemførelsesforanstaltninger for følgende aspekter, for hvilke der er fastsat lægemiddelovervågningsaktiviteter i bilag I og i artikel 96, 99, 100, 105-107, 113, 118 og 120:

a) indholdet af og reglerne for markedsføringstilladelsesindehaverens vedligeholdelse af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet

b) minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for medlemsstaternes kompetente myndigheders og markedsføringstilladelsesindehaverens gennemførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter

c) regler for anvendelsen af internationalt anerkendte terminologier, formater og standarder for udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter

d) minimumskrav til overvågning af data i Eudravigilance-databasen med henblik på at afgøre, om der er nye eller ændrede risici

e) formatet for og indholdet af elektroniske indberetninger af formodede bivirkninger fra medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen

f) formatet for og indholdet af elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og risikostyringsplaner

g) formatet for protokoller, sammenfatninger og endelige undersøgelsesrapporter om sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

2. Der skal med de pågældende foranstaltninger tages hensyn til det internationale harmoniseringsarbejde inden for lægemiddelovervågning. Foranstaltningerne vedtages efter forskriftsproceduren i artikel 214, stk. 2.

Artikel 123

Vejledning med henblik på at lette udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter

Agenturet udarbejder i samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder og andre berørte parter***, herunder de omhandlede i artikel 162 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]***: **[Ændring 234]**

a) vejledning i god lægemiddelovervågningspraksis for både kompetente myndigheder og indehavere af markedsføringstilladelser

aa) vejledning til nationale kompetente myndigheder om effektiv inddragelse af patienter og sundhedspersoner i indsamlingen af data og oplysning om risiciene ved lægemidler i lægemiddelovervågningsaktiviteter **[Ændring 235]**

b) videnskabelig vejledning i virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

Artikel 124

Rapportering om lægemiddelovervågningsopgaver

Agenturet offentliggør hvert tredje år en rapport om udførelsen af medlemsstaternes og agenturets lægemiddelovervågningsopgaver. Den første rapport offentliggøres senest den [tre år efter anvendelsesdatoen for [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004].

Kapitel X

Homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** og traditionelle plantelægemidler **[*Ændring 236*]**

Afdeling 1

Særlige bestemmelser for homøopatiske lægemidler

Artikel 125

Registrering eller godkendelse af homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 237*]**

1. Medlemsstaterne sikrer, at homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, der fremstilles og markedsføres i Unionen, registreres i overensstemmelse med artikel 126 og 127 eller godkendes i overensstemmelse med 133, stk. 1, bortset fra homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, der er registreret eller godkendt i overensstemmelse med national lovgivning senest den 31. december 1993. For så vidt angår registreringer finder kapitel III, afdeling 3 og 4, og artikel 38, stk. 1, 2 og 3, anvendelse. **[*Ændring 238*]**

2. Medlemsstaterne indfører en særlig, forenklet registreringsprocedure, jf. artikel 126, for de homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***. **[*Ændring 239*]**

Artikel 126

Forenklet registreringsprocedure for homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 240*]**

1. Homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, der opfylder alle følgende betingelser, kan gøres til genstand for en forenklet registreringsprocedure: **[*Ændring 241*]**

a) de er bestemt til oral indgift eller udvortes brug

b) der er ikke angivet specifikke terapeutiske indikationer i etiketteringen eller i informationen om ~~lægemidlet.~~***det homøopatiske produkt*** **[*Ændring 242*]**

c) fortyndingsgraden skal sikre, at ~~lægemidlet~~***det homøopatiske produkt*** er uskadeligt. **[*Ændring 243*]**

Med henblik på litra c) gælder det, at ~~lægemidlet~~***det homøopatiske produkt*** hverken må indeholde mere end én pp 10 000 af grundtinkturen eller mere end 1/100 af den laveste dosis, der eventuelt anvendes inden for traditionel medicin for virksomme stoffer, hvis tilstedeværelse i et traditionelt ~~lægemiddel~~***produkt*** medfører receptpligt. **[*Ændring 244*]**

Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 vedrørende ændring af første afsnit, litra c), for at tage hensyn til den videnskabelige udvikling.

Ved registreringen fastsætter medlemsstaterne udleveringsstatussen for det homøopatiske ~~lægemiddel~~***produkt***. **[*Ændring 245*]**

2. De i artikel 1, stk. 10, litra c), artikel 30, kapitel III, afdeling 6, samt artikel 191, 195 og 204 omhandlede kriterier og procedureregler finder tilsvarende anvendelse på den forenklede registreringsprocedure for homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, dog ikke på dokumentationen for terapeutisk virkning. **[*Ændring 246*]**

Artikel 127

Krav til ansøgninger om forenklet registrering

En ansøgning om forenklet registrering kan omfatte en række homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** fremstillet af samme homøopatiske stamme(r). Ansøgningen vedlægges følgende for at påvise især disse homøopatiske ~~lægemidlers~~***produkters*** farmaceutiske kvalitet og de fremstillede batchers homogenitet: **[*Ændring 247*]**

a) de(n) homøopatiske stamme(r)s videnskabelige navn eller en anden benævnelse fra en farmakopé med angivelse af de forskellige administrationsveje, lægemiddelformer og fortyndingsgrad, der skal registreres

b) dokumentation, med beskrivelse af fremstillingen af og kontrollen med den eller de pågældende stammer, for lægemidlets homøopatiske anvendelse på grundlag af en fyldestgørende bibliografi

c) dokumentation for fremstilling og kontrol for hver lægemiddelform og beskrivelse af fortyndings- og potenseringsmetoder

d) fremstillingstilladelsen for det pågældende homøopatiske ~~lægemiddel~~***produkt*** **[*Ændring 248*]**

e) kopi af eventuelle registreringer eller godkendelser for samme homøopatiske ~~lægemiddel~~***produkt*** i andre medlemsstater **[*Ændring 249*]**

f) en eller flere modeller af den ydre og indre emballage til de homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, der skal registreres **[*Ændring 250*]**

g) data vedrørende det homøopatiske ~~lægemiddels~~***produkts*** holdbarhed. **[*Ændring 251*]**

Artikel 128

Anvendelse af den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse for homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 252*]**

1. Artikel 38, stk. 4 og 6, samt artikel 39-42 og artikel 95 finder ikke anvendelse på homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** som omhandlet i artikel 126. **[*Ændring 253*]**

2. Kapitel III, afdeling 3-5, finder ikke anvendelse på homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** som omhandlet i artikel 133, stk. 2. **[*Ændring 254*]**

Artikel 129

Etikettering af homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 255*]**

Homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, bortset fra de i artikel 126, stk. 1, omhandlede, skal etiketteres i overensstemmelse med bestemmelserne i kapitel VI og bære en påskrift med klar og læselig skrift om deres homøopatiske natur. **[*Ændring 256*]**

Artikel 130

Særlige krav til etikettering af visse homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 257*]**

1. Etiketteringen og en eventuel indlægsseddel for homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** som omhandlet i artikel 126, stk. 1, må og skal foruden angivelse på meget synlig måde af betegnelsen »homøopatisk ~~lægemiddel~~***produkt***« kun påføres følgende oplysninger: **[*Ændring 258*]**

a) stammens/stammernes videnskabelige navn, efterfulgt af fortyndingsgraden angivet med symbolerne i den anvendte farmakopé, jf. artikel 4, nr. 62)

b) navn og adresse på indehaveren af registreringen og i givet fald på fremstilleren

c) anvendelsesmåde og om nødvendigt administrationsvej

d) lægemiddelform

e) angivelse af udløbsdatoen i klart sprog (måned, år)

f) indholdet af salgsemballagen

g) eventuelle særlige opbevaringsbetingelser

h) om nødvendigt en særlig advarsel for det pågældende lægemiddel

i) fremstillerens batchnummer

j) registreringsnummer

k) »homøopatisk ~~lægemiddel~~***produkt***, hvis terapeutiske indikationer ikke er attesteret« **[*Ændring 259*]**

l) en henstilling til brugeren om at søge læge, hvis symptomerne ikke forsvinder.

Med henblik på litra a) gælder det, at hvis det homøopatiske ~~lægemiddel~~***produkt*** består af flere stammer, kan der ud over stammernes videnskabelige navn anføres et særnavn i etiketteringen. **[*Ændring 260*]**

2. Uanset stk. 1 kan medlemsstaterne kræve særlig etikettering, som skal indeholde følgende oplysninger:

a) det homøopatiske ~~lægemiddels~~***produkts*** pris **[*Ændring 261*]**

b) betingelser for refusion fra sygesikringen.

Artikel 131

Reklame for homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 262*]**

1. Kapitel XIII finder anvendelse på homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***. **[*Ændring 263*]**

2. Uanset stk. 1 finder artikel 176, stk. 1, ikke anvendelse på ~~lægemidler~~***homøopatiske produkter*** som omhandlet i artikel 126, stk. 1. **[*Ændring 264*]**

Dog må kun de i artikel 130, stk. 1, omhandlede oplysninger anvendes i reklamer for sådanne homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***. **[*Ændring 265*]**

Artikel 132

Udveksling af oplysninger om homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 266*]**

Medlemsstaterne giver hinanden alle de oplysninger, der er nødvendige for at sikre kvaliteten af og sikkerheden ved homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, der fremstilles og markedsføres i Unionen, især de i artikel 202 og 203 omhandlede oplysninger. **[*Ændring 267*]**

Artikel 133

Andre krav til homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter*** **[*Ændring 268*]**

1. Markedsføringstilladelser for homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, bortset fra de i artikel 126, stk. 1, omhandlede, udstedes i overensstemmelse med artikel 6 og artikel 9-14, og ~~lægemidlerne~~***produkterne*** etiketteres i overensstemmelse med kapitel VI. **[*Ændring 269*]**

2. En medlemsstat kan på sit område indføre eller bibeholde særlige bestemmelser vedrørende ikke-kliniske forsøg og kliniske undersøgelser af homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, bortset fra de i artikel 126, stk. 1, omhandlede, i overensstemmelse med de principper og den særlige praksis, der gælder for homøopati i den pågældende medlemsstat. **[*Ændring 270*]**

I så fald underretter medlemsstaten Kommissionen om de gældende særregler.

3. Afsnit IX finder anvendelse på homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***, bortset fra de i artikel 126, stk. 1, omhandlede. Kapitel XI, kapitel XII, afdeling 1, og kapitel XIV finder anvendelse på homøopatiske ~~lægemidler~~***produkter***. **[*Ændring 271*]**

Afdeling 2

Særlige bestemmelser for traditionelle plantelægemidler

Artikel 134

Forenklet registreringsprocedure for traditionelle plantelægemidler

1. Plantelægemidler, der opfylder alle følgende betingelser, kan underkastes en forenklet registreringsprocedure (»registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel«):

a) De har terapeutiske indikationer, der udelukkende er passende for traditionelle plantelægemidler, som i kraft af deres sammensætning og formål er beregnet til og udformet med henblik på anvendelse uden en læges tilsyn, diagnosticering, receptudstedelse eller overvågning af behandlingen.

b) De er udelukkende bestemt til behandling i overensstemmelse med en nærmere angiven styrke og dosering.

c) De er bestemt til oral indgift, udvortes brug og/eller inhalering.

d) Perioden med traditionel anvendelse, jf. artikel 136, stk. 1, litra c), er udløbet.

e) Dataene om den traditionelle anvendelse af plantelægemidlet som omhandlet i artikel 136, stk. 1, litra c), er fyldestgørende.

Dataene om lægemidlets anvendelse som omhandlet i første afsnit, litra e), anses for at være fyldestgørende, hvis det er dokumenteret, at plantelægemidlet ikke er skadeligt ved forskriftsmæssig brug, og det på grundlag af anvendelse over lang tid og erfaring kan antages, at plantelægemidlet har farmakologisk effekt eller virkning.

2. Uanset artikel 4, stk. 1, nr. 64), er tilstedeværelsen i et plantelægemiddel af vitaminer eller mineraler, hvis sikkerhed er veldokumenteret, ikke til hinder for, at plantelægemidlet vil kunne opfylde kriterierne for registrering i overensstemmelse med stk. 1, under forudsætning af at vitaminernes eller mineralernes virkning understøtter (supplerer) de virksomme plantestoffers virkning med hensyn til de(n) angivne terapeutiske indikation(er).

3. Bestemmelserne i denne afdeling finder ikke anvendelse i tilfælde, hvor de kompetente myndigheder skønner, at et plantelægemiddel, der opfylder betingelserne i stk. 1 (»traditionelt plantelægemiddel«), opfylder kriterierne for udstedelse af en national markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 5 eller for forenklet registrering i overensstemmelse med artikel 126.

Artikel 135

Indgivelse af ansøgninger for traditionelle plantelægemidler

1. Ansøgeren og indehaveren af registreringen som traditionelt anvendt plantelægemiddel skal være etableret i Unionen.

2. Ansøgninger om registrering af et lægemiddel som traditionelt anvendt plantelægemiddel skal indgives til den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.

Artikel 136

Krav til ansøgninger om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel

1. En ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel skal ledsages af:

a) følgende oplysninger og dokumenter:

   i) de i bilag I, punkt 1, punkt 2, punkt 3, punkt 5-9, punkt 16 og punkt 17, angivne oplysninger og dokumenter

   ii) resultaterne af de i bilag I omhandlede farmaceutiske test

   iii) produktresuméet, uden de i bilag V angivne oplysninger

   iv) i tilfælde af sammensætninger, jf. artikel 4, stk. 1, nr. 64), eller artikel 134, stk. 2, de data, der er nævnt i artikel 134, stk. 1, første afsnit, litra e), vedrørende sammensætningen som sådan; hvis de enkelte virksomme stoffer ikke er tilstrækkeligt kendte, skal dataene også vedrøre de enkelte virksomme stoffer

b) enhver national markedsføringstilladelse eller registrering, som ansøgeren har opnået i en anden medlemsstat eller i et tredjeland med henblik på markedsføring af plantelægemidlet, samt nærmere oplysninger om enhver afgørelse om afslag på ansøgning om en national markedsføringstilladelse eller registrering, det være sig i Unionen eller i et tredjeland, og grundene hertil

c) bibliografisk dokumentation eller ekspertudtalelser, der godtgør, at det pågældende plantelægemiddel eller et tilsvarende lægemiddel har fundet medicinsk anvendelse i mindst 30 år forud for datoen for ansøgningen, herunder mindst 15 år i Unionen

d) en bibliografisk gennemgang af sikkerhedsdata samt en ekspertrapport og, hvis det kræves af medlemsstatens kompetente myndighed efter yderligere anmodning, de nødvendige data til vurdering af plantelægemidlets sikkerhed.

Med henblik på første afsnit, litra c), udarbejder arbejdsgruppen for plantelægemidler efter anmodning fra den medlemsstat, hvor ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel er indgivet, en udtalelse om, hvorvidt der er tilstrækkelig dokumentation for, at plantelægemidlet eller det tilsvarende plantelægemiddel har været anvendt over lang tid, jf. litra c). Medlemsstaten fremlægger relevant dokumentation til støtte for henvisningen.

Med henblik på første afsnit, litra d), gælder det, at hvis de enkelte virksomme stoffer ikke er tilstrækkeligt kendte, skal de i første afsnit, litra a), nr. iv), nævnte data også vedrøre de enkelte virksomme stoffer.

Bilag II finder tilsvarende anvendelse på de i første afsnit, litra a), nævnte oplysninger og dokumenter.

2. Kravet om at dokumentere medicinsk anvendelse i hele perioden på mindst 30 år, jf. stk. 1, første afsnit, litra c), kan betragtes som opfyldt, selv om plantelægemidlets markedsføring ikke har været baseret på en særskilt markedsføringstilladelse. Kravet kan ligeledes betragtes som opfyldt, selv om antallet af eller mængden af bestanddele i plantelægemidlet måtte være blevet reduceret i denne periode.

3. Hvis plantelægemidlet har været anvendt i Unionen i mindre end 15 år, men i øvrigt opfylder betingelserne for registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel i henhold til stk. 1, henviser den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel er indgivet, ansøgningen vedrørende det traditionelle plantelægemiddel til arbejdsgruppen for plantelægemidler og fremlægger relevant dokumentation til støtte for henvisningen.

Arbejdsgruppen for plantelægemidler undersøger, om kriterierne, bortset fra perioden med traditionel anvendelse, for registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel som omhandlet i artikel 134 er opfyldt. Hvis arbejdsgruppen for plantelægemidler finder det muligt, udarbejder den en EU-monografi for plantelægemidler, jf. artikel 141, stk. 3, som medlemsstatens kompetente myndighed skal tage hensyn til, når den træffer sin endelige afgørelse om ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel.

Artikel 137

Anvendelse af gensidig anerkendelse for traditionelle plantelægemidler

1. Kapitel III, afdeling 3-5, finder tilsvarende anvendelse på registreringer som traditionelt anvendt plantelægemiddel, der er udstedt i henhold til artikel 134, forudsat at:

a) der er udarbejdet en EU-monografi for plantelægemidler i overensstemmelse med artikel 141, stk. 3, eller

b) det traditionelle plantelægemiddel består af droger, drogetilberedninger eller sammensætninger heraf, der er medtaget på den liste, der henvises til i artikel 139.

2. For så vidt angår traditionelle plantelægemidler, der ikke er omfattet af stk. 1, tager hver medlemsstats kompetente myndighed ved evaluering af en ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel behørigt hensyn til registreringer, der er udstedt af en anden medlemsstats kompetente myndighed i overensstemmelse med denne afdeling.

Artikel 138

Afslag på ansøgninger om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel

1. Der gives afslag på en ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel, hvis ansøgningen ikke er i overensstemmelse med artikel 134, 135 eller 136, eller hvis mindst én af følgende betingelser er opfyldt:

a) Den kvalitative eller kvantitative sammensætning er ikke som angivet.

b) De terapeutiske indikationer er ikke i overensstemmelse med betingelserne i artikel 134.

c) Det traditionelle plantelægemiddel kan være skadeligt ved forskriftsmæssig brug.

d) Dataene om traditionel anvendelse er ikke fyldestgørende, navnlig hvis det ikke på grundlag af lang tids anvendelse og erfaring kan antages, at midlet har farmakologisk effekt eller virkning.

e) Den farmaceutiske kvalitet er ikke tilstrækkeligt dokumenteret.

2. En medlemsstats kompetente myndighed underretter ansøgeren, Kommissionen og enhver kompetent myndighed i en medlemsstat, der anmoder herom, om de afgørelser, de træffer om afslag på ansøgninger om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel, samt om grundene hertil.

Artikel 139

Liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf

1. Kommissionen vedtager gennemførelsesretsakter med henblik på at opstille en liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf til brug i traditionelle plantelægemidler under hensyntagen til det af arbejdsgruppen for plantelægemidler udarbejdede udkast til liste. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2. Denne liste skal, for den enkelte droge, indeholde den terapeutiske indikation, den nærmere angivne styrke og dosering, administrationsvejen og andre oplysninger, der er nødvendige for sikker anvendelse af drogen som traditionelt plantelægemiddel.

2. Hvis en ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel vedrører en droge, en drogetilberedning eller en sammensætning heraf, der er omfattet af den i stk. 1 omhandlede liste, er det ikke nødvendigt at fremlægge de i artikel 136, stk. 1, litra b), c) og d), angivne data, og artikel 138, stk. 1, litra c) og d), finder ikke anvendelse.

3. Hvis en droge, en drogetilberedning eller en sammensætning heraf ophører med at være opført på den i stk. 1 omhandlede liste, tilbagekaldes registreringer udstedt i henhold til stk. 2 for plantelægemidler indeholdende dette stof, medmindre de i artikel 136, stk. 1, angivne oplysninger og dokumenter fremlægges inden for tre måneder.

Artikel 140

Andre krav til traditionelle plantelægemidler

1. Dette direktivs artikel 1, stk. 5, litra a) og b), og artikel 1, stk. 10, litra c), artikel 6-8, artikel 29, artikel 30, artikel 44, artikel 46, artikel 90, artikel 155, artikel 188, stk. 1-11, artikel 191, artikel 195, artikel 196, artikel 198, artikel 199, stk. 2, artikel 202, artikel 203 og artikel 204 samt kapitel IX og XI og Kommissionens direktiv 2003/94/EF ([51]) finder tilsvarende anvendelse på registreringer som traditionelt anvendt plantelægemiddel, der er udstedt i henhold til denne afdeling.

2. Ud over kravene i artikel 63-66, artikel 70-79 og bilag IV skal enhver etikettering af og indlægsseddel for et traditionelt plantelægemiddel indeholde en erklæring om, at:

a) produktet er et traditionelt plantelægemiddel, som anvendes til den eller de angivne terapeutiske indikationer udelukkende baseret på anvendelse over lang tid, og

([51]) Kommissionens direktiv 2003/94/EF af 8. oktober 2003 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler og testpræparater til human brug (EUT L 262 af 14.10.2003, s. 22).

b) brugeren bør konsultere en læge, hvis symptomerne, trods brug af det traditionelle plantelægemiddel, fortsætter, eller hvis der viser sig bivirkninger, ~~der ikke er nævnt i indlægsseddlen.~~***og*** **[Ændring 272]**

ba) brugeren konsulterer en læge for at få oplysninger om mulige kontraindikationer eller farmakologiske vekselvirkninger med andre lægemidler. **[Ændring 273]**

En medlemsstat kan kræve, at etikettering og indlægsseddel også skal indeholde oplysninger om den pågældende tradition.

3. Ud over kravene i kapitel XIII skal al reklame for et traditionelt plantelægemiddel, der er registreret i henhold til denne afdeling, indeholde følgende erklæring: »Traditionelt plantelægemiddel til anvendelse ved specifik(ke) terapeutisk(e) indikation(er), der udelukkende bygger på anvendelse over lang tid«. ***Spørg en sundhedsperson til råds for nærmere oplysninger*****«. [Ændring 274]**

Artikel 141

Arbejdsgruppen for plantelægemidler

1. Der nedsættes en arbejdsgruppe for plantelægemidler, jf. artikel 142 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]. Arbejdsgruppen hører under agenturet og har følgende beføjelser:

a) for så vidt angår registreringer som traditionelt anvendt plantelægemiddel:

   i) at udføre de opgaver, der følger af artikel 136, stk. 1 og 3

   ii) at udføre de opgaver, der følger af artikel 137

   iii) at udarbejde et udkast til liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf, jf. artikel 139, stk. 1

   iv) at udarbejde EU-monografier for traditionelle plantelægemidler, jf. stk. 3

b) for så vidt angår markedsføringstilladelser for plantelægemidler at udarbejde EU-monografier for plantelægemidler, jf. stk. 3

c) for så vidt angår henvisning af spørgsmål til agenturet efter afdeling 5, kapitel III, eller artikel 95 vedrørende traditionelle plantelægemidler som omhandlet i artikel 134 at udføre de i artikel 41 fastlagte opgaver

d) når et spørgsmål vedrørende lægemidler, der indeholder droger, bortset fra traditionelt anvendte plantelægemidler, henvises til agenturet i henhold til kapitel III, afdeling 5, eller artikel 95, at afgive udtalelse om drogen, hvis det er relevant.

I overensstemmelse med artikel 145, stk. 10, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] fastsætter agenturets eksekutivdirektør en procedure, der sikrer en hensigtsmæssig koordinering med Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler.

2. Hver medlemsstat udpeger for en treårig periode, som kan fornyes, et medlem og en suppleant til arbejdsgruppen for plantelægemidler.

Suppleanterne repræsenterer og stemmer på vegne af medlemmerne i disses fravær. Medlemmer og suppleanter udvælges på grundlag af deres rolle og erfaring med vurdering af plantelægemidler og repræsenterer medlemsstaternes kompetente myndigheder.

Medlemmerne af arbejdsgruppen for plantelægemidler kan bistås af eksperter på særlige videnskabelige eller tekniske områder.

3. Arbejdsgruppen for plantelægemidler udarbejder EU-monografier for plantelægemidler for så vidt angår ansøgninger, der indgives i overensstemmelse med artikel 13, samt traditionelle plantelægemidler.

Hvis der er udarbejdet EU-monografier for plantelægemidler, skal medlemsstaternes kompetente myndigheder tage dem i betragtning ved behandlingen af en ansøgning. Hvis der endnu ikke er udarbejdet en sådan EU-monografi for plantelægemidler, kan der henvises til andre relevante monografier, publikationer eller data.

Når der er udarbejdet nye EU-monografier for plantelægemidler, skal indehaveren af registreringen som traditionelt anvendt plantelægemiddel tage stilling til, om det er nødvendigt at ændre sagsmaterialet for registreringen i overensstemmelse hermed. Indehaveren af registreringen som traditionelt anvendt plantelægemiddel skal meddele sådanne ændringer til den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.

Monografierne for plantelægemidler offentliggøres.

4. Bestemmelser i artikel 146, stk. 3-5, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], der finder anvendelse på arbejdsudvalget, finder tilsvarende anvendelse på arbejdsgruppen for plantelægemidler.

5. Arbejdsgruppen for plantelægemidler udarbejder selv sin forretningsorden.

Kapitel XI

Fremstilling og import

Afdeling 1

Fremstilling og import af lægemidler

Artikel 142

Fremstillingstilladelse

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at fremstilling af lægemidler på deres område betinges af, at der er udstedt en tilladelse (»fremstillingstilladelse«). Der kræves også fremstillingstilladelse, hvis de fremstillede lægemidler er bestemt til eksport.

2. Den i stk. 1 omhandlede fremstillingstilladelse kræves både for fuldstændig og for delvis fremstilling samt for de forskellige processer i forbindelse med opdeling, emballering og præsentation.

3. Uanset stk. 2 kræves der ikke fremstillingstilladelse for følgende:

a) tilberedning og opdeling samt ændring af emballage eller præsentation, for så vidt disse processer udelukkende udføres med henblik på ~~detailudlevering~~***udlevering til detailleddet og hospitaler*** ved farmaceuter på et apotek eller ved andre personer, der i henhold til loven i medlemsstaterne har tilladelse til at udføre de omtalte processer, eller **[*Ændring 275*]**

b) decentrale fremstillingssteder, hvor der udføres fremstillings- eller afprøvningstrin under ansvar af den sagkyndige person på et centralt fremstillingssted, jf. artikel 151, stk. 3.

4. Der kræves også en fremstillingstilladelse for import af lægemidler fra tredjelande til en medlemsstat.

Dette kapitel samt artikel 195, stk. 5, og artikel 198 finder anvendelse på import af lægemidler fra tredjelande.

5. Medlemsstaterne indfører oplysningerne om den i stk. 1 omhandlede fremstillingstilladelse i den i artikel 188, stk. 15, omhandlede EU-database.

Artikel 143

Krav vedrørende fremstillingstilladelser

1. Ansøgninger om markedsføringstilladelse skal indgives elektronisk til den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.

Ansøgningen skal indeholde nærmere oplysninger om følgende:

a) de lægemidler, lægemiddelformer og fremstillingsprocesser, der skal fremstilles, importeres eller udføres, og det sted, hvor de pågældende aktiviteter vil finde sted

b) dokumentation for, at ansøgeren råder over lokaler, teknisk udstyr og kontrolmuligheder, der er egnede og tilstrækkelige til fremstilling eller import, og som opfylder de lovmæssige krav, som den pågældende stat stiller, såvel med hensyn til fremstilling og kontrol som med hensyn til opbevaring af lægemidlerne, i overensstemmelse med artikel 8

c) dokumentation for, at ansøgeren råder over mindst én sagkyndig person som omhandlet i artikel 151

d) redegørelse for, hvorvidt det pågældende fremstillingssted er det centrale fremstillingssted med ansvar for tilsynet med decentrale fremstillingssteder.

2. Ansøgeren skal underbygge ovenstående elektronisk i sin ansøgning.

Artikel 144

Udstedelse af fremstillingstilladelser

1. De officielle repræsentanter for den pågældende medlemsstats kompetente myndighed foretager inspektion for at sikre, at oplysningerne i den ansøgning, der er indgivet i henhold til artikel 143, er korrekte.

Hvis nøjagtigheden af oplysningerne bekræftes i overensstemmelse med første afsnit og senest 90 dage efter modtagelsen af den ansøgning, der er indgivet i henhold til artikel 143, udsteder medlemsstatens kompetente myndighed fremstillingstilladelsen eller afslår at udstede en sådan.

2. For at sikre, at de i artikel 143 omhandlede oplysninger fremlægges på behørig vis, kan medlemsstatens kompetente myndighed udstede en fremstillingstilladelse omfattet af betingelser.

For centrale fremstillingssteder skal en fremstillingstilladelse for hvert decentralt fremstillingssted indeholde en skriftlig bekræftelse af, at fremstilleren af lægemidlet har verificeret, at det decentrale fremstillingssted overholder principperne for god fremstillingspraksis, jf. artikel 160, ved regelmæssigt at gennemføre audit i overensstemmelse med artikel 147, stk. 1, første afsnit, litra f).

3. Fremstillingstilladelsen gælder kun for de lægemidler, lægemiddelformer, fremstillingsprocesser og fremstillingssteder, der er angivet i ansøgningen, og for lokaler på det tilsvarende centrale fremstillingssted, hvis decentraliserede fremstillings- eller afprøvningsaktiviteter udføres på decentrale fremstillingssteder, der er registreret i overensstemmelse med artikel 148.

Artikel 145

Ændring af fremstillingstilladelser

Hvis indehaveren af en fremstillingstilladelse anmoder om at få ændret oplysninger som omhandlet i artikel 143, stk. 1, andet afsnit, ændrer medlemsstatens kompetente myndighed fremstillingstilladelsen senest 30 dage efter modtagelsen af denne anmodning. Denne frist kan undtagelsesvis forlænges til 90 dage.

Artikel 146

Anmodning om yderligere oplysninger

Medlemsstatens kompetente myndighed kan pålægge ansøgeren at fremlægge yderligere oplysninger vedrørende de i henhold til artikel 143, stk. 1, fremlagte oplysninger samt om den i artikel 151 omhandlede sagkyndige person; hvis medlemsstatens kompetente myndighed fremsætter en sådan anmodning, suspenderes de i artikel 144, stk. 1, andet afsnit, og artikel 145 fastsatte frister, indtil de yderligere oplysninger foreligger.

Artikel 147

Forpligtelser for indehavere af fremstillingstilladelser

1. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af fremstillingstilladelser:

a) råder over personale, der opfylder de i den pågældende medlemsstat gældende lovmæssige krav med hensyn til både fremstilling og kontrol

b) kun udleverer de lægemidler, markedsføringstilladelsen er udstedt for, i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats lovgivning

c) på forhånd underretter medlemsstatens kompetente myndighed om enhver ændring, vedkommende måtte ønske at foretage i en af de i henhold til artikel 143 givne oplysninger

d) til enhver tid giver de officielle repræsentanter for medlemsstatens kompetente myndighed adgang til deres lokaler og, hvis der på decentrale fremstillingssteder udføres fremstillings- eller afprøvningsaktiviteter som opfølgning på aktiviteter på et centralt fremstillingssted, til det centrale eller de decentrale fremstillingssteders lokaler

e) sætter de i artikel 151 omhandlede sagkyndige personer i stand til at udføre deres opgaver, som fornødent også på decentrale fremstillingssteder, bl.a. ved at stille alle nødvendige ressourcer til deres rådighed

f) på ethvert relevant sted og til enhver tid overholder principperne for god fremstillingspraksis for lægemidler

g) kun anvender virksomme stoffer, der er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer og distribueret i overensstemmelse med god distributionspraksis for virksomme stoffer

h) straks underretter medlemsstatens kompetente myndighed og indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis de får kendskab til, at lægemidler, der er omfattet af deres fremstillingstilladelse, er eller mistænkes for at være forfalskede, uanset hvordan lægemidlerne er distribueret

i) kontrollerer, at fremstillere, importører eller distributører, fra hvilke de aftager virksomme stoffer, er registreret hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de er etableret, og

j) kontrollerer de virksomme stoffers og hjælpestoffernes ægthed og kvalitet

ja) anvender et egnet system til spildevandsbehandling **[Ændring 276]**

jb) overholder de relevante risikobegrænsende foranstaltninger, der er identificeret i henhold til artikel 22. **[Ændring 277]**

For så vidt angår første afsnit, litra c), skal medlemsstatens kompetente myndighed under alle omstændigheder underrettes omgående i tilfælde af uforudset udskiftning af den i artikel 143, stk. 1, litra c), og artikel 151 omhandlede sagkyndige person.

Med henblik på litra f) og g) skal indehaveren af fremstillingstilladelsen kontrollere, at både fremstilleren og distributørerne af virksomme stoffer overholder god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, ved at gennemføre audit på fremstillerens og distributørerne af de virksomme stoffers fremstillings- og distributionssteder. Indehaveren af fremstillingstilladelsen skal kontrollere denne overensstemmelse, enten selv eller gennem en enhed, som den pågældende har indgået aftale med.

2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen skal sikre, at hjælpestofferne er egnede til anvendelse i lægemidler, ved på grundlag af en formaliseret risikovurdering at fastlægge, hvad der er god fremstillingspraksis.

3. Indehaveren af fremstillingstilladelsen skal sikre, at der anvendes god fremstillingspraksis som fastlagt i overensstemmelse med stk. 2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen skal dokumentere foranstaltninger truffet i henhold til stk. 1 og 2.

Artikel 148

Registrering og listeopførelse af decentrale fremstillingssteder

1. Indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted skal registrere alle sine decentrale fremstillingssteder i overensstemmelse med denne artikel.

2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted skal anmode den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er etableret, om at registrere det decentrale fremstillingssted.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen må først påbegynde aktiviteterne på det decentrale fremstillingssted, der har forbindelse til det centrale fremstillingssted, når det decentrale fremstillingssted er registreret i den i artikel 188, stk. 15, omhandlede EU-database, og forbindelsen er registreret i databasen med godkendelsen af det tilsvarende centrale fremstillingssted fra den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er beliggende.

4. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er etableret, er i overensstemmelse med artikel 188 ansvarlig for tilsynet med fremstillings- og afprøvningsaktiviteter på det decentrale fremstillingssted.

5. Med henblik på stk. 2 skal indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted indgive en registreringsformular, der som minimum skal indeholde følgende oplysninger:

a) det decentrale fremstillingssteds navn eller firmanavn og faste adresse samt dokumentation for etablering i Unionen

b) angivelse af, hvilke lægemidler der er genstand for fremstillings- eller afprøvningstrin på det decentrale fremstillingssted, herunder de fremstillings- eller afprøvningsaktiviteter, der skal udføres for disse lægemidler

c) oplysninger om lokalerne på det decentrale fremstillingssted og det tekniske udstyr til udførelse af de relevante aktiviteter

d) henvisning til fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted

e) den i artikel 144, stk. 2, andet afsnit, omhandlede skriftlige bekræftelse af, at fremstilleren af lægemidlet har verificeret, at det decentrale fremstillingssted overholder principperne for god fremstillingspraksis, jf. artikel 160, ved at gennemføre audit.

6. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, der fører tilsyn med det decentrale fremstillingssted i henhold til stk. 4, kan beslutte at foretage inspektion som omhandlet i artikel 188, stk. 1, første afsnit, litra a). I sådanne tilfælde samarbejder den pågældende kompetente myndighed med den kompetente myndighed i den medlemsstat, der er ansvarlig for tilsynet med det centrale fremstillingssted.

7. Efter registrering af et decentralt fremstillingssted i henhold til stk. 2 skal indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted angive det registrerede decentrale fremstillingssted i fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted.

8. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, der fører tilsyn med det decentrale fremstillingssted i henhold til stk. 4, samarbejder med de relevante myndigheder, der er ansvarlige for tilsynet med fremstillings- eller afprøvningsaktiviteterne i henhold til andre EU-retsakter, for så vidt angår følgende:

a) lægemidler fremstillet på et decentralt fremstillingssted, for hvilke afprøvningen eller fremstillingen omfatter anvendelse af råvarer, lægemidler, der er omfattet af andre relevante EU-retsforskrifter, eller lægemidler, der er beregnet til at blive kombineret med medicinsk udstyr

b) situationer, hvor der anvendes særlige fremstillings- eller afprøvningsaktiviteter for lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af SoHO'er, for hvilke der udføres særlige fremstillings- eller prøvningsaktiviteter på et decentralt fremstillingssted, der også er godkendt i henhold til [SoHO-forordningen].

9. De kompetente myndigheder i den medlemsstat, der fører tilsyn med de centrale og decentrale fremstillingssteder, ~~kan samarbejde~~***samarbejder*** med den kompetente myndighed i den medlemsstat, der er ansvarlig for tilsynet med markedsføringstilladelsen. **[Ændring 278]**

Artikel 149

Betingelser vedrørende sikkerhedselementer

1. De i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer må ikke fjernes eller tildækkes helt eller delvist, medmindre følgende betingelser er opfyldt:

a) Inden indehaveren af fremstillingstilladelsen helt eller delvist fjerner eller tildækker disse sikkerhedselementer, kontrollerer vedkommende lægemidlets ægthed, og at emballagen er ubrudt.

b) Indehaveren af fremstillingstilladelsen overholder bilag IV ved at udskifte disse sikkerhedselementer med sikkerhedselementer, der svarer til de oprindelige for så vidt angår muligheden for at kontrollere lægemidlets ægthed samt identifikation og at dokumentere, at lægemidlets emballage er ubrudt. En sådan udskiftning gennemføres uden at åbne den indre emballage.

Sikkerhedselementer betragtes som svarende til de oprindelige, hvis de:

i) overholder kravene i de i henhold til artikel 67, stk. 2, vedtagne delegerede retsakter, og

ii) er lige så effektive for så vidt angår kontrol af ægthed samt identifikation af lægemidler og tilvejebringelse af dokumentation for, at lægemidlets emballage er ubrudt.

c) Udskiftningen af sikkerhedselementerne foregår i overensstemmelse med gældende god fremstillingspraksis for lægemidler.

d) Udskiftningen af sikkerhedselementerne foregår under medlemsstatens kompetente myndigheds tilsyn.

2. Indehavere af fremstillingstilladelser, herunder sådanne, der udøver virksomhed som omhandlet i stk. 1, betragtes som fremstillere og hæfter derfor for skader i de tilfælde og på de betingelser, der er fastsat i direktiv 85/374/EØF.

Artikel 150

Potentielt forfalskede lægemidler

1. Uanset artikel 1, stk. 2, og uden at det berører kapitel XII, afdeling 1, træffer medlemsstaterne de fornødne foranstaltninger til at forhindre, at lægemidler, der føres ind i Unionen, men ikke påtænkes markedsført på EU-markedet, kommer i omsætning, hvis der er begrundet mistanke om, at de pågældende lægemidler er forfalskede.

2. Medlemsstaterne tilrettelægger møder med deltagelse af patient- og forbrugerorganisationer, og i nødvendigt omfang medlemsstaternes retshåndhævende embedsmænd, med henblik på at formidle offentlig information om de foranstaltninger, der træffes inden for forebyggelse og håndhævelse for at bekæmpe forfalskning af lægemidler.

3. Med henblik på at fastsætte, hvad der er nødvendige foranstaltninger som nævnt i stk. 1, tillægges Kommissionen beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere stk. 1 ved at præcisere de kriterier, der skal tages hensyn til, og den kontrol, der skal foretages ved vurderingen af den potentielt forfalskede karakter af lægemidler, der føres ind i Unionen, men ikke påtænkes markedsført.

Artikel 151

Sagkyndige personer

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at indehaveren af fremstillingstilladelsen til stadighed råder over mindst én sagkyndig person, der er bosiddende og udfører sit arbejde i Unionen, jf. de i artikel 152 fastsatte betingelser, og som især er ansvarlig for udførelsen af de i artikel 153 beskrevne opgaver.

2. En indehaver af en fremstillingstilladelse, som er en fysisk person og personligt opfylder betingelserne i bilag III, kan påtage sig det i stk. 1 omhandlede ansvar.

3. Hvis fremstillingstilladelsen udstedes til et centralt fremstillingssted, der er angivet i ansøgningen, jf. artikel 144, stk. 3, er den i stk. 1 omhandlede sagkyndige person også ansvarlig for udførelsen af de i artikel 153, stk. 4, angivne opgaver for så vidt angår de decentrale fremstillingssteder.

Artikel 152

Kvalifikation som sagkyndig person

1. Medlemsstaterne sikrer, at den i artikel 151 omhandlede sagkyndige person opfylder de i bilag III omhandlede krav til kvalifikationer.

2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen og den sagkyndige person sikrer, at den opnåede praktiske erfaring passer til de typer produkter, der skal certificeres.

3. Medlemsstatens kompetente myndighed kan fastlægge passende administrative procedurer til at kontrollere, at en sagkyndig person som omhandlet i stk. 1 opfylder de i bilag III omhandlede betingelser.

Artikel 153

Den sagkyndige persons ansvarsområder

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at den i artikel 151 omhandlede sagkyndige person, uanset den pågældendes forhold til indehaveren af fremstillingstilladelsen, inden for rammerne af de i artikel 154 omhandlede procedurer er ansvarlig for at sikre:

a) at enhver produktionsbatch af lægemidler, der er fremstillet i den pågældende medlemsstat, er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med den gældende lovgivning i denne medlemsstat og under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen godkendte betingelser

b) at enhver produktionsbatch af lægemidler, der er importeret fra tredjelande, uanset om de er fremstillet i Unionen, i en medlemsstat har været underkastet en fuldstændig kvalitativ analyse, en kvantitativ analyse af i det mindste alle virksomme stoffer og enhver anden prøve eller kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af lægemidlerne under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen fastsatte betingelser.

Den i artikel 151 omhandlede sagkyndige person sikrer, at de i bilag IV omhandlede sikkerhedselementer er anbragt på emballagen på lægemidler, der påtænkes markedsført i Unionen.

Batcher af lægemidler, der er blevet underkastet kontrol som omhandlet i første afsnit, litra b), i en medlemsstat, fritages fra ovennævnte kontrol, når de markedsføres i en anden medlemsstat ledsaget af kontrolbeviser underskrevet af den sagkyndige person.

2. I de tilfælde, hvor lægemidler importeres fra et tredjeland, og Unionen har truffet egnede foranstaltninger med eksportlandet for at sikre, at fremstilleren anvender standarder for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Unionen fastsatte standarder, og for at sikre, at den i stk. 1, første afsnit, litra b), omhandlede kontrol er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person fritages for ansvaret for at gennemføre denne kontrol.

3. I alle tilfælde, og navnlig når lægemidlerne frigives til salg, skal den sagkyndige person i en dertil bestemt journal eller et tilsvarende format attestere, at hver produktionsbatch opfylder bestemmelserne i denne artikel; denne journal eller det tilsvarende format skal ajourføres, så længe arbejdsprocesserne pågår, og stilles til rådighed for de kompetente myndigheders officielle repræsentanter i en periode, der er i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats bestemmelser, dog i mindst fem år.

4. Med henblik på artikel 151, stk. 3, skal den sagkyndige person desuden:

a) føre tilsyn med, at de fremstillings- eller afprøvningsaktiviteter, der udføres på de decentrale fremstillingssteder, er i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis, jf. artikel 160, og er i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen

b) fremlægge en skriftlig bekræftelse som omhandlet i artikel 144, stk. 2, andet afsnit

c) forelægge den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er etableret, en oversigt over de ændringer, der har fundet sted for så vidt angår oplysningerne i den i henhold til artikel 148, stk. 5, indgivne registreringsformular.

Enhver ændring, der kan indvirke på kvaliteten eller sikkerheden af de lægemidler, der fremstilles eller afprøves på det decentrale fremstillingssted, skal meddeles straks.

Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage en delegeret retsakt i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere første afsnit, litra c), med nærmere regler for underretningen fra den sagkyndige person.

Artikel 154

Faglig adfærdskodeks

1. Medlemsstaterne sikrer, enten ved egnede administrative foranstaltninger eller ved at underlægge sagkyndige personer en faglig adfærdskodeks, at den i artikel 151 omhandlede sagkyndige person overholder sine forpligtelser.

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at en sagkyndig person som omhandlet i artikel 151 suspenderes, hvis der indledes en administrativ eller disciplinær procedure mod den sagkyndige person for pligtforsømmelse i forhold til den pågældendes opgaver i henhold til artikel 153.

Artikel 155

Certifikater til brug ved eksport af lægemidler

1. Efter anmodning fra fremstilleren, eksportøren eller et importerende tredjelands kompetente myndigheder attesterer medlemsstaterne, at en fremstiller af lægemidler er i besiddelse af fremstillingstilladelsen. Medlemsstaterne skal ved udstedelsen af certifikaterne:

a) overholde de gældende administrative bestemmelser inden for Verdenssundhedsorganisationen

b) for lægemidler, der er bestemt til eksport og allerede er tilladt på deres område, fremlægge produktresuméet som godkendt af dem i overensstemmelse med artikel 43.

2. Hvis fremstilleren ikke er i besiddelse af en markedsføringstilladelse, skal vedkommende over for de kompetente myndigheder, som skal udstede den i stk. 1 omhandlede certifikat, afgive en erklæring med forklaring på, hvorfor en markedsføringstilladelse ikke foreligger.

Afdeling 2

Fremstilling, import og distribution af virksomme stoffer

Artikel 156

Fremstilling af virksomme stoffer

I dette direktiv forstås ved fremstilling af virksomme stoffer, der anvendes ved fremstilling af et lægemiddel, fuldstændig eller delvis fremstilling eller import af et virksomt stof samt de forskellige processer i forbindelse med opdeling, emballering eller præsentation forud for dets anvendelse i et lægemiddel, herunder omemballering eller nyetikettering foretaget af en distributør af virksomme stoffer.

Artikel 157

Registrering af importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer

1. Importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer, som er etableret i Unionen, skal registrere deres aktivitet hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de er etableret.

2. Registreringsformularen, som skal indgives elektronisk, skal som minimum indeholde følgende oplysninger:

a) navn eller firmanavn og fast adresse

b) angivelse af de virksomme stoffer, der skal importeres, fremstilles eller distribueres

c) oplysninger om lokaler og teknisk udstyr, der skal benyttes til deres aktivitet.

3. De i stk. 1 omhandlede personer skal indgive registreringsformularen til medlemsstatens kompetente myndighed i elektronisk form senest 60 dage inden den planlagte påbegyndelse af deres aktivitet.

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan på grundlag af en risikovurdering beslutte at foretage inspektion. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed inden for en frist på 60 dage efter modtagelsen af registreringsformularen underretter ansøgeren om, at der vil blive foretaget inspektion, påbegyndes aktiviteten ikke, før medlemsstatens kompetente myndighed har underrettet ansøgeren om, at vedkommende kan påbegynde sin aktivitet. Hvis den medlemsstatens kompetente myndighed ikke inden for en frist på 60 dage efter modtagelsen af registreringsformularen har underrettet ansøgeren om, at der vil blive foretaget inspektion, kan ansøgeren påbegynde sin aktivitet.

5. De i stk. 1 omhandlede personer sender hvert år medlemsstatens kompetente myndighed en oversigt i elektronisk form over ændringer, som har fundet sted i forhold til de oplysninger, der er givet i registreringsformularen. Enhver ændring, der kan indvirke på kvaliteten eller sikkerheden af de virksomme stoffer, der fremstilles, importeres eller distribueres, skal meddeles omgående.

6. Medlemsstatens kompetente myndighed indfører de oplysninger, der er givet i henhold til nærværende artikels stk. 2, i den i artikel 188, stk. 15, omhandlede EU-database.

Artikel 158

Betingelser for import af virksomme stoffer

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at fremstilling, import og distribution på deres område af virksomme stoffer, herunder virksomme stoffer bestemt til eksport, overholder principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for virksomme stoffer som fastsat i de i henhold til artikel 160 vedtagne delegerede retsakter.

2. Virksomme stoffer må kun importeres, hvis følgende betingelser er opfyldt:

a) De virksomme stoffer er fremstillet i overensstemmelse med principper for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Unionen fastsatte standarder, jf. artikel 160, og

b) de virksomme stoffer ledsages af en skriftlig bekræftelse udstedt af det eksporterende tredjelands kompetente myndighed på:

   i) at de principper for god fremstillingspraksis, der finder anvendelse på det fremstillingssted, hvor det eksporterede virksomme stof er fremstillet, mindst svarer til de af Unionen fastsatte standarder, jf. artikel 160

   ii) at det pågældende fremstillingssted er underkastet regelmæssig, streng og gennemsigtig kontrol og effektiv håndhævelse af god fremstillingspraksis, herunder gentagne og uanmeldte inspektioner, med henblik på at sikre et niveau for beskyttelse af folkesundheden, som mindst svarer til det i Unionen gældende, og

   iii) at det eksporterende tredjeland i tilfælde af konstateringer vedrørende manglende overholdelse uden unødigt ophold fremsender oplysninger om sådanne konstateringer til Unionen.

3. Betingelserne i nærværende artikels stk. 2, litra b), finder ikke anvendelse, hvis eksportlandet er opført på den i artikel 159, stk. 2, omhandlede liste.

4. Betingelserne i stk. 2, litra b), kan fraviges af enhver kompetent myndighed i en medlemsstat for en periode, der ikke overstiger gyldigheden af certifikatet for god fremstillingspraksis, som er udstedt i henhold til artikel 188, stk. 13, hvis et fremstillingssted, hvor der fremstilles et virksomt stof til eksport, er blevet inspiceret af en medlemsstats kompetente myndighed og er fundet i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis som fastsat i henhold til artikel 160.

Artikel 159

Virksomme stoffer, der importeres fra tredjelande

1. Efter anmodning fra et tredjeland vurderer Kommissionen, hvorvidt tredjelandets gældende regelramme vedrørende virksomme stoffer, der eksporteres til Unionen, og de respektive kontrol- og håndhævelsesaktiviteter sikrer et beskyttelsesniveau af folkesundheden, der svarer til Unionens.

Vurderingen skal bestå i en gennemgang af den elektronisk fremlagte relevante dokumentation og skal — medmindre der eksisterer ordninger som omhandlet i artikel 153, stk. 2, der dækker dette aktivitetsområde — også omfatte en gennemgang på stedet af tredjelandets regelsæt og om nødvendigt en observeret inspektion af en eller flere af tredjelandets fremstillingssteder, hvor der fremstilles virksomme stoffer.

2. På grundlag af den i stk. 1 omhandlede vurdering kan Kommissionen vedtage gennemførelsesretsakter med henblik på at opføre tredjelandet på en liste og anvende kravene i andet afsnit. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 214, stk. 2.

Ved vurderingen af tredjelandet i henhold til stk. 1 tager Kommissionen hensyn til følgende:

a) landets regler vedrørende god fremstillingspraksis

b) hvor hyppigt der foretages inspektioner til kontrol af overholdelse af god fremstillingspraksis

c) hvor effektiv håndhævelsen af god fremstillingspraksis er

d) hvor hyppigt og hvor hurtigt det pågældende tredjeland forelægger oplysninger om fremstillere af virksomme stoffer, der ikke overholder kravene.

3. Kommissionen kontrollerer regelmæssigt, om betingelserne i stk. 1 er opfyldt. Første kontrol finder sted, senest tre år efter at det pågældende tredjeland er blevet opført på den i stk. 2 omhandlede liste.

4. Kommissionen foretager vurderingen i henhold til stk. 1 og kontrollen i henhold til stk. 3 i samarbejde med agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder.

Afdeling 3

Principper for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis

Artikel 160

Regler for lægemidler og virksomme stoffer

Kommissionen ~~kan~~***tillægges beføjelser til at*** vedtage ~~gennemførelsesretsakter~~***delegerede retsakter*** i overensstemmelse med artikel ~~214, stk. 2,~~***215*** med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere: **[*Ændring 279*]**

a) principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for lægemidler, som fornødent suppleret med særlige foranstaltninger vedrørende især lægemiddelformer, lægemidler eller fremstillingsaktiviteter, i overensstemmelse med eksisterende principper for god fremstilling

b) principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for virksomme stoffer

ba) foranstaltninger til at mindske den negative indvirkning på miljøet, som produktion af et lægemiddel medfører. **[*Ændring 280*]**

Disse principper præciseres som relevant i overensstemmelse med eventuelle principper for god praksis fastsat i henhold til andre EU-retlige rammer.

Artikel 161

Regler vedrørende hjælpestoffer

Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv med regler om den formaliserede risikovurdering til fastlæggelse af, hvad der er god fremstillingspraksis for hjælpestoffer, jf. artikel 147, stk. 2. Denne risikovurdering foretages under hensyntagen til kravene ifølge andre passende kvalitetssystemer samt hjælpestoffernes oprindelse og deres påtænkte anvendelse samt tidligere tilfælde af kvalitetsmangler.

Kapitel XII

Engrosforhandling og fjernsalg

Afdeling 1

Engrosforhandling og formidling af lægemidler

Artikel 162

Engrosforhandling af lægemidler:

1. Uden at det berører artikel 5, træffer medlemsstaterne de foranstaltninger, der måtte være nødvendige for at sikre, at der på deres område kun forhandles lægemidler, for hvilke der er udstedt markedsføringstilladelse i overensstemmelse med EU-retten.

2. I tilfælde af engrosforhandling, herunder opbevaring, skal de pågældende lægemidler være omfattet af enten en centraliseret markedsføringstilladelse eller en national markedsføringstilladelse.

3. Distributører, der ikke er indehaveren af markedsføringstilladelsen, og som har til hensigt at importere et lægemiddel fra en anden medlemsstat, skal underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvortil lægemidlet skal importeres, om deres hensigt om at importere det pågældende lægemiddel.

4. Med hensyn til lægemidler, der er omfattet af en national markedsføringstilladelse, foretages underretningen af medlemsstatens kompetente myndighed som omhandlet i stk. 3, uden at det berører yderligere procedurer, der måtte være fastsat i den pågældende medlemsstats lovgivning, og uden at det berører gebyrer til medlemsstatens kompetente myndighed for behandling af underretningen.

5. For så vidt angår lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, skal distributøren foretage den samme underretning som omhandlet i stk. 3 til agenturet, som har ansvaret for at kontrollere, at de betingelser, der er fastsat i EU's retsforskrifter om lægemidler og i markedsføringstilladelserne, er overholdt. For denne kontrol betales der et gebyr til agenturet.

Artikel 163

Tilladelse til engrosforhandling af lægemidler

1. Medlemsstatens kompetente myndighed træffer passende foranstaltninger til at sikre, at engrosforhandling af lægemidler er betinget af, at der er meddelt tilladelse til udøvelse af virksomhed som lægemiddelgrossist (»engrosforhandlingstilladelse«). Engrosforhandlingstilladelsen skal indeholde oplysninger om de lokaler, ***kategorier af*** lægemidler og engrosforhandlingsaktiviteter, tilladelsen gælder for. **[Ændring 281]**

2. Når personer, som har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, også kan udøve engrosvirksomhed i henhold til national lovgivning, er de omfattet af kravet om den i stk. 1 omhandlede tilladelse.

3. En fremstillingstilladelse som krævet i henhold til artikel 142 skal indeholde en tilladelse til engrossalg af de lægemidler, tilladelsen omfatter. En engrosforhandlingstilladelse fritager ikke for forpligtelsen i henhold til artikel 142 til at have tilladelse til fremstilling og at opfylde de betingelser, der er fastsat i denne henseende, heller ikke når fremstillingen eller importen sker som bierhverv.

4. Den pågældende medlemsstats kompetente myndighed indfører oplysningerne vedrørende engrosforhandlingstilladelserne i den i artikel 188, stk. 15, omhandlede EU-database.

5. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, der udstedte engrosforhandlingstilladelsen for lokaler beliggende på dens område, sikrer, at der med passende hyppighed foretages kontrol af personer, der har tilladelse til at udøve virksomhed som lægemiddelgrossist, og inspektion af deres lokaler.

Den kompetente myndighed i den medlemsstat, der udstedte engrosforhandlingstilladelsen, suspenderer eller tilbagekalder denne, hvis betingelserne i artikel 162 for meddelelse af tilladelsen ikke længere er opfyldt. I så fald underretter medlemsstaten uden unødigt ophold de øvrige medlemsstater og Kommissionen herom.

6. Finder en kompetent myndighed i en medlemsstat, at betingelserne i artikel 162 for meddelelse af engrosforhandlingstilladelser ikke er opfyldt for en engrosforhandlingstilladelse, der er udstedt af en anden medlemsstats kompetente myndighed, underretter den uden unødigt ophold Kommissionen og den anden medlemsstats kompetente myndighed herom. Den anden medlemsstats kompetente myndighed træffer de foranstaltninger, den finder nødvendige, og underretter Kommissionen og den første medlemsstats kompetente myndighed om disse foranstaltninger og begrundelsen herfor.

Artikel 164

Krav vedrørende engrosforhandlingstilladelser

1. Ansøgninger om engrosforhandlingstilladelse skal indgives til den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.

2. En ansøgning som omhandlet i stk. 1 skal indeholde nærmere oplysninger om følgende:

a) en bekræftelse af og dokumentation for, at ansøgeren råder over velegnede og tilstrækkelige lokaler og installationer og velegnet og tilstrækkeligt udstyr, således at lægemidlerne kan opbevares og udleveres korrekt

b) en bekræftelse af og dokumentation for, at ansøgeren råder over tilstrækkeligt uddannet personale — især en sagkyndig udpeget som ansvarlig person — der opfylder betingelserne i den pågældende medlemsstats lovgivning

c) tilsagn om at ville opfylde de forpligtelser, der påhviler den pågældende i henhold til artikel 166.

Artikel 165

Udstedelse af engrosforhandlingstilladelser

1. De officielle repræsentanter for den pågældende medlemsstats kompetente myndighed foretager inspektion for at bekræfte, at de oplysninger, der er givet i henhold til artikel 164, er korrekte.

Hvis nøjagtigheden af oplysningerne bekræftes i overensstemmelse med første afsnit og senest 90 dage efter modtagelsen af den ansøgning, der er indgivet i henhold til artikel 164, udsteder medlemsstatens kompetente myndighed engrosforhandlingstilladelsen eller afslår at udstede en sådan.

2. Den pågældende medlemsstats kompetente myndighed kan kræve, at ansøgeren elektronisk fremlægger alle de oplysninger vedrørende det fremlagte, der er nødvendige for at kunne udstede engrosforhandlingstilladelsen. I så fald suspenderes den i stk. 1 fastsatte frist, indtil de nødvendige yderligere oplysninger foreligger.

3. Medlemsstatens kompetente myndighed kan udstede en engrosforhandlingstilladelse omfattet af betingelser.

4. Engrosforhandlingstilladelsen omfatter kun de lokaler, der er angivet i tilladelsen.

Artikel 166

Forpligtelser for indehavere af engrosforhandlingstilladelser

1. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af engrosforhandlingstilladelser:

a) råder over personale, der opfylder de i den pågældende medlemsstat gældende lovmæssige krav med hensyn til engrosforhandling

b) til enhver tid giver medlemsstatens kompetente myndigheds officielle repræsentanter adgang til deres lokaler, installationer og udstyr, jf. artikel 164, stk. 2, litra a)

c) kun, også hvis der udelukkende er tale om finansielle transaktioner, køber deres forsyninger af lægemidler af personer, der selv er i besiddelse af en engrosforhandlingstilladelse i Unionen eller en fremstillingstilladelse som omhandlet i artikel 163, stk. 3

d) kun, også hvis der udelukkende er tale om finansielle transaktioner, leverer lægemidler til personer, der selv er indehavere af engrosforhandlingstilladelser, eller som har tilladelse eller bemyndigelse til at levere lægemidler til offentligheden

e) kontrollerer, at de modtagne lægemidler ikke er forfalskede, ved at kontrollere sikkerhedselementerne på den ydre emballage i overensstemmelse med kravene i de i henhold til artikel 67, stk. 2, vedtagne delegerede retsakter

f) har udarbejdet en beredskabsplan, som sikrer effektiv gennemførelse af en tilbagekaldelse fra markedet efter ordre fra de kompetente myndigheder eller i samarbejde med fremstilleren af det pågældende lægemiddel eller indehaveren af markedsføringstilladelsen for nævnte lægemiddel

g) for alle modtagne, afsendte eller formidlede lægemidler fører fortegnelser, der som minimum indeholder følgende oplysninger:

   i) datoen for modtagelse, afsendelse eller formidling af lægemidlet

   ii) lægemidlets navn

   iii) den modtagne, afsendte eller formidlede mængde af lægemidlet

   iv) navn og adresse på leverandøren eller modtageren af lægemidlet, alt efter hvad der er relevant

   v) lægemidlets batchnummer, i det mindste for lægemidler, der er forsynet med de i artikel 67 omhandlede sikkerhedselementer

h) stiller de i litra g) omhandlede fortegnelser til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder med henblik på inspektion i en periode på fem år

i) overholder de i artikel 160 omhandlede principper for god distributionspraksis for lægemidler

j) råder over et kvalitetssystem med en beskrivelse af ansvarsområder, arbejdsgange og risikostyringsforanstaltninger i tilknytning til deres aktiviteter

k) straks underretter medlemsstatens kompetente myndighed og, hvis det er relevant, indehaveren af markedsføringstilladelsen, om lægemidler, de modtager eller får tilbudt, og som de identificerer som forfalskede eller mistænker for at være forfalskede

l) løbende garanterer tilstrækkelige og vedvarende forsyninger af et passende udvalg af lægemidler til imødekommelse af behovene i et bestemt geografisk område og leverer de produkter, der anmodes om, i hele det pågældende område inden for en rimelig tidsfrist som fastsat ved den nationale lovgivning

m) samarbejder med ***alle relevante interessenter, herunder*** indehavere af markedsføringstilladelser og medlemsstaternes kompetente myndigheder om forsyningssikkerhed. **[Ændring 282]**

2. Såfremt lægemidlet er erhvervet hos en anden engrosforhandler, skal de indehavere af engrosforhandlingstilladelser, der erhverver lægemidlet, kontrollere, at den leverende engrosforhandler overholder principperne for god distributionspraksis. Dette omfatter kontrol af, om den leverende engrosforhandler er indehaver af en engrosforhandlingstilladelse eller en fremstillingstilladelse, jf. artikel 163, stk. 3.

3. Hvis lægemidlet er modtaget fra en fremstiller eller en importør, skal indehaveren af engrosforhandlingstilladelsen kontrollere, at fremstilleren eller importøren er indehaver af en fremstillingstilladelse.

4. Hvis lægemidlet er modtaget gennem formidling af lægemidler, skal indehaverne af engrosforhandlingstilladelsen kontrollere, at den person, der formidler lægemidlerne, opfylder kravene i artikel 171.

Artikel 167

Forpligtelse til levering af lægemidler

1. For så vidt angår leverancer af lægemidler til apotekere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden må medlemsstaterne ikke pålægge personer, der har opnået engrosforhandlingstilladelse i en anden medlemsstat, forpligtelser, f.eks. forpligtelser til offentlig tjeneste, der er strengere end dem, de pålægger personer, som de selv har givet tilladelse til at drive en tilsvarende form for virksomhed.

2. Engrosforhandlere af et lægemiddel, der markedsføres i en medlemsstat, skal inden for rammerne af deres ansvar sikre passende og fortsat levering af det pågældende lægemiddel til apoteker og personer med tilladelse til at udlevere lægemidler, således at behovet hos patienterne i den pågældende medlemsstat er dækket.

3. De nærmere gennemførelsesbestemmelser til denne artikel skal endvidere være begrundet i hensynet til beskyttelse af folkesundheden og stå i et rimeligt forhold til målet med en sådan beskyttelse i overensstemmelse med traktatens bestemmelser, herunder navnlig bestemmelserne om frie varebevægelser og konkurrence.

Artikel 168

Dokumentation, som skal ledsage leverede lægemidler

1. For alle leverancer af lægemidler til en person, der i den pågældende medlemsstat har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, skal engrosforhandlere med tilladelse ~~vedlægge~~***fremlægge*** den nødvendige dokumentation***, om muligt i elektronisk format,*** for følgende: **[Ændring 283]**

a) leveringsdatoen

b) lægemidlets navn og lægemiddelform

c) den leverede mængde af lægemidlet

d) navn og adresse på leverandøren og modtageren af lægemidlet

e) lægemidlets batchnummer, i det mindste for produkter, der er forsynet med de i artikel 67 omhandlede sikkerhedselementer.

2. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden er i stand til at fremlægge oplysninger, der gør det muligt at følge den kæde af distributionsled, som hvert lægemiddel har været igennem.

Artikel 169

Nationale krav vedrørende engrosforhandling

Bestemmelserne i dette kapitel er ikke til hinder for, at en medlemsstat kan anvende strengere bestemmelser for engrosforhandling af:

a) narkotiske eller psykotrope stoffer

b) lægemidler fremstillet på basis af blod

c) immunologiske lægemidler, og

d) radioaktive lægemidler.

Artikel 170

Engrosforhandling til tredjelande

Artikel 162 og artikel 166, stk. 1, litra c), finder ikke anvendelse på engrosforhandling af lægemidler til tredjelande.

Leverer engrosforhandlere lægemidler til personer i tredjelande, skal de sikre, at disse leverancer kun sker til personer, der har tilladelse eller bemyndigelse til at modtage lægemidler til engrosforhandling eller udlevering til offentligheden i overensstemmelse med de gældende retsforskrifter og administrative bestemmelser i det pågældende tredjeland.

Artikel 168 finder anvendelse på levering af lægemidler til personer i tredjelande, som har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden.

Artikel 171

Formidling af lægemidler

1. Personer, der formidler lægemidler, skal sikre, at de formidlede lægemidler er omfattet af en gyldig markedsføringstilladelse.

Personer, der formidler lægemidler, skal have en fast adresse og kontaktoplysninger i Unionen for at sikre en nøjagtig identifikation, lokalisering og kommunikation samt for at muliggøre medlemsstaternes kompetente myndigheders tilsyn med deres virksomhed.

Kravene i artikel 166, stk. 1, litra e)-j), finder tilsvarende anvendelse på formidling af lægemidler.

2. Kun personer, der er registreret af den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de har fast adresse, jf. stk. 1, andet afsnit, må formidle lægemidler. Disse personer oplyser elektronisk den kompetente myndighed om som minimum deres navn, firmanavn og faste adresse med henblik på registrering. De underretter straks elektronisk medlemsstatens kompetente myndighed om enhver ændring i disse oplysninger.

Medlemsstatens kompetente myndighed indfører de i første afsnit omhandlede oplysninger i et offentligt tilgængeligt register.

3. De i artikel 160 omhandlede principper skal indeholde specifikke bestemmelser om formidling.

4. Inspektion som omhandlet i artikel 188 foretages under ansvar af den medlemsstat, hvor den person, der formidler lægemidler, er registreret.

Overholder en person, der formidler lægemidler, ikke kravene i denne artikel, kan medlemsstatens kompetente myndighed beslutte at fjerne den pågældende fra det i stk. 2 omhandlede register. I så fald underretter medlemsstatens kompetente myndighed den pågældende person herom.

Afdeling 2

Fjernsalg til offentligheden

Artikel 172

Generelle krav vedrørende fjernsalg

1. Uden at det berører forbud i henhold til national lovgivning mod fjernsalg af receptpligtige lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet, sikrer medlemsstaterne, at fjernsalg af lægemidler til offentligheden tilbydes gennem tjenester som defineret i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2015/1535 ([52]) om en informationsprocedure med hensyn til tekniske forskrifter samt forskrifter for informationssamfundets tjenester på følgende betingelser:

a) Den fysiske eller juridiske person, der tilbyder lægemidlerne, har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, også ved fjernsalg, i overensstemmelse med den nationale lovgivning i den medlemsstat, hvor personen er etableret***, og opfylder, hvis det er relevant, de betingelser, der er omhandlet i denne artikels stk. 2.*** **[*Ændring 284*]**

b) Den i litra a) omhandlede person har som minimum meddelt den medlemsstat, hvor personen er etableret, følgende oplysninger:

   i) navn eller firmanavn og fast adresse på det forretningssted, hvorfra de pågældende lægemidler leveres

   ii) datoen for påbegyndelse af den aktivitet, der består i at tilbyde fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet

([52]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2015/1535 af 9. september 2015 om en informationsprocedure med hensyn til tekniske forskrifter samt forskrifter for informationssamfundets tjenester (EUT L 241 af 17.9.2015, s. 1).

iii) adressen på det websted, der benyttes til dette formål, og alle relevante oplysninger, der er nødvendige til identifikation af dette websted

iv) hvis det er relevant, udleveringsstatussen i henhold til kapitel IV for de lægemidler, der tilbydes til offentligheden ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet.

Oplysningerne opdateres som fornødent.

c) Lægemidlerne overholder den nationale lovgivning i bestemmelsesmedlemsstaten i overensstemmelse med artikel 5, stk. 1.

d) Uden at det berører oplysningskravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/31/EF ([53]), skal det websted, der tilbyder lægemidlerne, som minimum indeholde:

i) kontaktoplysninger på medlemsstatens kompetente myndighed eller den i henhold til litra b) underrettede myndighed

ii) et hyperlink til det i artikel 174 omhandlede websted i etableringsmedlemsstaten

iii) det i artikel 173 omhandlede fælles logo, tydeligt anbragt på hver side i det websted, der vedrører fjernsalg af lægemidler til offentligheden. Det fælles logo skal indeholde et hyperlink til oplysningerne om personen på den i artikel 174, stk. 1, litra c), omhandlede liste.

2. Medlemsstaterne kan, begrundet i hensynet til beskyttelse af folkesundheden, indføre betingelser for detailsalg på deres område ved fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet.

3. Uden at det berører direktiv 2000/31/EF eller kravene i denne afdeling, træffer medlemsstaterne de fornødne foranstaltninger til at sikre, at andre personer end de i stk. 1 omhandlede, som tilbyder fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet, og som driver virksomhed på deres område, pålægges sanktioner, der er effektive, står i et rimeligt forhold til overtrædelsen og har afskrækkende virkning.

Artikel 173

Krav vedrørende det fælles logo

1. Der skal indføres et fælles logo, som er genkendeligt i hele Unionen, og som samtidig gør det muligt at identificere den medlemsstat, hvor den person, der tilbyder fjernsalg af lægemidler til offentligheden, er etableret. Logoet skal være tydeligt anbragt på websteder, der udbyder lægemidler til offentligheden ved fjernsalg i overensstemmelse med artikel 172, stk. 1, litra d).

2. Kommissionen skal for at harmonisere den måde, hvorpå det fælles logo fungerer, vedtage gennemførelsesretsakter vedrørende:

a) de tekniske, elektroniske og kryptografiske krav til kontrol af det fælles logos ægthed

b) udformningen af det fælles logo.

Disse gennemførelsesretsakter skal ændres som fornødent for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter proceduren i artikel 214, stk. 2.

Artikel 174

Oplysninger om fjernlevering til offentligheden

1. Hver medlemsstat opretter et websted, der som minimum indeholder følgende:

a) oplysninger om gældende national lovgivning vedrørende udbud af lægemidler til offentligheden ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet, herunder oplysninger om, at der kan være forskelle medlemsstaterne imellem for så vidt angår klassificeringen af lægemidler og betingelserne for levering af disse

([53]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/31/EF af 8. juni 2000 om visse retlige aspekter af informationssamfundstjenester, navnlig elektronisk handel, i det indre marked (»direktivet om elektronisk handel«) (EFT L 178 af 17.7.2000, s. 1).

b) oplysning om formålet med det fælles logo

c) listen over personer, der tilbyder fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet i overensstemmelse med artikel 172, samt adresserne på deres websteder

d) baggrundsinformation om de risici, der er forbundet med ulovlig levering af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet.

Dette websted skal indeholde et hyperlink til det i stk. 2 omhandlede websted.

2. Agenturet opretter et websted, der giver de i stk. 1, første afsnit, litra b) og d), omhandlede oplysninger samt oplysninger om gældende EU-retsforskrifter vedrørende forfalskede lægemidler og hyperlinks til medlemsstaternes websteder, jf. stk. 1. Agenturets websted skal udtrykkeligt nævne, at medlemsstaternes websteder indeholder oplysninger om personer, der har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden via fjernsalg i den pågældende medlemsstat.

3. Kommissionen gennemfører eller fremmer i samarbejde med de kompetente myndigheder oplysningskampagner rettet mod den brede offentlighed om farerne ved forfalskede lægemidler. Disse kampagner skal øge forbrugernes bevidsthed om risiciene ved lægemidler, der leveres ulovligt ved fjernsalg, samt om, hvordan det fælles logo og de i stk. 1 og 2 omhandlede websteder fungerer.

Kapitel XIII

Reklame

Artikel 175

Definition af reklame for lægemidler

1. I dette kapitel forstås ved »reklame for lægemidler« enhver form for opsøgende informationsvirksomhed, kundesøgning eller holdningspåvirkning, der tager sigte på at fremme ordinering, udlevering, salg eller forbrug af lægemidler.

Dette omfatter især:

a) reklame for lægemidler over for offentligheden

b) reklame for lægemidler over for personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler

c) lægemiddelkonsulenters besøg hos personer, der er beføjet til at ordinere lægemidler

d) udlevering af prøver af lægemidler

e) tilskyndelse til at ordinere eller udlevere lægemidler ved at yde, tilbyde eller love pekuniære fordele eller fordele i form af naturalier~~, undtagen hvis den reelle værdi heraf er ubetydelig~~ **[*Ændring 285*]**

f) sponsorering af reklamemøder, hvori der deltager personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler

g) sponsorering af videnskabelige kongresser, hvori der deltager personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, og navnlig afholdelse af disse personers udgifter til transport og ophold i denne forbindelse

h) reklame vedrørende lægemidler, hvor der ikke henvises til specifikke lægemidler.

2. Dette kapitel finder ikke anvendelse på:

a) etikettering og indlægssedler, som er omfattet af bestemmelserne i kapitel VI

b) korrespondance, i givet fald ledsaget af et dokument af ikke-reklamemæssig art, der er nødvendig for at besvare et bestemt spørgsmål om et specifikt lægemiddel

c) konkrete oplysninger og dokumentation vedrørende f.eks. ændringer i emballagen, advarsler mod bivirkninger som led i lægemiddelovervågningen samt salgskataloger og prislister, forudsat de ikke indeholder nogen information om lægemidlerne

d) oplysninger om sundhed og sygdomme hos mennesker, for så vidt der heri hverken direkte eller indirekte henvises til et lægemiddel.

Artikel 176

Almindelige bestemmelser om reklame for lægemidler

1. Medlemsstaterne forbyder enhver form for reklame for et lægemiddel, for hvilket der ikke er udstedt markedsføringstilladelse.

2. Alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de oplysninger, der er anført i produktresuméet.

3. Reklamer for et lægemiddel:

a) skal fremme rationel brug af lægemidlet ved at præsentere det objektivt og uden at overdrive dets egenskaber

b) skal være nøjagtige og dokumenterbare og må ikke være vildledende

ba) tilskynder ikke til overdreven brug eller misbrug af lægemidlet. **[Ændring 286]**

4. Enhver form for reklame, der har til formål at fremhæve et andet lægemiddel negativt, er forbudt. Reklamer, der antyder, at et lægemiddel er sikrere eller mere effektivt end et andet lægemiddel, er også forbudt, medmindre det antydede er dokumenteret og underbygges af produktresuméet ***for de relevante indikationer og den relevante patientgruppe***. **[Ændring 287]**

Artikel 177

Begrænsninger for reklame for lægemidler

1. Medlemsstaterne forbyder reklame over for offentligheden for lægemidler, der:

a) er receptpligtige, jf. kapitel IV

b) indeholder stoffer, der er klassificeret som psykotrope eller narkotiske i henhold til internationale konventioner

ba) er antibiotika eller antimikrobielle lægemidler, for hvilke der er konstateret en risiko for resistens, jf. artikel 51, stk. 1a. **[Ændring 288]**

2. Reklame over for offentligheden er tilladt for lægemidler, som i kraft af deres sammensætning og formål er beregnet til og udformet med henblik på anvendelse uden forudgående ~~lægelig~~***sundhedspersonalemæssig*** diagnosticering, receptudstedelse eller overvågning af behandlingen, men ~~om nødvendigt~~ efter vejledning fra apoteket. **[Ændring 289]**

3. Medlemsstaterne kan på deres område forbyde reklame over for offentligheden for tilskudsberettigede lægemidler.

4. Forbuddet i stk. 1 gælder ikke for vaccinationskampagner, ~~der forestås af industrien, og~~ som er godkendt af medlemsstaternes kompetente myndigheder. **[Ændring 290]**

5. Forbuddet i stk. 1 gælder, medmindre andet er fastsat i artikel 21 i direktiv 2010/13/EU.

6. Medlemsstaterne forbyder industrien at foretage direkte uddeling af lægemidler til offentligheden i reklameøjemed

Artikel 178

Reklame over for offentligheden

1. Uden at det berører artikel 177, skal enhver reklame for et lægemiddel over for offentligheden:

a) udformes på en sådan måde, at budskabets karakter af reklame er åbenbar og produktet klart identificeres som lægemiddel

b) som minimum indeholde:

i) lægemidlets navn samt fællesnavnet, hvis lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof

ii) de oplysninger, der er nødvendige for korrekt brug ***og bortskaffelse*** af lægemidlet **[Ændring 291]**

iii) en udtrykkelig og letlæselig opfordring til omhyggeligt at læse den vejledning, der alt efter omstændighederne er anført på indlægssedlen eller på den ydre emballage***, og til at spørge en læge eller apoteket til råds for at få mere at vide***. **[Ændring 292]**

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at reklame for et lægemiddel over for offentligheden uanset stk. 1 kan begrænses til navnet på lægemidlet eller dets virksomme stof eller varemærket, når reklamen udelukkende har til formål at fungere som en påmindelse.

2a. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere krav vedrørende direkte og indirekte reklame for lægemidler via sociale medier og andre medieplatforme og produktplaceringer fra kendte personer og influencere. **[Ændring 293]**

Artikel 179

Begrænsninger for reklame over for offentligheden

1. Reklame for et lægemiddel over for offentligheden må ikke indeholde enkeltheder, som:

a) giver indtryk af, at det er overflødigt at konsultere en læge eller at få foretaget et kirurgisk indgreb, navnlig ved tilbud om diagnose eller anbefaling af behandling pr. korrespondance

b) antyder, at virkningen af lægemidlet er sikker, er uden bivirkninger og er bedre eller lige så god som virkningen af en anden behandling eller et andet lægemiddel

c) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende kan forbedres ved brug af lægemidlet

d) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende vil kunne forringes, hvis den pågældende ikke anvender lægemidlet

e) udelukkende eller hovedsageligt henvender sig til børn

f) henviser til en anbefaling fra forskere, sundhedspersoner eller personer, der, selv om de hverken er forskere eller sundhedspersoner, i kraft af deres anseelse kan tilskynde til forbrug af lægemidler

g) sidestiller lægemidlet med en fødevare, et kosmetisk produkt eller en anden forbrugsvare

h) antyder, at lægemidlets sikkerhed eller virkning skyldes det forhold, at det drejer sig om et naturligt produkt ***eller ikke er kemisk produkt*** **[Ændring 294]**

i) ved en beskrivelse eller detaljeret fremstilling af anamnesen kan forlede målpersonen til selv at stille en forkert diagnose

j) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde henviser til udsagn om helbredelse

k) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde gør brug af visuelle fremstillinger af ændringer i den menneskelige krop, der skyldes sygdomme eller læsioner, eller af et lægemiddels indvirkning på den menneskelige krop eller dele heraf.

2. Forbuddet i stk. 1, litra d), gælder ikke for vaccinationskampagner som omhandlet i artikel 177, stk. 4.

Artikel 180

Reklame rettet mod personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler

1. Enhver reklame for lægemidler, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler, skal indeholde:

a) de relevante oplysninger, som er forenelige med produktresuméet

b) lægemidlets udleveringsstatus.

Medlemsstaterne kan desuden kræve, at sådan reklame skal indeholde salgsprisen eller den vejledende pris for de forskellige pakninger og betingelserne for refusion gennem sygesikringen.

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at reklame for et lægemiddel, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere dette lægemiddel, uanset stk. 1 kan begrænses til lægemidlets navn eller dets internationale fællesnavn, såfremt et sådan findes, eller varemærket, når reklamen udelukkende har til formål at fungere som en påmindelse.

Artikel 181

Oplysningsmateriale til støtte for reklame rettet mod personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler

1. Alt oplysningsmateriale om et lægemiddel, som i salgsfremmende øjemed sendes til personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere dette lægemiddel, skal som minimum indeholde de i artikel 180, stk. 1, nævnte oplysninger og angive datoen for, hvornår det er udarbejdet eller senest ændret.

2. Alle oplysningerne i det i stk. 1 omhandlede materiale skal være nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets terapeutiske værdi.

3. Citater samt tabeller og andre illustrationer hentet fra medicinske tidsskrifter eller andre videnskabelige værker, som benyttes i det i stk. 1 omhandlede oplysningsmateriale, skal gengives loyalt, og den nøjagtige kilde skal oplyses.

Artikel 182

Forpligtelser i relation til lægemiddelkonsulenter

1. Lægemiddelkonsulenter skal have fået en passende uddannelse hos den virksomhed, de arbejder for, og være i besiddelse af den fornødne faglige viden, således at de kan give så præcise og fyldestgørende oplysninger som muligt om de lægemidler, de foreviser. Lægemiddelkonsulenter må kun give oplysninger, der er i overensstemmelse med artikel 176.

2. Under hvert besøg skal lægemiddelkonsulenter for hvert enkelt af de foreviste lægemidler give den person, hos hvem der aflægges besøg, et produktresumé eller stille et sådant til den besøgtes disposition, ledsaget — hvis medlemsstatens lovgivning tillader det — af nærmere oplysninger om priser og refusionsbetingelser som omhandlet i artikel 180, stk. 1, andet afsnit.

3. Lægemiddelkonsulenter skal give den i artikel 187, stk. 1, omhandlede videnskabelige tjeneste alle oplysninger om anvendelsen af de lægemidler, som de søger at fremme salget af, særlig oplysninger om bivirkninger, som de modtager fra de personer, hos hvem de har aflagt besøg.

Artikel 183

Fremme af salg af lægemidler

1. Ved fremme af salg af lægemidler over for personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere de pågældende lægemidler, er det forbudt at yde, tilbyde eller love disse personer præmier, pekuniære fordele eller fordele i form af naturalier~~, medmindre de er af ubetydelig værdi og står i forbindelse med udøvelsen af læge- eller apotekergerningen~~. **[Ændring 295]**

2. Repræsentation i forbindelse med salgsfremmende begivenheder for lægemidler skal altid være nøje begrænset til hovedformålet med det pågældende arrangement og må ikke omfatte andre personer end personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler.

3. Personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, må ikke anmode om eller modtage ydelser, der er forbudt i henhold til stk. 1, eller som strider imod stk. 2.

4. Gældende foranstaltninger eller handelspraksis i medlemsstaterne vedrørende priser, fortjenstmargener og rabatter berøres ikke af reglerne i stk. 1, 2 og 3.

Artikel 184

Repræsentation i forbindelse med videnskabelige arrangementer

Bestemmelserne i artikel 183, stk. 1, hindrer ikke direkte eller indirekte repræsentation i forbindelse med arrangementer af rent faglig og videnskabelig karakter. Sådan repræsentation skal altid være nøje begrænset til det videnskabelige hovedformål med det pågældende arrangement. Den må ikke udvides til at omfatte andre personer end personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler.

Artikel 185

Udlevering af prøver af lægemidler

1. Gratis prøver af lægemidler til personer, der er beføjet til at ordinere lægemidler, må kun udleveres undtagelsesvis og på følgende betingelser:

a) Der må kun udleveres et begrænset antal prøver af hvert receptpligtigt lægemiddel om året.

b) Enhver udlevering af prøver forudsætter, at personerne, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, har fremsat en skriftlig, dateret og underskrevet anmodning herom.

c) Der skal indføres et passende system for gennemførelse af kontrol og fastsættelse af ansvar for personer, der er beføjet til at udlevere prøver.

d) Hver prøve må ikke være større end den mindste pakning, der markedsføres.

e) Hver prøve skal bære påskriften »gratis medicinprøve — ikke til salg« eller enhver anden påskrift med tilsvarende betydning.

f) Hver prøve skal ledsages af en kopi af produktresuméet.

g) Der må ikke udleveres prøver af lægemidler indeholdende stoffer, der er klassificeret som ***antibiotiske,*** psykotrope eller narkotiske i henhold til internationale konventioner. **[Ændring 296]**

2. Der kan også undtagelsesvis udleveres gratis prøver af ikke-receptpligtige lægemidler til personer, der er beføjet til at udlevere dem, forudsat at betingelserne i stk. 1 er opfyldt.

3. Medlemsstaterne kan yderligere begrænse uddelingen af prøver af visse lægemidler.

Artikel 186

Medlemsstaternes gennemførelse af bestemmelserne om reklame

1. Medlemsstaterne ~~sikrer~~***drager omsorg for***, at der findes egnede og effektive midler til at føre kontrol med reklame for lægemidler. Sådanne midler, ***der, som minimum for reklame over for offentligheden, skal***~~som kan~~ være baseret på et system med forudgående kontrol~~,~~ skal under alle omstændigheder omfatte retsforskrifter, hvorefter personer eller organisationer, der i henhold til national lovgivning har en berettiget interesse i at få nedlagt forbud mod en reklame, som er uforenelig med dette kapitel, kan indbringe spørgsmålet for retten med krav om forbud mod den pågældende reklame eller indbringe sagen for medlemsstatens kompetente myndighed, som har kompetence til enten at træffe afgørelse om indgivne klager eller at indlede passende retsforfølgning. **[Ændring 297]**

2. Inden for rammerne af de i stk. 1 omhandlede retsforskrifter skal medlemsstaterne tillægge domstolene eller deres kompetente myndigheder beføjelser til, såfremt de finder, at sådanne foranstaltninger er nødvendige under hensyntagen til alle berørte interesser og navnlig samfundets interesse:

a) at påbyde indstilling af vildledende reklame eller at indlede passende retsforfølgning for at få påbudt indstilling af sådan reklame, eller

b) dersom en vildledende reklame endnu ikke er nået ud til offentligheden, men offentliggørelsen heraf er umiddelbart forestående, at forbyde denne offentliggørelse eller indlede passende retsforfølgning for at få den pågældende reklame forbudt.

Medlemsstaterne tillægger deres domstole eller kompetente myndigheder de i første afsnit, litra a) og b), omhandlede beføjelser, også hvis der ikke er ført bevis for, at der faktisk er lidt tab eller skade, eller at der er tale om forsæt eller uagtsomhed fra annoncørens side.

3. Medlemsstaterne træffer bestemmelse om, at de i stk. 2 omhandlede foranstaltninger kan træffes som led i en fremskyndet procedure, enten med foreløbig virkning eller med endelig virkning.

Det tilkommer hver medlemsstat at afgøre, hvilken af de to muligheder, der er nævnt i første afsnit, den vil vælge.

4. En medlemsstat kan med henblik på at fjerne eftervirkningerne af en vildledende reklame, der er påbudt indstillet ved en endelig afgørelse, tillægge sine domstole eller kompetente myndigheder beføjelser til:

a) at kræve denne afgørelse offentliggjort, enten i sin helhed eller i uddrag og i en form, som domstolen eller myndighederne finder passende

b) at kræve, at der ydermere offentliggøres en berigtigelse.

4a. Medlemsstaterne opretter og fører et nationalt åbenhedsregister over værdioverførsler med hensyn til de omhandlede reklameaktiviteter i artikel 175, 177 og 180 og artikel 182-185, der er henvendt til personer med kvalifikationer til at ordinere lægemidler. På sit websted offentliggør Kommissionen en liste over alle nationale registre. **[Ændring 298]**

4b. De nationale registre, jf. denne artikels stk. 4a, omfatter som minimum følgende information:

a) navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen

b) navnet på en person med kvalifikationer til at ordinere lægemidler

c) det pågældende lægemiddel

d) typen af reklameaktivitet, jf. artikel 175, stk. 1, andet afsnit, litra b) til g), og artikel 184

e) pengeværdien. **[Ændring 299]**

4c. Indehavere af markedsføringstilladelse skal anvende det nationale åbenhedsregister, jf. stk. 4a, til at indsende oplysningerne, jf. stk. 4b, i relation til vedkommende med kvalifikationer til at ordinere lægemidler i den medlemsstat, hvor sådan aktivitet finder sted. **[Ændring 300]**

5. Stk. 1-~~4~~ ***4c*** udelukker ikke, at frivillig kontrol med reklame for lægemidler kan udøves af uafhængige organer~~, som også kan behandle klager, hvis der for sådanne organer er fastsat en procedure ud over de i stk. 1 omhandlede retslige og administrative procedurer.~~ **[Ændring 301]**

Artikel 187

Markedsføringstilladelsesindehaverens gennemførelse af bestemmelserne om reklame

1. Indehavere af markedsføringstilladelser skal inden for deres virksomhed eller almennyttige enhed oprette en videnskabelig tjeneste, som har til opgave at informere om de lægemidler, de markedsfører.

2. Indehavere af markedsføringstilladelser skal:

a) påse, at et eksemplar af alle reklamer, der udgår fra deres virksomhed eller almennyttige enheder, tillige med et oplysningsblad med angivelse af modtagerne, distributionsmåden og datoen for den første distribution, er til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller organer med ansvar for at føre kontrol med reklame for lægemidler eller fremsendes til disse

b) sikre, at deres virksomheds eller almennyttige enheders reklame for lægemidler er i overensstemmelse med kravene i dette kapitel

c) kontrollere, at de af deres virksomhed eller almennyttige enheder ansatte lægemiddelkonsulenter har en passende uddannelse og opfylder de forpligtelser, der påhviler dem i henhold til artikel 182, stk. 2 og 3

d) give medlemsstaternes kompetente myndigheder eller organer med ansvar for at føre kontrol med reklame for lægemidler de oplysninger og den bistand, de anmoder om med henblik på udøvelsen af deres beføjelser

da) indberetter aktiviteter i nationale registre som fastsat i artikel 186, stk. 4c **[Ændring 302]**

e) sikre, at afgørelser truffet af medlemsstaternes kompetente myndigheder eller organer med ansvar for at føre kontrol med reklame for lægemidler, efterkommes omgående og fuldstændigt.

3. Medlemsstaterne må ikke forbyde, at indehavere af markedsføringstilladelser i fællesskab med en eller flere virksomheder udpeget af dem gennemfører salgsfremmende aktiviteter for lægemidler

Kapitel XIV

Tilsyn og kontrol

Afdeling 1

Tilsyn

Artikel 188

Tilsyns- og inspektionsordning

1. Medlemsstatens kompetente myndighed sikrer i samarbejde med agenturet og, hvor det er relevant, andre medlemsstater, at reglerne i dette direktiv overholdes, navnlig principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, jf. artikel 160 og 161.

Med henblik på første afsnit indfører medlemsstatens kompetente myndighed et tilsynssystem, der omfatter følgende foranstaltninger:

a) anmeldte og, hvor det er relevant, uanmeldte inspektioner på stedet

b) fjernkontrol, hvor det er berettiget

c) overensstemmelseskontrolforanstaltninger

d) effektiv opfølgning på de i litra a), b) og c) omhandlede foranstaltninger.

2. Medlemsstatens kompetente myndigheder og agenturet udveksler oplysninger om planlagte eller gennemførte inspektioner som omhandlet i stk. 1, andet afsnit, litra a) og b), og samarbejder om koordineringen af disse inspektioner.

3. Medlemsstatens kompetente myndighed sikrer, at de i stk. 1, andet afsnit, omhandlede foranstaltninger gennemføres af de officielle repræsentanter for medlemsstatens kompetente myndighed:

a) med en passende hyppighed, baseret på risici, hos fremstillere af lægemidler i Unionen eller i tredjelande eller vedrørende deres aktiviteter, herunder som relevant på centrale eller decentrale fremstillingssteder, og hos engrosforhandlere af lægemidler i Unionen eller vedrørende deres aktiviteter

b) med en passende hyppighed, baseret på risici, hos fremstillere af virksomme stoffer i Unionen eller i tredjelande og hos importører eller distributører af virksomme stoffer i Unionen eller vedrørende deres aktiviteter.

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan, for at fastlægge en passende hyppighed baseret på risici, jf. stk. 3, litra b):

a) basere sig på inspektionsrapporter fra betroede ikke-EU-reguleringsmyndigheder

b) tage hensyn til, om fremstilleren af det virksomme stof er beliggende i et tredjeland, der er opført på den i artikel 159, stk. 2, omhandlede liste.

5. Finder medlemsstatens kompetente myndighed det nødvendigt, navnlig hvis der er begrundet mistanke om manglende overholdelse af dette direktiv, herunder principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, jf. artikel 160 og 161, ***eller baseret på en risikovurdering,*** kan den lade sine officielle repræsentanter gennemføre de i stk. 1, andet afsnit, omhandlede foranstaltninger hos —– eller vedrørende aktiviteterne hos: **[*Ændring 303*]**

a) fremstillere eller importører af lægemidler, der ansøger om en fremstillings- og importtilladelse, eller engrosforhandlere, der ansøger om en engrosforhandlingstilladelse

b) fremstillere af virksomme stoffer, der ansøger om registrering, eller fremstillingssteder, der ansøger om registrering som decentrale fremstillingssteder

c) indehavere af markedsføringstilladelser

d) distributører af lægemidler eller ***producenter eller distributører af*** virksomme stoffer beliggende i tredjelande **[Ændring 304]**

e) fremstillere af hjælpestoffer, funktionelle hjælpestoffer, udgangsmaterialer eller mellemprodukter beliggende på dens område eller i et tredjeland

f) importører af hjælpestoffer, funktionelle hjælpestoffer, udgangsmaterialer eller mellemprodukter beliggende på dens område

g) personer på dens område, der formidler lægemidler.

5a. Agenturet udarbejder retningslinjer for brugen af Unionens database. **[Ændring 305]**

6. De i stk. 1, andet afsnit, omhandlede foranstaltninger kan også gennemføres i Unionen eller i tredjelande efter anmodning fra en kompetent myndighed i en medlemsstat, Kommissionen eller agenturet eller, hvor det er relevant, ved anmodning til et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af medlemsstaten til dette formål, om at udføre stikprøvekontrol.

7. Hver medlemsstat sikrer, at officielle repræsentanter for dens kompetente myndigheder har beføjelser og pligt til at udføre en eller flere af følgende aktiviteter:

a) foretage inspektion i fremstillings- og handelsafdelinger hos fremstillere af lægemidler, virksomme stoffer eller hjælpestoffer samt i eventuelle laboratorier, der af indehaveren af fremstillingstilladelsen har fået overdraget kontrolopgaver i henhold til artikel 8

b) udtage stikprøver under en inspektion eller anmode om prøver som led i de i stk. 1, andet afsnit, omhandlede foranstaltninger, herunder ethvert/enhver påkrævet væsentlig(t) testmateriale eller reagens, med henblik på at et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, som en medlemsstat har udpeget til dette formål, foretager uafhængige undersøgelser

c) foretage inspektion af lokaler, fortegnelser, dokumenter og masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet hos indehavere af markedsføringstilladelser og hos eventuelle virksomheder, der af indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået til opgave at udføre de i kapitel IX omhandlede aktiviteter.

8. De i stk. 1, andet afsnit, litra a) og b), omhandlede inspektioner gennemføres i overensstemmelse med principperne i artikel 190.

9. Efter enhver inspektion foretaget i henhold til stk. 3 og 5 udsteder den pågældende medlemsstats kompetente myndighed en rapport om, hvorvidt de inspicerede fremstillingsaktiviteter er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, jf. artikel 160 og 161, alt efter hvad der er relevant.

10. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvis officielle repræsentanter foretager inspektioner i henhold til stk. 3 og 5, deler sit udkast til rapport med den inspicerede enhed.

11. Inden rapporten vedtages, giver medlemsstatens kompetente myndighed den inspicerede enhed mulighed for at fremsætte bemærkninger.

12. Uden at det berører eventuelle aftaler mellem Unionen og tredjelande, kan en medlemsstat, Kommissionen eller agenturet kræve, at en fremstiller af et lægemiddel eller et virksomt stof, der er etableret i et tredjeland, underkaster sig inspektion som omhandlet i denne artikel.

13. Senest 90 dage efter afslutningen af en inspektion foretaget i henhold til stk. 3 og 5 udsteder den pågældende medlemsstats kompetente myndighed et certifikat for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis til den inspicerede enhed, hvis konklusionen af inspektionen er, at den inspicerede enhed overholder principperne for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis, jf. artikel 160 og 161.

14. Hvis konklusionen af en inspektion foretaget i henhold til stk. 3, 4 og 5 er, at den inspicerede enhed ikke overholder principperne for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis, jf. artikel 160 og 161, udsteder den pågældende medlemsstats kompetente myndighed en erklæring om manglende overholdelse.

15. Medlemsstatens kompetente myndighed lader certifikaterne for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis indføre i den relevante EU-database, som agenturet forvalter på Unionens vegne. I medfør af artikel 157 indfører medlemsstaternes kompetente myndighed i den pågældende database tillige oplysninger vedrørende registrering af importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer samt decentrale fremstillingssteder, der udfører decentraliserede fremstillingsaktiviteter, herunder deres respektive sammenkædning i databasen med fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted.

16. Hvis konklusionen af en inspektion foretaget i henhold til stk. 5 er, at den inspicerede enhed ikke overholder de lovmæssige krav eller principperne for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis, jf. artikel 160 og 161, registreres oplysningerne i den i stk. 15 omhandlede EU-database.

17. Hvis konklusionen af aktiviteter udført i henhold til stk. 7, litra c), er, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke følger lægemiddelovervågningssystemet som beskrevet i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet og kapitel IX, gør den pågældende medlemsstats kompetente myndighed indehaveren af markedsføringstilladelsen opmærksom på disse mangler og giver vedkommende mulighed for at fremsætte bemærkninger.

Den pågældende medlemsstat underretter i så fald de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen herom.

Den pågældende medlemsstat træffer i givet fald de fornødne foranstaltninger til at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse pålægges sanktioner, der er effektive, står i et rimeligt forhold til overtrædelsen og har afskrækkende virkning, jf. artikel 206.

Artikel 189

Samarbejde om inspektioner

1. Efter anmodning fra en eller flere kompetente myndigheder kan inspektioner som omhandlet i artikel 188, stk. 3 og 5, foretages af officielle repræsentanter fra mere end én medlemsstat sammen med agenturets inspektører i overensstemmelse med artikel 52, stk. 2, litra a), i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] (»fælles myndighedsinspektion«).

Den kompetente myndighed i en medlemsstat, der modtager en anmodning om en fælles myndighedsinspektion, træffer alle rimelige foranstaltninger til at imødekomme anmodningen og koordinere og bistå ved den pågældende inspektion i tilfælde, hvor:

a) det er påvist, eller der er begrundet mistanke om, at de aktiviteter, der udføres i den medlemsstat, der modtager anmodningen, udgør en risiko for sikkerheds- og kvalitetsniveauet i den medlemsstat, hvis kompetente myndighed anmoder om den fælles myndighedsinspektion

b) de kompetente myndigheder i den medlemsstat, der anmoder om den fælles myndighedsinspektion, kræver specialiseret teknisk ekspertise i den medlemsstat, der modtager anmodningen om den fælles myndighedsinspektion

c) den kompetente myndighed i den medlemsstat, der modtager anmodningen, er enig i, at der er andre rimelige grunde, f.eks. vedrørende inspektørernes uddannelse eller udveksling af god praksis, til at foretage en fælles myndighedsinspektion.

2. De kompetente myndigheder, der deltager i en fælles myndighedsinspektion, indgår forud for inspektionen en aftale om som minimum følgende:

a) omfanget af og formålet med den fælles myndighedsinspektion

b) de deltagende inspektørers rolle under og efter inspektionen, herunder udpegelse af en myndighed, der skal lede inspektionen

c) de enkelte kompetente myndigheders beføjelser og opgaver.

3. De kompetente myndigheder, der deltager i den fælles myndighedsinspektion, skal ved denne aftale forpligte sig til som gruppe at acceptere resultaterne af inspektionen.

4. Hvis den fælles myndighedsinspektion foretages i en medlemsstat, sikrer den kompetente myndighed, der leder inspektionen, at denne foretages i overensstemmelse med den nationale lovgivning i den medlemsstat, hvor den fælles myndighedsinspektion finder sted.

5. Medlemsstaterne kan med henblik på at lette rutinemæssige fælles myndighedsinspektioner indføre programmer for sådanne inspektioner. Medlemsstaterne kan benytte sig af sådanne programmer inden for rammerne af en aftale som omhandlet i stk. 2 og 3.

6. En kompetent myndighed i en medlemsstat kan anmode en kompetent myndighed i en anden medlemsstat om at overtage en af sine inspektioner som omhandlet i artikel 188, stk. 3 og 5.

7. Den anden kompetente medlemsstatsmyndighed meddeler inden for 10 dage den anmodende kompetente myndighed, om den accepterer anmodningen om at foretage inspektionen. Hvis den accepterer, er den ansvarlig for som kompetent myndighed at foretage inspektionerne i henhold til denne afdeling.

8. Med henblik på stk. 6 sender den anmodende kompetente myndighed, når anmodningen er accepteret, rettidigt de relevante oplysninger, der er nødvendige for at kunne foretage inspektionen, til den kompetente medlemsstatsmyndighed, der har accepteret anmodningen.

Artikel 190

Retningslinjer for inspektion

1. Kommissionen kan vedtage gennemførelsesretsakter med henblik på at fastsætte principperne for:

a) tilsynsordningen som omhandlet i artikel 188, stk. 1

b) fælles myndighedsinspektioner som omhandlet i artikel 189, stk. 1

c) udveksling af oplysninger og samarbejde om koordinering af inspektioner inden for rammerne af tilsynsordningen medlemsstaterne og agenturet imellem og

d) betroede ikke-EU-reguleringsmyndigheder.

De i første afsnit omhandlede gennemførelsesretsakter vedtages efter proceduren i artikel 214, stk. 2.

2. Medlemsstaterne fastsætter i samarbejde med agenturet formen og indholdet af den i artikel 142, stk. 1, omhandlede tilladelse, den i artikel 163, stk. 1, omhandlede engrosforhandlingstilladelse, den i artikel 188 omhandlede rapport samt de i artikel 188, stk. 13 omhandlede certifikater for god fremstillingspraksis og certifikater for god distributionspraksis.

Afdeling 2

Kontrol

Artikel 191

Kontrol af lægemidler

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald indehaveren af fremstillingstilladelsen godtgør, at der føres kontrol med lægemidlet eller med bestanddelene og mellemprodukterne ved fremstillingen efter de i bilag I omhandlede metoder.

Artikel 192

Forelæggelse af kontrolbeviser for immunologiske lægemidler

Med henblik på gennemførelsen af artikel 191 kan medlemsstaterne kræve, at fremstillerne af immunologiske lægemidler skal forelægge en kompetent myndighed i medlemsstaten kopier af alle de kontrolbeviser, der er underskrevet af den sagkyndige person i overensstemmelse med artikel 153.

Artikel 193

Batchkontrol af bestemte lægemidler i medlemsstaterne

1. En medlemsstat kan, såfremt den finder det nødvendigt af hensyn til folkesundheden, kræve, at indehaveren af en markedsføringstilladelse for:

a) levende vacciner

b) immunologiske lægemidler, der anvendes ved den primære immunisering af småbørn eller andre grupper, der er udsat for risici

c) immunologiske lægemidler, der anvendes i forbindelse med offentlige immuniseringsprogrammer

d) immunologiske lægemidler, der er nye, eller som er fremstillet ved hjælp af ny eller ændret teknik eller som har karakter af en nyhed for en given fremstiller, i en overgangsperiode, som normalt vil være fastsat i markedsføringstilladelsen

inden frigivelsen på markedet skal forelægge prøver fra hver batch af bulkvaren eller det færdigpakkede lægemiddel til afprøvning i et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål, medmindre den kompetente myndighed i en anden medlemsstat tidligere har undersøgt den pågældende batch og erklæret, at den er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. I så fald anerkendes den overensstemmelseserklæring, der er udstedt af en anden medlemsstat, uden videre. Medlemsstaterne sikrer, at sådanne afprøvninger er afsluttet senest 30 dage efter modtagelsen af prøverne.

2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan, såfremt en medlemsstats lovgivning indeholder bestemmelser herom af hensyn til folkesundheden, kræve, at indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, inden overgangen til fri omsætning skal forelægge prøver fra hver batch af bulkvaren eller det færdigpakkede lægemiddel til afprøvning i et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål, medmindre de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat allerede har undersøgt den pågældende batch og erklæret, at den er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. ***I så fald anerkendes den overensstemmelseserklæring, der er udstedt af en anden medlemsstat.*** Medlemsstaterne sikrer, at sådanne afprøvninger er afsluttet senest 60 dage efter modtagelsen af prøverne. **[Ændring 306]**

Artikel 194

Processer for tilberedning af lægemidler fremstillet på basis af ~~blod eller plasma fra mennesker~~***substanser af menneskelig oprindelse*** **[Ændring 307]**

1. Medlemsstaterne træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at de fremstillings- og rensningsprocesser, der anvendes ved tilberedning af lægemidler på basis af ~~blod eller plasma fra mennesker~~***substanser af menneskelig oprindelse***, kontrolleres behørigt, samt at de til stadighed sikrer ensartethed mellem batcherne og, i den udstrækning det teknologiske stade tillader det, fravær af ~~specifik viral~~***relevante risici for menneskers sundhed, herunder*** kontamination. **[Ændring 308]**

2. Fremstillere skal derfor meddele medlemsstaternes kompetente myndigheder, ~~hvilken metode~~***hvilke metoder*** der anvendes for at ~~begrænse eller fjerne de sygdomsfremkaldende virus, der kan overføres gennem lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker~~***sikre kvaliteten af og sikkerheden ved substanser af menneskelig oprindelse, som beskrevet i forordning (EU) 2024/1938***. Med henblik herpå kan medlemsstatens kompetente myndighed forelægge prøver af bulkvaren eller det færdigpakkede lægemiddel til afprøvning i et statsligt laboratorium eller et laboratorium, der er udpeget til dette formål, enten under behandlingen af ansøgningen i henhold til artikel 29 eller efter udstedelse af markedsføringstilladelse. **[Ændring 309]**

Kapitel XV

Begrænsninger for markedsføringstilladelser

Artikel 195

Suspension af, tilbagekaldelse af eller ændring af betingelserne i markedsføringstilladelser

1. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen suspenderer, tilbagekalder eller ændrer markedsføringstilladelsen, hvis det vurderes, enten at lægemidlet er skadeligt, eller at det er uden terapeutisk virkning, eller at forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt, eller at det ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning. Terapeutisk virkning anses for at mangle, hvis det vurderes, at der ikke kan opnås terapeutiske resultater med lægemidlet.

2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen kan suspendere, tilbagekalde eller ændre en markedsføringstilladelse, hvis der er konstateret en alvorlig risiko for miljøet eller folkesundheden, som indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke i tilstrækkelig grad har imødegået***, og hvis disse risici som følge af en beslutning om suspension eller ændring ikke kan imødegås ved hjælp af de betingelser, der er omhandlet i artikel 44, stk. 1, første afsnit, litra h), eller artikel 87, stk. 1, første afsnit, litra c). En sådan beslutning skal tage hensyn til lægemidlets kliniske fordele og patienternes behov, herunder alternative behandlingsmuligheder, der er til rådighed.*** **[Ændring 310]**

3. Markedsføringstilladelsen kan ligeledes suspenderes, tilbagekaldes eller ændres, hvis de oplysninger, der er fremlagt til støtte for ansøgningen i henhold til artikel 6 eller artikel 9-14 eller bilag I-V, er urigtige eller ikke er blevet ændret i henhold til artikel 90, eller hvis betingelserne i henhold til artikel 44, 45 og 87 ikke er opfyldt, eller hvis kontrollen i henhold til artikel 191 ikke har fundet sted.

4. Stk. 2 finder også anvendelse i tilfælde, hvor fremstillingen af lægemidlet ikke foregår i overensstemmelse med de oplysninger, der er givet i henhold til bilag I, eller hvor der ikke udføres kontrol i overensstemmelse med de kontrolmetoder, der er beskrevet i bilag I.

5. Medlemsstatens kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, hvis et af kravene i artikel 143 ikke længere er opfyldt.

Artikel 196

Forbud mod udlevering af eller tilbagetrækning af et lægemiddel fra markedet

1. Uden at det berører de i artikel 195 fastsatte foranstaltninger, træffer medlemsstaternes kompetente myndigheder og, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommission alle passende foranstaltninger til at sikre, at udlevering af et lægemiddel forbydes, og at dette trækkes tilbage fra markedet, hvis det vurderes at:

a) lægemidlet er skadeligt

b) lægemidlet mangler terapeutisk virkning

c) forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt

d) lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning

e) kontrollen med lægemidlet eller med bestanddelene og mellemprodukterne ved fremstillingen ikke har fundet sted, eller et andet krav eller en anden forpligtelse i forbindelse med udstedelse af fremstillingstilladelsen ikke er opfyldt, eller

f) der er konstateret en alvorlig risiko for miljøet eller folkesundheden via miljøet, som indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke i tilstrækkelig grad har imødegået ***ved hjælp af de betingelser, der er omhandlet i artikel 44, stk. 1, første afsnit, litra h), eller artikel 87, stk. 1, første afsnit, litra c). En sådan beslutning skal også tage hensyn til lægemidlets kliniske fordele og patienternes behov, herunder alternative behandlingsmuligheder, der er til rådighed.*** **[Ændring 311]**

2. Medlemsstatens kompetente myndighed eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen kan begrænse forbuddet mod udlevering eller dets tilbagetrækning fra markedet til kun at gælde for de batcher, der er gjort indsigelse imod.

3. Medlemsstatens kompetente myndighed eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen kan for så vidt angår et lægemiddel, for hvilket udlevering er blevet forbudt, eller som er trukket tilbage fra markedet i overensstemmelse med stk. 1 og 2, under særlige omstændigheder i en overgangsperiode tillade udlevering af lægemidlet til patienter, der allerede behandles med det pågældende lægemiddel.

Artikel 197

Formodede forfalskede lægemidler og lægemidler med formodede kvalitetsmangler

1. Medlemsstaterne skal have et system, der tager sigte på at forhindre, at lægemidler, der mistænkes for at udgøre en sundhedsfare, når ud til patienterne.

2. Det i stk. 1 nævnte system skal dække modtagelse og håndtering af underretninger om formodede forfalskede lægemidler samt om lægemidler med formodede kvalitetsmangler. Systemet skal også dække tilbagekaldelser af lægemidler på foranledning af indehavere af markedsføringstilladelser eller tilbagetrækninger af lægemidler fra markedet beordret af medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen fra alle relevante aktører i forsyningskæden både inden for og uden for normal arbejdstid. Systemet skal også give mulighed for at tilbagekalde lægemidler fra patienter, der har modtaget sådanne lægemidler, om nødvendigt med bistand fra sundhedspersonale.

3. Hvis det pågældende lægemiddel er mistænkt for at udgøre en alvorlig risiko for folkesundheden, sender den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor lægemidlet først blev identificeret, uden unødigt ophold en hurtig advarsel til alle medlemsstater og alle aktører i forsyningskæden i den pågældende medlemsstat. I tilfælde af at sådanne lægemidler antages at være nået frem til patienter, skal der omgående udstedes offentlige meddelelser inden for 24 timer for at tilbagekalde disse lægemidler fra patienterne. Disse meddelelser skal indeholde tilstrækkelige oplysninger om den formodede kvalitetsmangel eller forfalskning og de involverede risici.

Artikel 198

Suspension eller tilbagekaldelse af fremstillingstilladelser

Medlemsstatens kompetente myndighed kan foruden at træffe de i artikel 196 fastsatte foranstaltninger enten suspendere fremstillingen eller importen af lægemidler fra tredjelande eller suspendere eller tilbagekalde fremstillingstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, hvis artikel 144, 147, 153 og 191 ikke overholdes.

Artikel 199

Afslag, suspension eller tilbagekaldelse inden for direktivets rammer

1. Markedsføringstilladelse for et lægemiddel kan kun afslås, suspenderes eller tilbagekaldes af de grunde, der er nævnt i dette direktiv.

2. Enhver afgørelse om suspension af fremstilling eller af import af lægemidler fra tredjelande eller forbud mod udlevering af eller tilbagetrækning af et lægemiddel fra markedet kan kun træffes med de i artikel 195, stk. 5, og 196 nævnte begrundelser.

Kapitel XVI

Almindelige bestemmelser

Artikel 200

Medlemsstaternes kompetente myndigheder

1. Medlemsstaterne udpeger de kompetente myndigheder, der skal varetage opgaverne i henhold til dette direktiv.

2. Medlemsstaterne sikrer, at der er tilstrækkelige økonomiske midler til at stille det fornødne personale og andre fornødne ressourcer til rådighed***, herunder behørig digital infrastruktur,*** for de kompetente myndigheder, så de kan udføre de aktiviteter, der er påkrævet i henhold til dette direktiv og [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004]. **[Ændring 312]**

3. Medlemsstaternes kompetente myndigheder samarbejder med hinanden og med agenturet og Kommissionen om udførelsen af deres opgaver i henhold til dette direktiv og [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] med henblik på at sikre korrekt anvendelse og behørig håndhævelse. Medlemsstaternes kompetente myndigheder udveksler alle nødvendige oplysninger med hinanden.

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan til støtte for sine folkesundhedsmæssige opgaver, navnlig lægemiddelvurdering og -overvågning, behandle personlige sundhedsdata fra andre kilder end kliniske undersøgelser***, herunder data fra den virkelige verden,*** med henblik på at forbedre robustheden af den videnskabelige vurdering eller efterprøve oplysninger fra ansøgere eller indehavere af markedsføringstilladelser. **[Ændring 313]**

Behandling af personoplysninger i henhold til dette direktiv er omfattet af forordning (EU) 2016/679 og (EU) 2018/1725, alt efter omstændighederne.

Artikel 201

Samarbejde med andre myndigheder

1. Medlemsstaterne sikrer ved anvendelsen af dette direktiv, at medlemsstaternes kompetente myndigheder, når der opstår tvivlsspørgsmål vedrørende et lægemiddels reguleringsmæssige status i relation til dets forbindelse til substanser af menneskelig oprindelse som omhandlet i forordning (EU) nr. [SoHO-forordningen], hører de ***agenturet og*** relevante myndigheder, der er etableret i henhold til nævnte forordning. **[Ændring 314]**

2. Ved anvendelsen af dette direktiv træffer medlemsstaterne de fornødne foranstaltninger til at sikre samarbejde mellem de kompetente myndigheder for lægemidler og toldmyndighederne.

2a. Med henblik på at forbedre retssikkerheden og det tværsektorielle samarbejde skal Kommissionen, hvis det er nødvendigt, arrangere møder mellem agenturet og de relevante rådgivende organer og tilsynsorganer, som er etableret i henhold til anden EU-lovgivning, for med henblik på dette direktiv at vurdere nye udviklingstendenser og spørgsmål vedrørende lægemidlers reguleringsmæssige status og for at blive enige om fælles principper for reguleringsmæssig status. Sammenfatningerne og konklusionerne fra disse møder offentliggøres, herunder udtalelser og konklusioner fra hvert af de respektive organer. **[Ændring 315]**

Artikel 202

Medlemsstaternes udveksling af oplysninger om fremstillings- eller engrosforhandlingstilladelser for lægemidler

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder udveksler relevante oplysninger med henblik på at sikre, at betingelserne for udstedelse af de i artikel 142 og 163 omhandlede tilladelser, af de i artikel 188, stk. 13, omhandlede certifikater og af markedsføringstilladelser overholdes.

2. På begrundet anmodning sender medlemsstaterne elektronisk den i artikel 188 omhandlede rapport til de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat eller til agenturet.

3. Konklusioner draget i henhold til artikel 188, stk. 13 eller 14, gælder i hele Unionen.

4. Hvis en medlemsstat undtagelsesvis, af grunde, der vedrører folkesundheden, ikke kan acceptere konklusionerne af en inspektion som omhandlet i artikel 188, stk. 1, underretter den uden unødigt ophold Kommissionen og agenturet herom. Agenturet underretter de berørte medlemsstater.

5. Bliver Kommissionen underrettet om sådanne divergerende opfattelser, kan den efter samråd med de berørte medlemsstater anmode den inspektør, der foretog den første inspektion, om at foretage en ny inspektion; inspektøren kan være ledsaget af to andre inspektører fra medlemsstater, der ikke er part i tvisten.

Artikel 203

Oplysninger om udleveringsforbud eller andre foranstaltninger vedrørende en markedsføringstilladelse

1. Hver medlemsstat træffer passende foranstaltninger til at sikre, at afgørelser om udstedelse, afslag på udstedelse af eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse, om annullering af en afgørelse om afslag på udstedelse af eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse, om udleveringsforbud eller om tilbagetrækning fra markedet samt begrundelserne herfor uden unødigt ophold bringes til agenturets kundskab.

2. Ud over den underretning, der foretages i henhold til artikel 116 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], skal indehaveren af markedsføringstilladelsen uden unødigt ophold afgive erklæring om, hvorvidt den foranstaltning, der er meddelt, er baseret på omstændigheder som omhandlet i artikel 195 eller 196, stk. 1.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ligeledes foretage underretning i henhold til nærværende artikels stk. 2, såfremt foranstaltningen er truffet i et tredjeland, og såfremt foranstaltningen er baseret på omstændigheder som omhandlet i artikel 195 eller artikel 196, stk. 1.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal desuden underrette agenturet, når en foranstaltning som omhandlet i stk. 2 eller 3 er baseret på omstændigheder som omhandlet i artikel 195 eller artikel 196, stk. 1.

5. Agenturet videresender underretninger, som det har modtaget i overensstemmelse med stk. 4, til samtlige medlemsstater uden unødigt ophold.

6. Medlemsstaterne sikrer, at fyldestgørende oplysninger om foranstaltninger truffet i henhold til stk. 1 og 2, som kan påvirke folkesundheden i tredjelande, uden unødigt ophold meddeles til Verdenssundhedsorganisationen, med en kopi til agenturet.

7. Agenturet offentliggør hvert år en liste over lægemidler, for hvilke en markedsføringstilladelse er blevet afslået, tilbagekaldt eller suspenderet i Unionen, for hvilke udlevering er blevet forbudt, eller som er trukket tilbage fra markedet, herunder grundene hertil.

Artikel 204

Underretning om betingelser i relation til markedsføringstilladelser

1. Enhver af de i dette direktiv omhandlede afgørelser, der træffes af medlemsstaternes kompetente myndigheder, skal nøje begrundes.

2. Afgørelsen skal meddeles til den berørte part, med angivelse af klagemuligheder i henhold til gældende ret og klagefrister i forbindelse hermed.

3. Afgørelser om udstedelse eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse gøres offentligt tilgængelige.

Artikel 205

Godkendelse af lægemidler af hensyn til folkesundheden

1. En medlemsstat kan, selv om der ikke foreligger en markedsføringstilladelse eller en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er godkendt i en anden medlemsstat i overensstemmelse med kapitel III, tillade markedsføring af det pågældende lægemiddel, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden.

2. Når en medlemsstat gør brug af denne mulighed, vedtager den de foranstaltninger, der er nødvendige for at opfylde kravene i dette direktiv, navnlig dem, der er omhandlet i kapitel IV, VI, IX, XIII og XIV samt i artikel 206. Medlemsstaterne kan beslutte, at artikel 74, stk. 1-3, ikke skal finde anvendelse på lægemidler, der er godkendt i henhold til stk. 1.

3. En medlemsstat skal, inden den udsteder en sådan markedsføringstilladelse:

a) underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen i den medlemsstat, hvor det pågældende lægemiddel er godkendt, om overvejelserne om at udstede en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i henhold til denne artikel

b) eventuelt anmode den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat om at fremlægge et eksemplar af den i artikel 43, stk. 5, omhandlede evalueringsrapport og af den markedsføringstilladelse, der gælder for det pågældende lægemiddel. Modtager den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat en sådan anmodning, skal den senest 30 dage efter modtagelsen af anmodningen fremsende et eksemplar af evalueringsrapporten og af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel.

4. Kommissionen opretter et offentligt tilgængeligt register over lægemidler godkendt i henhold til stk. 1. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om enhver godkendelse af et lægemiddel i henhold til stk. 1 og om en sådan godkendelses udløb, med angivelse af navn eller firmanavn på indehaveren af markedsføringstilladelsen samt dennes faste adresse. Kommissionen foretager de nødvendige ændringer i lægemiddelregistret og gør registret tilgængeligt på Kommissionens websted.

Artikel 206

Sanktioner

1. Medlemsstaterne fastsætter regler for, hvilke sanktioner der skal anvendes ved overtrædelse af nationale bestemmelser, der er vedtaget i henhold til dette direktiv, og træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at de iværksættes. Sanktionerne skal være effektive, stå i et rimeligt forhold til overtrædelsen og have afskrækkende virkning. Medlemsstaterne giver straks Kommissionen meddelelse om disse regler og foranstaltninger og underretter den straks om senere ændringer, der berører dem.

Sanktionerne må ikke være mildere end dem, der gælder for overtrædelser af national lovgivning af lignende art og betydning.

1a. Ved fastlæggelsen af arten og omfanget af de sanktioner, der skal pålægges i tilfælde af overtrædelser, tager medlemsstaternes kompetente myndigheder behørigt hensyn til alle relevante omstændigheder i forbindelse med den specifikke overtrædelse og til følgende:

a) overtrædelsens art, grovhed og omfang

b) overtrædelsens gentagne eller enkeltstående karakter

c) hvis det er relevant, hvorvidt overtrædelsen blev begået forsætligt eller uagtsomt

d) enhver foranstaltning, der er truffet af den overtrædende part for at afbøde og afhjælpe den skade, der er sket

***e) omfanget af samarbejde med de kompetente myndigheder for at afhjælpe overtrædelsen og afbøde de negative konsekvenser, som overtrædelsen måtte have givet anledning til.* [Ændring 316]**

2. De i stk. 1, første afsnit, omhandlede regler skal bl.a. rette sig mod:

a) fremstilling, distribution, formidling, import og eksport af forfalskede lægemidler samt fjernsalg af forfalskede lægemidler til offentligheden

b) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om fremstilling, distribution, import og eksport af virksomme stoffer

c) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om anvendelse af hjælpestoffer

d) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om lægemiddelovervågning

e) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om reklame

***ea) manglende overholdelse af de i artikel 58a fastsatte forpligtelser straffes med effektive, forholdsmæssige og afskrækkende finansielle sanktioner.* [Ændring 317]**

3. Sanktionerne skal som relevant tage hensyn til den risiko for folkesundheden, som forfalskning af lægemidler udgør.

Artikel 207

Indsamling ***og håndtering*** af ubrugte eller udløbne lægemidler **[*Ændring 318*]**

Medlemsstaterne sikrer, at der etableres hensigtsmæssige ordninger for indsamling ***og forvaltning*** af lægemidler, der ikke er anvendt, eller for hvilke fristen for sidste anvendelse er overskredet***, og at de indsamlede lægemidler håndteres korrekt uden nogen emission til miljøet, der rent teknisk kan undgås***. **[*Ændring 319*]**

1a. Senest den... [18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] skal medlemsstaterne udarbejde nationale planer, herunder foranstaltninger til:

a) at overvåge omfanget af korrekt og ukorrekt bortskaffelse af ubrugte eller udløbne lægemidler

b) at informere offentligheden om de miljørisici, der er forbundet med en ukorrekt bortskaffelse af lægemidler, navnlig lægemidler, der indeholder de i artikel 22, stk. 2, omhandlede stoffer

c) at informere sundhedspersoner om de miljørisici, der er forbundet med en ukorrekt bortskaffelse af ubrugte eller udløbne lægemidler, navnlig lægemidler, der indeholder de i artikel 22, stk. 2, omhandlede stoffer

d) at forbedre den korrekte bortskaffelse af ubrugte eller udløbne lægemidler

e) at udpege offentlige eller private aktører, eller begge aktører, med ansvar for de i stk. 1 omhandlede indsamlingssystemer. **[*Ændring 320*]**

1b. Medlemsstaterne forelægger de nationale planer for Kommissionen. **[*Ændring 321*]**

Artikel 208

Interesseerklæring

1. For at sikre uafhængighed og gennemsigtighed sikrer medlemsstaterne, at ansatte i de kompetente godkendelsesmyndigheder, rapportører og eksperter, der beskæftiger sig med godkendelse og overvågning af lægemidler, ikke har ***direkte eller indirekte*** økonomiske eller andre interesser i medicinalindustrien, som kunne indvirke på deres upartiskhed ***og deres uafhængighed***. Disse personer skal hvert år afgive en erklæring om deres økonomiske interesser ***og ajourføre dem årligt og efter behov***. ***Erklæringerne stilles til rådighed efter anmodning.*** **[*Ændring 322*]**

2. Desuden sikrer medlemsstaterne, at den kompetente myndighed gør sin egen og sine udvalgs***, herunder deres arbejdsgrupper og ekspertgrupper,*** interne forretningsorden, mødedagsordener og mødereferater, ledsaget af de afgørelser, der er truffet, afstemningsresultater og stemmeforklaringer, herunder mindretalsudtalelser, offentligt tilgængelige. **[*Ændring 323*]**

Kapitel XVII

Særlige bestemmelser vedrørende Cypern, Irland, Malta og Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland

Artikel 209

Bestemmelser af relevans for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland

1. Uanset artikel 5 kan de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland midlertidigt tillade udlevering af et lægemiddel tilhørende de i artikel 3, stk. 1 og 2, i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] omhandlede kategorier til patienter i Nordirland, forudsat at følgende betingelser alle er opfyldt:

a) Det Forenede Kongeriges kompetente myndighed har udstedt en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel for andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland.

b) Det pågældende lægemiddel gøres kun tilgængeligt for patienter eller endelige forbrugere på Nordirlands område og gøres ikke tilgængeligt i nogen medlemsstat.

Den midlertidige tilladelse er højst gyldig i seks måneder.

Uanset den angivne gyldighedsperiode bortfalder den midlertidige tilladelse, hvis der er udstedt en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i overensstemmelse med artikel 13 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], eller hvis en sådan markedsføringstilladelse er blevet afslået i overensstemmelse med nævnte artikel.

2. Uanset artikel 56, stk. 4, kan de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland udstede markedsføringstilladelser:

a) til ansøgere, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland

b) til indehavere af markedsføringstilladelser, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, i overensstemmelse med proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentrale procedure som fastsat i kapitel III, afdeling 3 og 4.

De kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland kan forlænge markedsføringstilladelser, der er udstedt inden den 20. april 2022 til indehavere af markedsføringstilladelser, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland.

3. Uanset artikel 33, stk. 1, 3 og 4, og artikel 35, stk. 1, gælder det, at hvis der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse i en eller flere medlemsstater og i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, eller hvis der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland for et lægemiddel, der allerede er ved at blive undersøgt, eller som allerede er godkendt i en medlemsstat, skal ansøgningen vedrørende Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland ikke indgives i henhold til kapitel III, afdeling 3 og 4, forudsat at følgende betingelser alle er opfyldt:

a) Markedsføringstilladelsen for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland udstedes af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland i overensstemmelse med EU-retten, og en sådan overensstemmelse med EU-retten sikres i den pågældende markedsføringstilladelses gyldighedsperiode.

b) De lægemidler, der er godkendt af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, gøres kun tilgængelige for patienter eller endelige forbrugere på Nordirlands område, og de gøres ikke tilgængelige i nogen medlemsstat.

4. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, for hvilket der er udstedt en markedsføringstilladelse for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland i henhold til kapitel III, afdeling 3 og 4, allerede inden den 20.april 2022, skal have mulighed for at trække markedsføringstilladelsen for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland tilbage fra proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentrale procedure og indgive en ansøgning om markedsføringstilladelse for dette lægemiddel til de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland i overensstemmelse med stk. 1.

5. Med hensyn til kvalitetskontrol som omhandlet i artikel 8, der udføres i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland vedrørende lægemidler, der er opført på den i artikel 211, stk. 9, omhandlede liste, bortset fra dem, der er godkendt af Kommissionen, kan de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland vurdere, at der foreligger et begrundet tilfælde som omhandlet i artikel 8, litra b), uden at foretage en vurdering fra sag til sag, forudsat at:

a) hver batch af de pågældende lægemidler frigives af en sagkyndig person på et sted i Unionen eller Nordirland eller af en sagkyndig person på et sted i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland under anvendelse af kvalitetsstandarder, der svarer til dem, der er fastsat i artikel 153

b) den virksomhed, der er udpeget af den tredjepart, der foretager kvalitetskontrollen, overvåges af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige, herunder ved kontrol på stedet

c) hvis batchfrigivelsen foretages af en sagkyndig person, der er bosiddende og udfører sit arbejde i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, indehaveren af fremstillingstilladelsen erklærer, at vedkommende ikke har en sagkyndig person, der er bosiddende og udfører sit arbejde i Unionen, til sin rådighed pr. 20. april 2022.

6. Uanset artikel 142, stk. 1, tillader de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, at lægemidler importeres fra andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland af indehavere af en engrosforhandlingstilladelse som omhandlet i artikel 163, stk. 1, som ikke har en relevant fremstillingstilladelse, forudsat at følgende betingelser alle er opfyldt:

a) Lægemidlerne er blevet underkastet kvalitetskontrol enten i Unionen, jf. artikel 153, stk. 3, eller i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland i overensstemmelse med artikel 8, litra b).

b) Lægemidlerne har været underkastet en batchfrigivelse af en sagkyndig person i Unionen i overensstemmelse med artikel 153, stk. 1, eller, hvis der er tale om lægemidler, der er godkendt af de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland under anvendelse af kvalitetsstandarder, der svarer til dem, der er fastsat i artikel 153, stk. 1.

c) Markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel er udstedt i overensstemmelse med EU-retten af en medlemsstats kompetente myndighed eller af Kommissionen eller, hvis der er tale om lægemidler, der markedsføres i Nordirland, af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland.

d) Lægemidlerne gøres kun tilgængelige for patienter eller endelige forbrugere i den medlemsstat, lægemidlerne importeres til, eller, hvis de importeres til Nordirland, for patienter eller endelige forbrugere i Nordirland.

e) Lægemidlerne er forsynet med de i artikel 67 omhandlede sikkerhedselementer.

7. For batcher af lægemidler, der eksporteres til andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland fra en medlemsstat og efterfølgende importeres til Nordirland, kræves der ikke importkontrol som omhandlet i artikel 153, stk. 1, første og andet afsnit, forudsat at de pågældende batcher har været underkastet en sådan kontrol i en medlemsstat forud for eksporten til andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, og at de ledsages af de i artikel 153, stk. 1, tredje afsnit, omhandlede kontrolbeviser.

8. Hvis fremstillingstilladelsen udstedes af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, kan den i artikel 151, stk. 1, omhandlede sagkyndige person være bosiddende i og udføre sit arbejde i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland. Nærværende stykke finder ikke anvendelse, hvis indehaveren af fremstillingstilladelsen allerede har en sagkyndig person, der er bosiddende i og udfører sit arbejde i Unionen, til sin rådighed pr. 20. april 2022.

9. Uanset artikel 99, stk. 5, kan den i artikel 99, stk. 4, litra a), omhandlede sagkyndige person være bosiddende i og udføre sit arbejde i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, når markedsføringstilladelsen udstedes af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland. Nærværende stykke finder ikke anvendelse, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen allerede har en sagkyndig person, der er bosiddende i og udfører sit arbejde i Unionen, til sin rådighed pr. 20. april 2022.

10. De kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland offentliggør på deres websted en liste over lægemidler, som de har anvendt eller agter at anvende undtagelserne i denne artikel på, og sikrer, at listen ajourføres, og forvaltes på uafhængig vis, mindst hver sjette måned.

Artikel 210

Reguleringsfunktioner, der udføres i Det Forenede Kongerige

1. Kommissionen overvåger løbende enhver udvikling i Det Forenede Kongerige, der vil kunne påvirke beskyttelsesniveauet for de reguleringsfunktioner, der er omhandlet i artikel 99, stk. 4, artikel 151, stk. 3, artikel 211, stk. 1, 2, 5 og 6, og artikel 209, stk. 6 og 7, og som udføres i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, idet der navnlig tages hensyn til følgende elementer:

a) reglerne for udstedelse af markedsføringstilladelser, forpligtelserne for indehaveren af markedsføringstilladelsen, udstedelsen af fremstillingstilladelser, forpligtelserne for indehaveren af fremstillingstilladelsen, de sagkyndige personer og disses forpligtelser, kvalitetskontrol, batchfrigivelse og lægemiddelovervågning som fastsat i Det Forenede Kongeriges lovgivning

b) om Det Forenede Kongeriges kompetente myndigheder sikrer effektiv håndhævelse på deres område af de i litra a) omhandlede regler gennem bl.a. inspektioner og audit hos indehavere af markedsføringstilladelser, indehavere af fremstillingstilladelser og engrosforhandlere på deres område og kontrol på stedet i deres lokaler af udøvelsen af de i litra a) omhandlede reguleringsfunktioner.

2. Hvis Kommissionen finder, at det niveau af beskyttelse af folkesundheden, som Det Forenede Kongerige sikrer gennem regler for produktion, distribution og anvendelse af lægemidler samt effektiv håndhævelse af disse regler, ikke længere i det væsentlige svarer til det niveau, der er sikret i Unionen, eller hvis Kommissionen ikke har tilstrækkelige oplysninger tilgængelige til at kunne vurdere, om Det Forenede Kongerige har sikret et i det væsentlige tilsvarende niveau af beskyttelse af folkesundheden, informerer Kommissionen Det Forenede Kongerige i en skriftlig meddelelse om den pågældende mangel, med en detaljeret begrundelse herfor.

I op til seks måneder efter en skriftlig meddelelse udarbejdet i henhold til første afsnit indleder Kommissionen konsultationer med Det Forenede Kongerige med henblik på at afhjælpe den situation, der gav anledning til den skriftlige meddelelse. I begrundede tilfælde kan Kommissionen forlænge denne frist med tre måneder.

3. Kommissionen tillægges beføjelser til, hvis den situation, der gav anledning til den skriftlige meddelelse i henhold til stk. 2, første afsnit, ikke afhjælpes inden for den i stk. 2, andet afsnit, omhandlede frist, at vedtage en delegeret retsakt, der ændrer eller supplerer de bestemmelser i stk. 1, anvendelsen suspenderes for.

4. Når en delegeret retsakt i henhold til stk. 3 er vedtaget, ophører de bestemmelser, der er omhandlet i indledningen til stk. 1, som fastsat i den delegerede retsakt, med at finde anvendelse den første dag i måneden efter den delegerede retsakts ikrafttræden.

5. Hvis den situation, der gav anledning til vedtagelsen af den delegerede retsakt i henhold til stk. 3, er blevet afhjulpet, vedtager Kommissionen en delegeret retsakt, der præciserer, hvilke af de suspenderede bestemmelser der finder anvendelse igen. I så fald finder bestemmelserne i den delegerede retsakt, der vedtages i henhold til nærværende stykke, igen anvendelse på den første dag i måneden efter ikrafttrædelsen af den i nærværende stykke omhandlede delegerede retsakt.

Artikel 211

Bestemmelser af relevans for Cypern, Irland og Malta, som finder anvendelse indtil den 31. december 2024

1. Uanset artikel 56, stk. 4, kan markedsføringstilladelser udstedes i overensstemmelse med proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentrale procedure som fastsat i kapitel III, afdeling 3 og 4, til indehavere af markedsføringstilladelser, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland.

Indtil den 31. december 2024 kan de kompetente myndigheder i Cypern, Irland og Malta forlænge markedsføringstilladelser, der er udstedt inden den 20. april 2022 til indehavere af markedsføringstilladelser, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland.

De markedsføringstilladelser, som de kompetente myndigheder i Cypern, Irland eller Malta har udstedt eller forlænget i henhold til første og andet afsnit, bortfalder senest den 31. december 2026.

2. Med hensyn til kvalitetskontrol som omhandlet i artikel 8, der udføres i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland vedrørende lægemidler, der er opført på den i stk. 9 omhandlede liste, bortset fra dem, der er godkendt af Kommissionen, kan de kompetente myndigheder i Cypern, Irland og Malta indtil den 31. december 2024 vurdere, at der foreligger et begrundet tilfælde som omhandlet i artikel 8, litra b), uden at foretage en vurdering fra sag til sag, forudsat at:

a) hver batch af de pågældende lægemidler frigives af en sagkyndig person på et sted i Unionen eller Nordirland eller af en sagkyndig person på et sted i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland under anvendelse af kvalitetsstandarder, der svarer til dem, der er fastsat i artikel 153, stk. 1

b) den virksomhed, der er udpeget af den tredjepart, der foretager kvalitetskontrollen, overvåges af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige, herunder ved kontrol på stedet

c) hvis batchfrigivelsen foretages af en sagkyndig person, der er bosiddende og udfører sit arbejde i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, indehaveren af fremstillingstilladelsen erklærer, at vedkommende ikke har en sagkyndig person, der er bosiddende og udfører sit arbejde i Unionen, til sin rådighed pr. 20. april 2022.

3. Uanset artikel 142, stk. 1, tillader de kompetente myndigheder i Cypern, Irland og Malta, at lægemidler importeres fra andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland af indehavere af en engrosforhandlingstilladelse som omhandlet i artikel 163, stk. 1, som ikke har en relevant fremstillingstilladelse, forudsat at følgende betingelser alle er opfyldt:

a) Lægemidlerne er blevet underkastet kvalitetskontrol enten i Unionen, jf. artikel 153, stk. 3, eller i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland i overensstemmelse med artikel 8, litra b).

b) Lægemidlerne har været underkastet en batchfrigivelse af en sagkyndig person i Unionen i overensstemmelse med artikel 153, stk. 1, eller, hvis der er tale om lægemidler, der er godkendt af de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland under anvendelse af kvalitetsstandarder, der svarer til dem, der er fastsat i artikel 153, stk. 1.

c) Markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel er udstedt i overensstemmelse med EU-retten af en medlemsstats kompetente myndighed eller af Kommissionen eller, hvis der er tale om lægemidler, der markedsføres i Nordirland, af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland.

d) Lægemidlerne gøres kun tilgængelige for patienter eller endelige forbrugere i den medlemsstat, lægemidlerne importeres til, eller, hvis de importeres til Nordirland, for patienter eller endelige forbrugere i Nordirland.

e) Lægemidlerne er forsynet med de i artikel 67 omhandlede sikkerhedselementer.

Artikel 166, stk. 1, litra b), finder ikke anvendelse på import, der opfylder betingelserne i nærværende stykkes første afsnit.

4. For batcher af lægemidler, der eksporteres til andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland fra en medlemsstat og efterfølgende importeres til Cypern, Irland eller Malta indtil den 31. december 2024, kræves der ikke importkontrol som omhandlet i artikel 153, stk. 1, første og andet afsnit, forudsat at de pågældende batcher har været underkastet en sådan kontrol i en medlemsstat forud for eksporten til andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, og at de ledsages af de i artikel 153, stk. 1, tredje afsnit, omhandlede kontrolbeviser.

5. Uanset artikel 205, stk. 1, kan de kompetente myndigheder i Cypern og Malta indtil den 31. december 2024, selv om der ikke foreligger en markedsføringstilladelse eller en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er godkendt i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, tillade markedsføring på deres nationale marked af det pågældende lægemiddel, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden.

De kompetente myndigheder i Cypern og Malta kan også opretholde eller, indtil den 31. december 2024, forlænge markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til artikel 205, stk. 1, inden den 20. april 2022, og som tillader markedsføring på deres nationale område af et lægemiddel, der er godkendt i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland.

Tilladelser, der udstedes, forlænges eller opretholdes i henhold til første eller andet afsnit, er ikke gyldige efter den 31. december 2026.

6. Uanset artikel 56, stk. 4, kan de kompetente myndigheder i Malta og Cypern udstede markedsføringstilladelser som omhandlet i stk. 5 til indehavere af markedsføringstilladelser, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland.

7. Hvis de kompetente myndigheder i Cypern eller Malta udsteder eller forlænger en markedsføringstilladelse som omhandlet i stk. 5, sikrer de, at kravene i dette direktiv overholdes.

8. Inden de kompetente myndigheder i Cypern eller Malta udsteder en markedsføringstilladelse i henhold til stk. 5:

a) underretter de indehaveren af markedsføringstilladelsen i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland om overvejelserne om at udstede en markedsføringstilladelse eller forlænge en markedsføringstilladelse i henhold til stk. 5-8 for det pågældende lægemiddel

b) kan de anmode den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige om at fremlægge de relevante oplysninger vedrørende markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel.

9. De kompetente myndigheder i Cypern, Irland og Malta offentliggør på deres websted en liste over lægemidler, som de har anvendt eller agter at anvende undtagelserne i denne artikel på, og sikrer, at listen ajourføres, og forvaltes på uafhængig vis, mindst hver sjette måned.

Artikel 212

Undtagelser for lægemidler, der markedsføres i Cypern, Irland, Malta eller Nordirland

Undtagelserne i artikel 211, stk. 1 og 6, artikel 8, artikel 209, stk. 6 og 7, artikel 153, stk. 3, artikel 99, stk. 4, og artikel 211, stk. 5, berører ikke de forpligtelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har til at sikre kvaliteten, sikkerheden og virkningen af det lægemiddel, der markedsføres i Cypern, Irland, Malta eller Nordirland, jf. dette direktiv.

Kapitel XVIII

Afsluttende bestemmelser

Artikel 213

Ændring af bilagene

Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 215 om ændring af bilag I-VI med henblik på at tilpasse dem til den videnskabelige og tekniske udvikling og om ændring af artikel 22 for så vidt angår MRV-kravene i nævnte artikels stk. 2, 3, 4 og 6.

Artikel 214

Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler

1. Kommissionen bistås af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Dette udvalg er et udvalg som omhandlet i forordning (EU) nr. 182/2011.

2. Når der henvises til dette stykke, finder artikel 5 i forordning (EU) nr. 182/2011 anvendelse.

3. Når udvalgets udtalelse skal indhentes ved skriftlig procedure, og der henvises til dette stykke, afsluttes proceduren uden resultat, hvis udvalgets formandskab træffer beslutning herom inden for fristen for afgivelse af udtalelsen.

4. Forretningsordenen***, lister over enheder, der deltager i møderne, mødedagsordener og mødereferater, ledsaget af de afgørelser, der er truffet, og, hvis det er relevant, afstemningsresultater og stemmeforklaringer, herunder mindretalsudtalelser,*** for Det Stående Udvalg for ~~Humanmedicinske~~ Lægemidler gøres offentligt ~~tilgængelig~~***tilgængelige***. **[Ændring 324]**

5. Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler sikrer, at dets forretningsorden er tilpasset behovet for hurtigt at stille lægemidler til rådighed for patienterne og tager hensyn til de opgaver, der påhviler det i henhold til kapitel III og proceduren i artikel 42.

Artikel 215

Udøvelse af de delegerede beføjelser

1. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter tillægges Kommissionen på de i denne artikel fastlagte betingelser.

2. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 4, stk. 2, artikel 24, stk. 5, artikel 25, stk. 9, artikel 26, stk. 3, artikel 28, stk. 2 og 3, artikel 27, stk. 3, artikel 63, stk. 5, artikel 65, stk. 2, artikel 67, stk. 2, artikel 88, stk. 1, artikel 92, stk. 4, artikel 126, stk. 1, artikel 150, stk. 3, artikel 153, stk. 4, artikel 161, artikel 210, stk. 4, og artikel 213, tillægges Kommissionen for en periode på fem år fra den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen for dette direktivs ikrafttræden]. Kommissionen udarbejder en rapport vedrørende delegationen af beføjelser senest ni måneder inden udløbet af femårsperioden. Delegationen af beføjelser forlænges stiltiende for perioder af samme varighed, medmindre Europa-Parlamentet eller Rådet modsætter sig en sådan forlængelse senest tre måneder inden udløbet af hver periode.

Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 210, stk. 3 og 5, tillægges Kommissionen for en ubegrænset periode fra den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = datoen for dette direktivs ikrafttræden].

3. Delegationen af beføjelser i artikel 4, stk. 2, artikel 24, stk. 5, artikel 25, stk. 9, artikel 26, stk. 3, artikel 27, stk. 3, artikel 28, stk. 2 og 3, artikel 63, stk. 5, artikel 65, stk. 2, artikel 67, stk. 2, artikel 88, stk. 1, artikel 92, stk. 4, artikel 126, stk. 1, artikel 150, stk. 3, artikel 153, stk. 4, artikel 161, artikel 210, stk. 4, og artikel 213 kan til enhver tid tilbagekaldes af Europa-Parlamentet eller Rådet. En afgørelse om tilbagekaldelse bringer delegationen af de beføjelser, der er angivet i den pågældende afgørelse, til ophør. Den får virkning dagen efter offentliggørelsen af afgørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende* eller på et senere tidspunkt, der angives i afgørelsen. Den berører ikke gyldigheden af delegerede retsakter, der allerede er i kraft.

4. Inden vedtagelsen af en delegeret retsakt hører Kommissionen eksperter, som er udpeget af hver enkelt medlemsstat, i overensstemmelse med principperne i den interinstitutionelle aftale om bedre lovgivning af 13. april 2016.

5. Så snart Kommissionen vedtager en delegeret retsakt, giver den samtidigt Europa-Parlamentet og Rådet meddelelse herom.

6. En delegeret retsakt vedtaget i henhold til artikel 6, stk. 2, artikel 26, stk. 3, artikel 24, stk. 5, artikel 28, stk. 2 og 3, artikel 27, stk. 3, artikel 63, stk. 5, artikel 65, stk. 2, artikel 67, stk. 2, artikel 88, stk. 1, artikel 92, stk. 4, artikel 126, stk. 1, artikel 150, stk. 3, artikel 153, stk. 4, artikel 161, artikel 210, stk. 4, og artikel 213 træder kun i kraft, hvis hverken Europa-Parlamentet eller Rådet har gjort indsigelse inden for en frist på to måneder fra meddelelsen af den pågældende retsakt til Europa-Parlamentet og Rådet, eller hvis Europa-Parlamentet og Rådet inden udløbet af denne frist begge har underrettet Kommissionen om, at de ikke agter at gøre indsigelse. Fristen forlænges med to måneder på Europa-Parlamentets eller Rådets initiativ.

Artikel 216

Rapporter

1. Kommissionen forelægger senest den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 10 år efter 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om anvendelsen af dette direktiv, herunder en vurdering af opfyldelsen af dets mål og af de fornødne ressourcer til gennemførelse af det***, herunder med hensyn til den reviderede ramme for lovgivningsmæssige databeskyttelsesperioder***. **[Ændring 325]**

1a. Senest den... [to år efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] forelægger Kommissionen en rapport for Europa-Parlamentet og Rådet med en evaluering af hensigtsmæssigheden af rammen for homøopatiske produkter, navnlig aspekter af folkesundheden og patientbeskyttelse. Beretningen ledsages, hvis det er passende, af et lovgivningsforslag. **[Ændring 326]**

artikel 216a

Fremme af forskning, innovation og produktion af lægemidler i Unionen

1. Kommissionen fastlægger en strategi om fremme af forskning, innovation og produktion af lægemidler i Unionen på grundlag af de resultater, der er offentliggjort i den rapport, der er omhandlet i stk. 2. Medlemsstaterne opfordres til at deltage i denne strategi.

2. Senest den... [to år efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] forelægger Kommissionen en konsekvensanalyse, der evaluerer potentielle foranstaltninger, der skal gennemføres på EU-plan og på medlemsstatsplan for at fremme forskning, innovation og produktion af kritiske lægemidler i Unionen. I denne rapport evalueres virkningerne af foranstaltninger såsom:

a) finansiering og push- og pullincitamenter, der er rettet mod at fremme forskning og innovation i Unionen, herunder offentlig og privat finansiering af præklinisk og klinisk forskning og innovation

b) offentlig-private partnerskaber inden for forskning og innovation

c) reguleringsmæssig støtte til offentlige forsknings- og innovationsenheder

d) incitamenter til fremstilling af kritiske lægemidler inden for Unionen.

Eventuelle foreslåede foranstaltninger skal være i overensstemmelse med udviklingen af en strategisk autonomi for Unionen med hensyn til lægemidler. **[Ændring 327]**

Artikel 217

Ophævelse

1. Direktiv 2001/83/EF ophæves med virkning fra den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

2. Direktiv 2009/35/EF ophæves med virkning fra den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

3. Henvisninger til de ophævede direktiver, dvs. direktiv 2001/83/EF og 2009/35/EF, gælder som henvisninger til nærværende direktiv. Henvisninger til det ophævede direktiv 2001/83/EF læses efter sammenligningstabellen i bilag VIII.

Artikel 218

Overgangsbestemmelser

1. Procedurerne vedrørende ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, der er valideret i overensstemmelse med artikel 19 i direktiv 2001/83/EF før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] og endnu ikke var færdigbehandlet den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = dagen før 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden], afsluttes i overensstemmelse med artikel 29.

2. Procedurer, der er indledt på grundlag af artikel 29, 30, 31 og 107i i direktiv 2001/83/EF før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] og endnu ikke var færdigbehandlet den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = dagen før 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden], afsluttes i overensstemmelse med artikel 32-34 eller artikel 107k, alt efter hvad der er relevant, i nævnte direktiv som gældende den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = dagen før 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

3. Dette direktiv finder også anvendelse på lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

Dette direktiv finder også anvendelse på registreringer af homøopatiske lægemidler og traditionelle plantelægemidler, der er foretaget i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

4. Uanset kapitel VI kan lægemidler, der er markedsført i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden], fortsat gøres tilgængelige på markedet indtil den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = fem år efter 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden], forudsat at de overholder bestemmelserne om etikettering og indlægsseddel i afsnit V i direktiv 2001/83/EF som gældende den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = dagen før 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

5. Uanset artikel 81 er referencelægemidler, for hvilke ansøgningen om markedsføringstilladelse er indgivet før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden], omfattet af bestemmelserne om databeskyttelsesperioder i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF som gældende den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden] indtil den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

6. Uanset stk. 3 omfatter indberetningsforpligtelserne i artikel 57 ikke lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den [Publikationskontoret: Indsæt venligst datoen = 18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden].

Artikel 219

Gennemførelse

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den [18 måneder efter datoen for dette direktivs ikrafttræden]. De meddeler straks Kommissionen teksten til disse love og bestemmelser.

2. Disse love og bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De skal ligeledes indeholde oplysning om, at henvisninger i gældende love og administrative bestemmelser til de direktiver, der ophæves ved nærværende direktiv, gælder som henvisninger til nærværende direktiv. Medlemsstaterne fastsætter de nærmere regler for henvisningen og træffer bestemmelse om affattelsen af den nævnte oplysning.

3. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen teksten til de vigtigste nationale love og bestemmelser, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 220

Ikrafttræden

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 221

Adressater

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i …, den […].

På Europa-Parlamentets vegne	*På Rådets vegne*
Formand	*Formand*

Bilag I

OPLYSNINGER, SOM DER HENVISES TIL I ANSØGNINGEN

1) Navn eller firmanavn og fast adresse for ansøgeren og i givet fald for fremstilleren.

2) Lægemidlets navn.

3) Kvalitativ og kvantitativ oplysning om alle lægemidlets bestanddele, herunder det internationale fællesnavn (INN), der anbefales af Verdenssundhedsorganisationen, såfremt et sådant INN-navn for lægemidlet findes, eller en henvisning til det kemiske navn (betegnelse).

4) En miljørisikovurdering (MRV) i overensstemmelse med kravene i artikel 22 og 23.

5) For humanmedicinske lægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, en miljørisikovurdering, der identificerer og karakteriserer mulige farer for menneskers sundhed, dyr og miljøet. Vurderingen skal foretages i overensstemmelse med de i artikel 8 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] beskrevne elementer samt kravene i nærværende direktivs bilag II, baseret på principperne i bilag II til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF ([1]), under hensyntagen til lægemidlers særlige karakteristika.

6) Beskrivelse af fremstillingsmetoden.

7) Terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger.

8) Dosering, lægemiddelform, anvendelsesmåde og administrationsvej samt forventet holdbarhed.

9) Angivelse af de forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes ved opbevaring af lægemidlet, når det gives til patienter og ved bortskaffelse af affaldsprodukter samt en angivelse af mulige miljøfarer ved lægemidlet.

10) Beskrivelse af kontrolmetoder anvendt af fremstilleren.

11) En skriftlig bekræftelse på, at fremstilleren af lægemidlet ved at gennemføre audit, jf. artikel 160, har kontrolleret, at fremstilleren af det virksomme stof har overholdt principperne for god fremstillingspraksis. Den skriftlige bekræftelse skal indeholde en henvisning til datoen for auditten og en erklæring om, at resultatet af auditten bekræfter, at fremstillingen overholder principperne for god fremstillingspraksis.

12) Resultater af:

   a) farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) forsøg

   b) ikke-kliniske (toksikologiske og farmakologiske) forsøg

   c) kliniske forsøg.

13) Hvor det er relevant, evidens fra andre kilder til kliniske data (ikke-interventionelle kliniske undersøgelser, registre).

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF (Kommissionens erklæring) (EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1).

14) En sammenfatning af ansøgerens lægemiddelovervågningssystem, som indeholder følgende elementer:

a) dokumentation for, at ansøgeren råder over en sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning

b) navnet på de medlemsstater, hvor den sagkyndige person er bosiddende og udfører sit arbejde

c) den sagkyndige persons kontaktoplysninger

d) en af ansøgeren underskrevet erklæring om, at vedkommende har de nødvendige midler til at varetage de opgaver og det ansvar, der er beskrevet i kapitel VI

e) en henvisning til det sted, hvor masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares.

15) Risikostyringsplanen, som beskriver det risikostyringssystem, ansøgeren vil indføre for det pågældende lægemiddel, samt en sammenfatning heraf.

16) En erklæring om, at kliniske forsøg gennemført uden for Den Europæiske Union opfylder de etiske krav i forordning (EU) nr. 536/2014.

17) Et produktresumé i overensstemmelse med artikel 62 samt en model af den ydre emballage med de i bilag IV omhandlede oplysninger og af lægemidlets indre emballage med de i artikel 66 omhandlede oplysninger sammen med indlægssedlen i overensstemmelse med artikel 64.

18) Et dokument, hvoraf det fremgår, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af lægemidler i sit hjemland.

19) Genparter af følgende:

a) enhver tilladelse til markedsføring af lægemidlet i en anden medlemsstat eller i et tredjeland, en sammenfatning af sikkerhedsdataene, herunder dataene i de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, hvor sådanne indberetninger foreligger, og indberetninger om formodede bivirkninger, sammen med en liste over medlemsstater, hvor en ansøgning om markedsføringstilladelse indgivet i overensstemmelse med nærværende direktiv er til behandling

b) produktresuméet, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 62 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndigheder i henhold til artikel 43, og indlægssedlen, som foreslået i henhold til artikel 64 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndigheder i henhold til artikel 76

c) nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om afslag på ansøgninger af markedsføringstilladelse, det være sig i Unionen eller i et tredjeland, og grundene hertil.

20) En genpart af enhver udpegelse af lægemidlet som lægemiddel til sjældne sygdomme som defineret i artikel 63 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], ledsaget af en kopi af den relevante udtalelse fra agenturet.

21) Hvis ansøgningen vedrører et antimikrobielt lægemiddel, skal den desuden indeholde:

a) en plan for antimikrobiel forvaltning ***og adgang***, som navnlig skal skitsere: **[*Ændring 328*]**

i) risikobegrænsende foranstaltninger med henblik på at begrænse risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens ved anvendelse, ordinering og administration af lægemidlet

ii) hvordan indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at overvåge og indberette resistens over for det antimikrobielle lægemiddel til den kompetente myndighed

iia) oplysninger om foranstaltninger til en strategi til fremme af adgang, herunder foreslået produktionskædekapacitet **[*Ændring 329*]**

iib) oplysninger om foranstaltninger til sikring af, at markedsføringstilladelser modtages rettidigt for centrale områder, og **[*Ændring 330*]**

iic) oplysninger om foranstaltninger til overvågning af effektiviteten af forvaltning og adgang **[*Ændring 331*]**

b) en beskrivelse af de særlige oplysningskrav, der er nævnt i artikel 58

c) nærmere oplysninger om pakningsstørrelsen, som skal være i overensstemmelse med sædvanlig dosering og behandlingsvarighed.

22) Hvis en ansøgning vedrører markedsføringstilladelsen for en radionukleid-generator, skal den, ud over at opfylde kravene i artikel 6 og 9, tillige indeholde:

a) en overordnet beskrivelse af systemet samt en udførlig beskrivelse af de bestanddele i systemet, der kan påvirke sammensætningen eller kvaliteten af datternukleid-præparatet, og

b) en kvalitativ og kvantitativ beskrivelse af eluatet eller sublimatet.

23) Certifikater for god fremstillingspraksis.

Bilag II

ANALYTISKE, FARMAKOTOKSIKOLOGISKE OG KLINISKE NORMER OG FORSKRIFTER FOR AFPRØVNING AF LÆGEMIDLER

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning og generelle principper

Del I: Standardkrav til ansøgninger om markedsføringstilladelse

1. Modul 1: Administrative oplysninger

1.1. Indholdsfortegnelse

1.2. Ansøgningsformular

1.3. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

1.3.1. Produktresumé

1.3.2. Etikettering og indlægsseddel

1.3.3. Modeller og prøver

1.3.4. Produktresuméer, der allerede er godkendt i medlemsstaterne

1.4. Oplysninger om eksperter

1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger

1.6. Miljørisikovurdering

2. Modul 2: Resuméer

2.1. Indholdsfortegnelse

2.2. Indledning

2.3. Kvalitetsrelateret generelt resumé

2.4. Ikke-klinisk oversigt

2.5. Klinisk oversigt

2.6. Ikke-klinisk resumé

2.7. Klinisk resumé

3. Modul 3: Kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger vedrørende lægemidler indeholdende kemiske og/eller biologiske virksomme stoffer

3.1. Format og præsentation

3.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

3.2.1.6. Beholder til det virksomme stof og lukkemekanisme

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

3.2.2. Det færdige lægemiddel

3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel
3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer
3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme
3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet
4. Modul 4: Ikke-kliniske rapporter
4.1. Format og præsentation
4.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
4.2.1. Farmakologi
4.2.2. Farmakokinetik
4.2.3. Toksikologi
5. Modul 5: Rapporter om kliniske undersøgelser
5.1. Format og præsentation
5.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
5.2.1. Rapporter om biofarmaceutiske undersøgelser
5.2.2. Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale
5.2.3. Rapporter om farmakokinetiske undersøgelser på mennesker
5.2.4. Rapporter om farmakodynamiske undersøgelser på mennesker
5.2.5. Rapporter om undersøgelser af virkning og sikkerhed
5.2.5.1. Rapporter om kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation
5.2.5.2. Rapporter om ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser, rapporter om analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser
5.2.6. Rapporter om erfaringer efter markedsføring
5.2.7. Forsøgsjournaler og patientlister
Del II: Særlige ansøgninger om markedsføringstilladelse og krav i forbindelse hermed
1. Almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område
2 Lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler
3. Supplerende data, der kræves i særlige situationer
4. Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler
5. Faste kombinationer af lægemidler
6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder
7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse
Del III: Særlige lægemidler
1. Biologiske lægemidler
1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma
1.2. Vacciner
2. Radioaktive lægemidler og prækursorer
2.1. Radioaktive lægemidler
2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning
3. Homøopatiske lægemidler
4. Plantelægemidler
5. Lægemidler til sjældne sygdomme

Del IV: Lægemidler til avanceret terapi

1. Indledning

2. Definitioner

2.1. Lægemiddel til genterapi

2.2. Lægemiddel til somatisk celleterapi

3. Særlige krav vedrørende modul 3

3.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi

3.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

3.2.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne

3.2.1.1. Lægemiddel til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus

3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, som indeholder genetisk modificerede celler

3.2.2. Særlige krav

3.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

3.3.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne

3.3.2. Særlige krav

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

3.3.2.2. Fremstillingsproces

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

3.3.2.4. Hjælpestoffer

3.3.2.5. Udviklingsstudier

3.3.2.6. Referencematerialer

3.4. Særlige krav til lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr

3.4.1. Lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007

3.4.2. Kombinerede lægemidler til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007

4. Særlige krav vedrørende modul 4

4.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi

4.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

4.2.1. Farmakologi

4.2.2. Farmakokinetik

4.2.3. Toksikologi

4.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

4.3.1. Farmakologi

4.3.2. Farmakokinetik

4.3.3. Toksikologi

5. Særlige krav vedrørende modul 5

5.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi

5.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

5.2.1. Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker

5.2.2. Farmadynamiske undersøgelser hos mennesker

5.2.3. Sikkerhedsundersøgelser

5.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi

5.3.1. Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmekanismen er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler

5.3.2. Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi

5.3.3. Sikkerhedsundersøgelser

5.4. Særlige krav til lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

5.4.1. Farmakokinetiske undersøgelser

5.4.2. Farmakodynamiske undersøgelser

5.4.3. Sikkerhedsundersøgelser

Indledning og generelle principper

1) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD)*.

2) Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i fem moduler: modul 1 med EU-specifikke administrative data, modul 2 med kvalitetsmæssige, ikke-kliniske og kliniske resuméer, modul 3 med kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger, modul 4 med ikke-kliniske rapporter og modul 5 med rapporter om kliniske undersøgelser. Dermed følges et fælles format for alle ICH-regioner ([1]) (EU, USA og Japan). Disse fem moduler skal udformes helt i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er detaljeret beskrevet i ovennævnte *Notice to Applicants* (Volume 2 B).

3) Den af EU fastlagte forelæggelsesform i henhold til CTD gælder for alle typer ansøgninger om markedsføringstilladelse, uanset hvilken procedure der skal anvendes (centraliseret, gensidig anerkendelse eller national), og uanset om der er tale om fuldstændige eller forkortede ansøgninger. Den gælder ligeledes for alle typer produkter, herunder nye originalpræparater (NCE), radioaktive lægemidler, plasmaderivater, vacciner, plantelægemidler osv.

4) Ved udarbejdelsen af ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til de videnskabelige retningslinjer for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af humanmedicinske lægemidler, der er vedtaget af Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) og offentliggjort af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMEA), og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af *The rules governing medicinal products in the European Community*.

5) Med hensyn til kvalitetsaspektet (kemisk, farmaceutisk og biologisk) gælder alle monografier, herunder de generelle monografier, og de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé.

6) Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i Kommissionens direktiv 91/356/EØF om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler ([2]) og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 4*.

7) Alle oplysninger, der er relevante for vurderingen af det pågældende lægemiddel, skal anføres i ansøgningen, uanset om de er positive eller negative for lægemidlet. Specielt skal alle relevante oplysninger om eventuelle ufuldstændige eller afbrudte farmakologisk-toksikologiske eller kliniske afprøvninger eller forsøg vedrørende lægemidlet og/eller gennemførte forsøg vedrørende terapeutiske indikationer, som ikke er omfattet af ansøgningen, anføres.

8) Alle kliniske forsøg, der gennemføres i EU, skal opfylde kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ([3]). Hvis der ved behandlingen af en ansøgning vedrørende lægemidler, der er beregnet til brug inden for EU, skal tages hensyn til kliniske forsøg, som er foretaget uden for EU, skal udformningen og gennemførelsen af forsøgene og rapporteringen om dem være i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske principper, som opfylder bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF. De skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (den internationale konference om harmonisering af tekniske krav til registrering af humanmedicinske lægemidler).
([2]) EFT L 193 af 17.7.1991, s. 30.
([3]) EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

principper, som bl.a. fremgår af Helsingfors-erklæringen.

9) Ikke-kliniske (farmakologisk-toksikologiske) undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med de bestemmelser om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer ([4]) og direktiv 88/320/EØF om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) ([5]).

10) Medlemsstaterne skal også sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål.

11) Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle lægemiddelovervågningsoplysninger indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i oplysningerne i sagen indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 ([6]) og (EF) nr. 1085/2003 ([7]) eller, hvis det er relevant, i overensstemmelse med de nationale bestemmelser samt kravene i Volume 9 i Kommissionens publikation *The rules governing medicinal products in the European Community*.

Dette bilag er inddelt i fire dele:

— I del I beskrives kravene til ansøgningens format, produktresuméet, etiketteringen, indlægssedlen og indgivelsen af ansøgningen i forbindelse med standardansøgninger (modul 1-5).

— Del II vedrører undtagelser for særlige ansøgninger, dvs. vedrørende almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler, faste kombinationer af lægemidler, biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, særlige omstændigheder og kombinerede ansøgninger (baseret dels på bibliografiske referencer, dels på egne undersøgelser).

— Del III vedrører de særlige krav til ansøgninger for biologiske lægemidler (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radioaktive lægemidler, homøopatiske lægemidler, plantelægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme.

— Del IV vedrører lægemidler til avanceret terapi og omhandler særlige krav til lægemidler til genterapi (ved anvendelse af det humane autologe eller allogene system eller det xenogene system) og lægemidler til celleterapi af både human og animalsk oprindelse, samt lægemidler til xenotransplantation.

DEL I

STANDARDKRAV TIL ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

1.1. **Indholdsfortegnelse**

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fuldstændig indholdsfortegnelse for modul 1-5.

1.2. **Ansøgningsformular**

Det lægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og det virksomme stofs/de virksomme stoffers navn, lægemiddelform, administrationsvej, styrke og endelig præsentationsmåde, herunder emballage.

([4]) EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29.
([5]) EFT L 145 af 11.6.1988, s. 35.
([6]) Se side 1 i dette EUT.
([7]) Se side 1 i dette EUT.

Ansøgerens navn og adresse skal anføres samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstilleren af det færdige lægemiddel og fremstilleren/fremstillerne af det virksomme stof/de virksomme stoffer), og i givet fald navn og adresse på importøren.

Ansøgeren skal angive, hvilken type ansøgning der er tale om, og hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Sammen med de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen, jf. artikel 40, sammen med en liste over lande, hvor der er givet tilladelse, kopier af alle produktresuméer, jf. artikel 11, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

Som anført i ansøgningsformularen skal ansøgerne bl.a. anføre nærmere oplysninger om det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, retsgrundlaget for ansøgningen, den påtænkte indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstilleren (fremstillerne), eventuel status som lægemiddel til sjældne sygdomme, den videnskabelige rådgivning og det pædiatriske udviklingsprogram.

1.3. **Produktresumé, etikettering og indlægsseddel**

1.3.1. *Produktresumé*

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til produktresumé, jf. artikel 11.

1.3.2. *Etikettering og indlægsseddel*

Der skal forelægges et forslag til etikettering af den indre og den ydre emballage samt til indlægssedlen. Forslagene skal opfylde de krav, der er fastsat i afsnit V om etikettering af humanmedicinske lægemidler (artikel 63) og indlægssedlen (artikel 59).

1.3.3. *Modeller og prøver*

Ansøgeren skal forelægge prøver og/eller modeller af den indre og ydre emballage samt forslag til etiketter og indlægssedler til det pågældende lægemiddel.

1.3.4. *Produktresuméer, der allerede er godkendt i medlemsstaterne*

Sammen med de administrative data i ansøgningsformularen skal der i påkommende tilfælde vedlægges kopier af alle produktresuméer, jf. artikel 11 og 21, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

1.4. **Oplysninger om eksperter**

I overensstemmelse med artikel 12, stk. 2, skal eksperter fremlægge rapporter med deres bemærkninger til de dokumenter og oplysninger, som ansøgningerne om markedsføringstilladelse indeholder, specielt vedrørende modul 3, 4 og 5 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation, ikke-klinisk dokumentation og klinisk dokumentation). Eksperterne skal tage stilling til de kritiske punkter vedrørende kvaliteten af lægemidlet og de forsøg, der er gennemført på mennesker og dyr, og de skal desuden fremlægge alle de data, der er relevante for vurderingen.

Disse krav opfyldes ved, at der forelægges et kvalitetsrelateret generelt resumé, en ikke-klinisk oversigt (data fra undersøgelser udført på dyr) og en klinisk oversigt, som skal indgå i modul 2 i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse. Der skal i modul 1 findes en erklæring underskrevet af eksperterne sammen med kortfattede oplysninger om deres baggrund, uddannelse og erhvervserfaring. Eksperterne skal have passende tekniske eller faglige kvalifikationer. Eksperternes professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

1.5. **Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger**

De særlige krav til forskellige typer ansøgninger behandles i del II i dette bilag.

1.6. **Miljørisikovurdering**

Når det er relevant, skal ansøgninger om markedsføringstilladelse indbefatte en vurdering af de mulige risici for miljøet som følge af anvendelsen og/eller bortskaffelsen af lægemidlet og indeholde forslag til passende etikettering af lægemidlet. Der skal i risikovurderingen tages stilling til miljørisici i forbindelse med udledning i miljøet af lægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF ([8]).

Oplysninger vedrørende miljørisikoen skal foreligge som et appendiks til modul 1.

Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyntagen til eventuelle vejledninger offentliggjort af Kommissionen i forbindelse med gennemførelsen af nævnte direktiv.

Oplysningerne skal bestå af:

— en indledning

— en kopi af en eventuel skriftlig godkendelse/godkendelser af udsætning i miljøet af de genetisk modificerede organismer i forsknings- og udviklingsøjemed i overensstemmelse med del B i direktiv 2001/18/EF

— de oplysninger, der kræves i henhold til bilag II-IV til direktiv 2001/18/EF, herunder detektions- og identifikationsmetoder samt entydig kode for den genetisk modificerede organisme, plus eventuelle yderligere oplysninger om de genetisk modificerede organismer eller lægemidlet, der kan være relevante for miljørisikovurderingen

— en miljørisikovurderingsrapport udarbejdet på grundlag af de oplysninger, der er angivet i bilag III og IV til direktiv 2001/18/EF, og i overensstemmelse med bilag II til direktiv 2001/18/EF

— under hensyntagen til ovennævnte oplysninger og MRV'en en konklusion med forslag til en passende risikohåndteringsstrategi, hvori der for den eller de pågældende genetisk modificerede organismer og det pågældende lægemiddel indgår en plan for overvågningen efter markedsføringen og peges på særlige oplysninger, som skal fremgå af produktresuméet, af etiketteringen og af indlægssedlen

— passende foranstaltninger til orientering af offentligheden.

Materialet skal desuden være forsynet med forfatterens daterede underskrift, oplysninger om forfatterens uddannelse og erhvervserfaring og en erklæring om forfatterens forbindelser til ansøgeren.

2. MODUL 2: RESUMÉER

Formålet med dette modul er at give et resumé af de kemiske, farmaceutiske, biologiske, ikke-kliniske og kliniske data, der er indeholdt i modul 3, 4 og 5 i ansøgningen om markedsføringstilladelse; modulet skal desuden indeholde de rapporter/oversigter, der er beskrevet i dette direktivs artikel 12.

Kritiske punkter skal behandles og analyseres. Der skal forelægges faktuelle resuméer med tabeller. Rapporterne skal indeholde krydshenvisninger til tabeller eller til de oplysninger, der er indeholdt i hoveddokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation), modul 4 (ikke-klinisk dokumentation) og modul 5 (klinisk dokumentation).

Oplysninger i modul 2 skal forelægges i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er beskrevet i *Notice to Applicants* (Volume 2). Oversigterne og resuméerne skal være i overensstemmelse med de grundlæggende principper og krav, der fremgår af nedenstående:

2.1. **Indholdsfortegnelse**

Modul 2 skal indeholde en indholdsfortegnelse over den videnskabelige dokumentation, der er indgivet i modul 2 til 5.

([8]) EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

2.2. **Indledning**

Der skal for det lægemiddel, som der ansøges om markedsføringstilladelse for, forelægges oplysninger om farmakologisk klasse, virkningsmekanisme og foreslået klinisk brug.

2.3. **Kvalitetsrelateret generelt resumé**

Der skal i et kvalitetsrelateret generelt resumé gives en oversigt over oplysningerne vedrørende de kemiske, farmaceutiske og biologiske data.

Der skal lægges særlig vægt på vigtige kritiske parametre og spørgsmål vedrørende kvalitetsaspekter samt gives begrundelser for tilfælde, hvor de relevante retningslinjer ikke følges. Dette dokument skal være i overensstemmelse med omfanget og disponeringen af de detaljerede data, der er indeholdt i modul 3.

2.4. **Ikke-klinisk oversigt**

Der kræves en integreret og kritisk bedømmelse af den ikke-kliniske vurdering af lægemidlets virkning på dyr/in vitro. Der skal indgå en drøftelse og begrundelse af afprøvningsstrategien og af eventuelle afvigelser fra de relevante retningslinjer.

Undtagen for biologiske lægemidler skal der indgå en bedømmelse af urenheder og nedbrydningsprodukter, herunder deres potentielle farmakologiske og toksikologiske virkninger. Betydningen af eventuelle forskelle i chiralitet, kemisk form og urenhedsprofil mellem den forbindelse, der anvendes i de ikke-kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres, skal drøftes.

For biologiske lægemidlers vedkommende skal der foretages en bedømmelse af sammenligneligheden af det materiale, der anvendes i ikke-kliniske og kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres.

Der skal foretages en særlig sikkerhedsvurdering af alle nye hjælpestoffer.

Lægemidlets egenskaber som påvist ved de ikke-kliniske undersøgelser skal beskrives, og resultaternes betydning for lægemidlets sikkerhed i forbindelse med den påtænkte kliniske brug på mennesker skal drøftes.

2.5. **Klinisk oversigt**

Den kliniske oversigt skal give en kritisk analyse af de kliniske data, der er indeholdt i det kliniske resumé og modul 5. Den skal indeholde en beskrivelse af strategien for den kliniske udvikling af lægemidlet, herunder udformningen af de kritiske undersøgelser, samt beslutninger vedrørende undersøgelserne og gennemførelsen af dem.

Der skal indgå en kort oversigt over de kliniske resultater, herunder vigtige begrænsninger, og en vurdering af fordele og risici baseret på konklusionerne af de kliniske undersøgelser. Der kræves en fortolkning af, hvordan resultaterne vedrørende virkning og sikkerhed er til støtte for den foreslåede angivelse af dosis og målindikationer, og en vurdering af, hvordan produktresuméet og andre tiltag optimerer fordelene og giver mulighed for risikostyring.

Den kliniske oversigt skal indeholde en redegørelse for virkningsmæssige eller sikkerhedsmæssige spørgsmål, der er opstået under udviklingen, og for uløste spørgsmål.

2.6. **Ikke-klinisk resumé**

Resultaterne af farmakologiske, farmakokinetiske og toksikologiske undersøgelser udført på dyr/in vitro skal forelægges sammen med faktuelle resuméer i tekst- og tabelform; disse skal forelægges i følgende rækkefølge:

— indledning

— farmakologisk resumé i tekstform

— farmakologisk resumé i tabelform

— farmakokinetisk resumé i tekstform

— farmakokinetisk resumé i tabelform

— toksikologisk resumé i tekstform

— toksikologisk resumé i tabelform.

2.7. **Klinisk resumé**

Der skal forelægges et detaljeret faktuelt resumé af de kliniske oplysninger om lægemidlet, der er indeholdt i modul 5. Dette resumé skal omfatte resultaterne af alle biofarmaceutiske undersøgelser, af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi og af kliniske undersøgelser af virkning og sikkerhed. Der kræves en sammenfatning af de enkelte undersøgelser.

De kliniske oplysninger i resuméform skal forelægges i følgende rækkefølge:

— resumé af biofarmaceutik og dertil knyttede analysemetoder

— resumé af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi

— resumé af klinisk virkning

— resumé af klinisk sikkerhed

— sammenfatninger af de enkelte undersøgelser.

3. MODUL 3: KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE OPLYSNINGER VEDRØRENDE LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE KEMISKE OG/ELLER BIOLOGISKE VIRKSOMME STOFFER

3.1. **Format og præsentation**

Modul 3's overordnede struktur er som følger:

— Indholdsfortegnelse

— Datakorpus

— *Virksomt stof*

Generelle oplysninger

— Nomenklatur

— Struktur

— Generelle egenskaber

Fremstilling

— Fremstiller(e)

— Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol

— Materialekontrol

— Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter

— Procesvalidering og/eller -vurdering

— Udvikling af fremstillingsprocessen

Karakterisering

— Forklaring af strukturen og andre kendetegn

— Urenheder

Kontrol af det virksomme stof

— Specifikation

— Analyseprocedurer

— Validering af analyseprocedurer

— Batchanalyser

— Begrundelse for specifikationen

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

— Resumé og konklusioner vedrørende stabiliteten

— Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelse

— Stabilitetsdata

— *Det færdige lægemiddel*

Beskrivelse af lægemidlet og lægemidlets sammensætning

Farmaceutisk udvikling

— Lægemidlets bestanddele
  — Virksomt stof
  — Hjælpestoffer
— Lægemiddel
  — Udvikling af formuleringen
  — Overskud
  — Fysisk-kemiske og biologiske egenskaber
— Udvikling af fremstillingsprocessen
— Beholderens lukkemekanisme
— Mikrobiologiske egenskaber
— Kompatibilitet

Fremstilling

— Fremstiller(e)
— Batchformel
— Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol
— Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter
— Procesvalidering og/eller -vurdering

Kontrol af hjælpestoffer

— Specifikationer
— Analyseprocedurer
— Validering af analyseprocedurer
— Begrundelse for specifikationer
— Hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse
— Nye hjælpestoffer

Kontrol af det færdige lægemiddel

— Specifikation(er)
— Analyseprocedurer
— Validering af analyseprocedurer
— Batchanalyser
— Karakterisering af urenheder
— Begrundelse for specifikation(er)

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

— Resumé og konklusion vedrørende stabiliteten
— Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelse
— Stabilitetsdata

— *Appendikser*
  — Faciliteter og udstyr (kun biologiske lægemidler)
  — Sikkerhedsvurdering vedrørende fremmede agenser
  — Hjælpestoffer

— *Yderligere oplysninger for EU*

— Procesvalideringsskema for lægemidlet

— Medicinsk udstyr

— Egnethedscertifikat(er)

— Lægemidler indeholdende eller fremstillet under anvendelse af stoffer af animalsk og/eller human oprindelse (TSE-procedure)

— Litteraturhenvisninger

3.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

1) De kemiske, farmaceutiske og biologiske data, der skal fremlægges, skal for det virksomme stof/de virksomme stoffer og for det færdige lægemiddel omfatte alle relevante oplysninger om: udviklingen, fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolforanstaltninger og -krav, stabiliteten samt en beskrivelse af det færdige lægemiddels sammensætning og form.

2) Der skal forelægges to primære sæt oplysninger om hhv. det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige lægemiddel.

3) Dette modul skal derudover give detaljerede oplysninger om de udgangs- og råmaterialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof/de virksomme stoffer, og om de hjælpestoffer, der indgår i formuleringen af det færdige lægemiddel.

4) Alle de procedurer og metoder, der anvendes ved fremstilling og kontrol af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, skal beskrives så detaljeret, at de kan gentages i kontrolforsøg, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning. Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal valideres. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Hvis der er tale om afprøvningsmetoder, der indgår i Den Europæiske Farmakopé, skal denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til monografien/monografierne og det generelle kapitel/de generelle kapitler.

5) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé er gældende for alle stoffer, præparater og lægemiddelformer, der er indeholdt i den. For øvrige stoffers vedkommende kan den enkelte medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages.

Hvis et materiale i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé imidlertid er blevet fremstillet ved en metode, der kan efterlade urenheder, der ikke er omhandlet i farmakopéens monografi, skal disse urenheder og maksimumstolerancegrænserne angives, og en egnet afprøvningsmetode skal beskrives. Hvis en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé ikke er tilstrækkelig til at sikre kvaliteten af stoffet, kan de kompetente myndigheder anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om mere egnede specifikationer. De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal give disse myndigheder nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

Når der er tale om analyseprocedurer, der indgår i Den Europæiske Farmakopé, erstattes denne beskrivelse i hvert relevant afsnit af en detaljeret henvisning til monografien/monografierne og det generelle kapitel/de generelle kapitler.

6) Hvis rå- eller udgangsmaterialer, virksomt stof/virksomme stoffer eller hjælpestof(fer) hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjelands farmakopé accepteres. I så fald skal ansøgeren indgive en kopi af monografien og en validering af de analyseprocedurer, der er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse.

7) Hvis det virksomme stof og/eller et rå- eller udgangsmateriale eller hjælpestof(fer) er omhandlet i en monografi i Den Europæiske Farmakopé, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat, som, når det udstedes af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, skal forelægges i det relevante afsnit i dette modul. Sådanne certifikater vedrørende overensstemmelse med monografien i Den Europæiske Farmakopé erstatter de relevante data i de tilsvarende afsnit, således som de er beskrevet i dette modul. Fremstilleren garanterer skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, siden Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet udstedte overensstemmelsescertifikatet.

8) Hvis der er tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at

i) den detaljerede beskrivelse af fremstillingsprocessen,

ii) kvalitetskontrollen under fremstillingen og

iii) procesvalideringen

af fremstilleren af det virksomme stof indgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en masterfil for det virksomme stof.

I så fald skal fremstilleren dog give ansøgeren alle de data, der er nødvendige for, at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at den pågældende vil sørge for ensartethed mellem batcherne og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom. Dokumenter og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder; disse dokumenter og oplysninger tilstilles også ansøgeren, hvis de vedrører den åbne del af masterfilen for det virksomme stof.

9) Særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr (materiale fra drøvtyggere): På hvert trin i fremstillingsprocessen skal ansøgeren dokumentere, at de anvendte materialer opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, som offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*. Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

10) For fremmede agensers vedkommende skal der forelægges oplysninger med en vurdering af risikoen for potentiel kontaminering med fremmede agenser, både ikke-virale og virale, som fastsat i de relevante retningslinjer samt i den relevante generelle monografi og det generelle kapitel i Den Europæiske Farmakopé.

11) Særlige apparater og særligt udstyr, som måtte blive anvendt i de forskellige faser af fremstillingen af og kontrollen med lægemidlet, skal beskrives tilstrækkelig detaljeret.

12) Hvis et produkt i overensstemmelse med artikel 1, stk. 8, andet afsnit, eller artikel 1, stk. 9, andet afsnit, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745 ([9]) er omfattet af dette direktiv, skal dossieret til ansøgninger om markedsføringstilladelse, hvis de foreligger, indeholde resultaterne af vurderingen af udstyrsdelens overensstemmelse med de relevante generelle krav til sikkerhed og ydeevne i nævnte forordnings bilag I som indeholdt i fremstillerens EU-overensstemmelseserklæring eller det relevante certifikat udstedt af et bemyndiget organ, som giver fremstilleren lov til at anbringe CE-mærkningen på det medicinske udstyr.

([9]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr, om ændring af direktiv 2001/83/EF, forordning (EF) nr. 178/2002 og forordning (EF) nr. 1223/2009 og om ophævelse af Rådets direktiv 90/385/EØF og 93/42/EØF (EUT L 117 af 5.5.2017, s. 1).

Hvis dossieret ikke indeholder resultaterne af den i første afsnit omhandlede overensstemmelsesvurdering, og hvis det i forbindelse med overensstemmelsesvurderingen af udstyret, hvis anvendt alene, kræves, at der inddrages et bemyndiget organ i overensstemmelse med forordning (EU) 2017/745, kræver myndigheden, at ansøgeren skal fremlægge en udtalelse om udstyrsdelens overensstemmelse med de relevante generelle krav til sikkerhed og ydeevne i nævnte forordnings bilag I, som afgives af et bemyndiget organ, der er udpeget i overensstemmelse med forordningen for den pågældende type af udstyr.

3.2.1 *Virksomt stof/virksomme stoffer*

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer

a) Der skal gives oplysning om det virksomme stofs nomenklatur, herunder anbefalet INN-navn, navn i Den Europæiske Farmakopé — hvis det er relevant — og kemisk(e) navn(e).

Strukturformlen, herunder relativ og absolut stereokemi, molekylformel og den relative molekylmasse skal oplyses. For bioteknologiske lægemidler skal den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylmasse oplyses, hvis det er relevant.

Der skal forelægges en liste over det virksomme stofs fysisk-kemiske og andre relevante egenskaber, herunder biologisk aktivitet, hvis der er tale om biologiske lægemidler.

b) I dette bilag forstås ved udgangsmateriale alt materiale, på basis af hvilket det virksomme stof fremstilles eller udvindes.

For så vidt angår biologiske lægemidler forstås ved udgangsmateriale ethvert stof af biologisk oprindelse som f.eks. mikroorganismer, organer og væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod eller plasma) fra mennesker eller dyr og bioteknologiske cellekonstruktioner (cellesubstrater, uanset om de er rekombinante eller ej, herunder primære celler).

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, hvis virksomme stof er et biologisk stof. Et biologisk stof er et stof, der fremstilles eller udvindes af en biologisk kilde, og for hvilket en kombination af en fysisk-kemisk-biologisk afprøvning og produktionsprocessen og kontrollen heraf er påkrævet ved karakteriseringen og bestemmelsen af dets kvalitet. Følgende betragtes således som biologiske lægemidler: immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker som defineret i henholdsvis artikel 1, nr. 4), og artikel 1, nr. 10); lægemidler, der falder ind under anvendelsesområdet for del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93; lægemidler til avanceret terapi som defineret i nærværende bilags del IV.

Alle andre stoffer, der anvendes ved fremstilling eller udvinding af det virksomme stof/de virksomme stoffer, men som dette virksomme stof ikke direkte afledes af, f.eks. reagenser, næringssubstrater, føtalt kalveserum, tilsætningsstoffer og buffere anvendt ved kromatografi osv., betegnes råvarer.

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

a) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen for det virksomme stof udgør samtidig en forpligtelse for ansøgeren for så vidt angår fremstillingen af det virksomme stof. j For på tilfredsstillende vis at beskrive fremstillingsprocessen og proceskontrollen skal der forelægges oplysninger som fastsat i de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

b) Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer, skal angives, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

Råvarerne skal angives, og deres kvalitet og kontrollen med dem skal dokumenteres.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, der er involveret i fremstilling og afprøvning.

c) For biologiske lægemidler gælder nedenstående yderligere krav:

Udgangsmaterialets oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at det virksomme stof opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, som offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede efter det antal passager, der er anvendt ved produktionen og derudover.

Seedmaterialer, cellebanker, pools af serum eller plasma og andre biologiske materialer og så vidt muligt de materialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmede agenser.

Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

Vaccineproduktion skal så vidt muligt være baseret på et seed lot-system og på etablerede cellebanker. For bakterielle og virale vacciner skal det infektiøse agens dokumenteres på seed. For levende vacciner skal også stabiliteten af svækkelseskarakteristika dokumenteres på seed; hvis denne dokumentation ikke er tilstrækkelig, skal svækkelseskarakteristikaene også dokumenteres på produktionstrinnet.

Hvis der er tale om lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, skal oprindelsen samt kriterierne og procedurerne for indsamling, transport og opbevaring af udgangsmaterialet beskrives og dokumenteres i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilags del III.

Fremstillingsanlægget og -udstyret skal beskrives.

d) Der skal forelægges oplysninger om afprøvninger og acceptkriterier, der er gennemført i hver kritisk fase, samt oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser.

e) Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres i afsnittet vedrørende vurderingen af den virale sikkerhed.

f) Der skal forelægges en beskrivelse og drøftelse af væsentlige ændringer, der under udviklingen er foretaget i fremstillingsprocessen for det virksomme stof og/eller af det sted, hvor det fremstilles.

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur og andre kendetegn.

Der skal forelægges bekræftelse af det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur baseret på fysisk-kemiske og/eller immunkemiske og/eller biologiske metoder samt oplysninger om urenheder.

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til rutinemæssig kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer, begrundelse for valget af disse specifikationer, analysemetoder og validering heraf.

Resultaterne af kontrol gennemført på enkelte batcher fremstillet under udviklingen skal forelægges.

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

Referencepræparater og -standarder skal angives og beskrives detaljeret. Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé.

3.2.1.6. Beholder til det virksomme stof og lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderen og dens lukkemekanisme(r) og specifikationerne herfor.

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

a) Der skal gives et resumé af de gennemførte undersøgelser, de anvendte protokoller og resultaterne af undersøgelserne.

b) Der skal i passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelser, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til generering af dataene, og oplysninger om valideringen af disse procedurer.

c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelse skal forelægges.

3.2.2 *Det færdige lægemiddel*

3.2.2.1 Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

Der skal forelægges en beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning. Oplysningerne skal indbefatte en beskrivelse af lægemiddelformen og sammensætningen, herunder alle det færdige lægemiddels bestanddele, mængden af dem pr. enhed, samt funktionen af:

— det virksomme stof/de virksomme stoffer

— bestanddel(ene) i hjælpestofferne, uanset deres art eller mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

— de bestanddele, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde (hårde kapsler, bløde kapsler, rektalkapsler, overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter osv.).

— Disse angivelser suppleres med alle relevante data om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt nærmere oplysninger om udstyr, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes bestanddele forstås, jf. dog de øvrige bestemmelser i artikel 8, stk. 3, litra c):

— for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé

— for andre stoffer det internationale INN-navn som anbefalet af WHO eller, hvis et INN-navn ikke findes, den nøjagtige videnskabelige benævnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

— for farvestoffer angivelse af den E-kode, de har i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse ([10]), og/eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 94/36/EF af 30. juni 1994 om farvestoffer til brug i levnedsmidler ([11]).

For den »kvantitative sammensætning« af det virksomme stof/de virksomme stoffer i de færdige lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af lægemiddelformen, at angive masse eller antal enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af hvert virksomt stof.

Virksomme stoffer i form af forbindelser eller derivater skal angives kvantitativt ved deres samlede masse og om nødvendigt eller relevant ved massen af molekylets virksomme del eller dele.

([10]) EFT L 11 af 14.1.1978, s. 18.
([11]) EFT L 237 af 10.9.1994, s. 13.

For lægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i en medlemsstat, skal den kvantitative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, der ikke kan defineres molekylemæssigt. Hvis WHO har fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i Den Europæiske Farmakopé.

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

I dette kapitel skal gives oplysninger om udviklingsundersøgelser, der er gennemført for at påvise, at doseringsformen, formuleringen, fremstillingsprocessen, beholderens lukkemekanisme, de mikrobiologiske egenskaber og brugervejledningen er egnet til den anvendelse, der er angivet i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse.

De undersøgelser, der beskrives i dette kapitel, adskiller sig fra rutinemæssige kontrolundersøgelser, der gennemføres i henhold til specifikationerne. Kritiske parametre for formulerings- og proceskendetegnene, der kan påvirke batchreproducerbarheden samt lægemidlets egenskaber og kvalitet, skal angives og beskrives. Eventuelle supplerende støttedata skal angives med henvisning til de relevante kapitler i modul 4 (rapporter om ikke-kliniske undersøgelser) og modul 5 (rapporter om kliniske undersøgelser) i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse.

a) Det virksomme stofs kompatibilitet med hjælpestoffer og det virksomme stofs vigtigste fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke det færdige lægemiddels egenskaber eller forskellige virksomme stoffers kompatibilitet med hinanden, hvis der er tale om kombinationsprodukter, skal dokumenteres.

b) Valget af hjælpestoffer, under hensyntagen til især deres respektive funktioner og koncentration, skal dokumenteres.

c) Der skal gives en beskrivelse af udviklingen af det færdige lægemiddel under hensyntagen til den foreslåede administrationsvej og anvendelse.

d) Eventuelle overskud i formuleringer skal begrundes.

e) Alle parametre, der er relevante for det færdige lægemiddels egenskaber, skal, for så vidt angår de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber, behandles og dokumenteres.

f) Valget og optimeringen af fremstillingsprocessen samt forskelle mellem den fremstillingsproces, der anvendes ved fremstillingen af afgørende kliniske batcher, og den proces, der anvendes ved fremstillingen af det foreslåede færdige lægemiddel, skal anføres.

g) Beholderens og lukkemekanismens egnethed til opbevaring, transport og anvendelse af det færdige lægemiddel skal dokumenteres. Der vil kunne skulle tages hensyn til mulig interaktion mellem lægemidlet og beholderen.

h) Doseringsformens mikrobiologiske egenskaber i forbindelse med ikke-sterile og sterile lægemidler skal være i overensstemmelse med og dokumenteres som fastsat i Den Europæiske Farmakopé.

i) Det færdige lægemiddels kompatibilitet med rekonstitutionsdiluenda eller doseringstilbehør skal dokumenteres med henblik på at give egnede og understøttende oplysninger til etiketteringen.

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

a) Den beskrivelse af fremstillingsmetoden, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således som minimum omfatte:

— angivelse af de forskellige faser i fremstillingen, herunder proceskontrol og dertil svarende acceptkriterier, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af lægemiddelformen eventuelt har kunnet fremkalde ændringer i bestanddelene

— ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre det færdige lægemiddels homogenitet

— angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet

— for sterile lægemidler detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet

— en detaljeret batchformel.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, der er involveret i fremstilling og afprøvning.

b) Der skal indgå oplysninger om de produktafprøvninger, der kan gennemføres på et mellemstadium af fremstillingsprocessen med henblik på at sikre produktionsprocessens ensartethed.

Disse afprøvninger er absolut nødvendige for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med formlen, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af det færdige lægemiddel, der ikke omfatter kvantitativ bestemmelse af alle de virksomme stoffer (eller af alle de hjælpestoffer, der er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

Det samme gør sig gældende, når kvalitetskontrollen af det færdige lægemiddel afhænger af de afprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i de tilfælde, hvor lægemidlet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

c) Der skal forelægges en beskrivelse af, dokumentation for og resultater af de valideringsundersøgelser vedrørende kritiske faser eller kritiske assay, der anvendes under fremstillingsprocessen.

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

a) Alle materialer, der kræves til fremstilling af hjælpestoffet/hjælpestofferne, skal angives, og det skal anføres, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF og/eller 94/36/EF. Derudover skal farvestoffer opfylde renhedskriterierne i direktiv 95/45/EF med senere ændringer.

b) Der skal forelægges detaljerede oplysninger om hvert hjælpestofs specifikationer og en begrundelse for anvendelsen af hjælpestoffet. Analyseprocedurerne skal beskrives og valideres behørigt.

c) Der skal udvises særlig opmærksomhed, når der er tale om hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren også for hjælpestofferne dokumentere, at lægemidlet er fremstillet i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, som offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi om transmissibel spongiform encephalopati i Den Europæiske Farmakopé, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

d) Nye hjælpestoffer

For hjælpestoffer, der anvendes i et lægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges fuldstændige oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både ikke-kliniske og kliniske; oplysningerne skal forelægges i samme format som for det virksomme stof, jf. ovenfor.

Der skal forelægges et dokument indeholdende de detaljerede kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger. Disse oplysninger skal forelægges i samme rækkefølge som i kapitlet vedrørende virksomme stoffer i modul 3.

Oplysningerne om nye hjælpestoffer kan forelægges som et selvstændigt dokument i det format, der er beskrevet ovenfor. Hvis ansøgeren ikke er den samme som fremstilleren af det nye hjælpestof, skal ovennævnte selvstændige dokument stilles til rådighed for ansøgeren, således at denne kan indgive det til den kompetente myndighed.

Der skal i ansøgningens modul 4 forelægges yderligere oplysninger om toksicitetsundersøgelser af det nye hjælpestof.

Oplysninger om kliniske undersøgelser skal gives i modul 5.

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af lægemidlet alle enheder af en lægemiddelform, som hidrører fra samme oprindelige mængde materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller — i tilfælde af en fortløbende produktionsproces — samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke overstige ± 5 % på fremstillingstidspunktet.

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om specifikationerne (frigivelse og holdbarhed), begrundelse for valget af dem, analysemetoder og validering af disse.

3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

Det skal angives og detaljeret beskrives, hvilke referencepræparater og -standarder der har været anvendt ved afprøvning af det færdige lægemiddel, hvis disse oplysninger ikke allerede indgår i afsnittet om det virksomme stof.

3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderens lukkemekanisme(r), herunder af alle materialer til den indre emballage og specifikationerne herfor. Specifikationerne skal indbefatte en beskrivelse og nærmere angivelse. Om nødvendigt skal der indgå metoder, der ikke er beskrevet i farmakopéen (med validering).

Ikke-funktionel ydre emballage skal kun beskrives kort. Hvis der er tale om funktionel ydre emballage, skal der gives yderligere oplysninger.

3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet

a) Der skal gives et resumé af de gennemførte undersøgelser, de anvendte protokoller og resultaterne af undersøgelserne.

b) Der skal i et passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelserne, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til at generere dataene, og en validering af disse procedurer; hvis der er tale om vacciner, skal der om fornødent forelægges oplysninger om den kumulative stabilitet.

c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelse skal forelægges.

4. MODUL 4: IKKE-KLINISKE RAPPORTER

4.1. **Format og præsentation**

Modul 4's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse
- Undersøgelsesrapporter
  - *Farmakologi*
    - Primær farmakodynamik
    - Sekundær farmakodynamik
    - Sikkerhedsfarmakologi
    - Farmakodynamiske interaktioner
  - *Farmakokinetik*
    - Analysemetoder og valideringsrapporter
    - Absorption
    - Fordeling
    - Metabolisme
    - Udskillelse
    - Farmakokinetiske interaktioner (ikke-kliniske)
    - Andre farmakokinetiske undersøgelser
  - *Toksikologi*
    - Toksicitet ved enkeltindgift
    - Toksicitet ved gentagen indgift
    - Genotoksicitet
      - In vitro
      - In vivo (inkl. toksikokinetiske vurderinger til støtte herfor)
    - Karcinogenicitet
      - Længerevarende undersøgelser
      - Undersøgelser af kort eller lidt længere varighed
      - Andre undersøgelser
    - Reproduktions- og udviklingstoksicitet
      - Fertilitet og tidlig fosterudvikling
      - Embryoføtal udvikling
      - Prænatal og postnatal udvikling
      - Undersøgelser, hvor afkommet (unge dyr) modtager doser og/eller evalueres yderligere
    - Lokal tolerance
  - *Andre toksicitetsundersøgelser*
    - Antigenicitet
    - Immunotoksicitet
    - Mekanistiske undersøgelser
    - Afhængighed
    - Metabolitter
    - Urenheder
    - Andet
    - Litteraturhenvisninger

4.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

1) De farmakologiske og toksikologiske undersøgelser skal vise:

   a) lægemidlets potentielle toksicitet og dets eventuelle farlige eller utilsigtede toksiske virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de patologiske forhold, der gør sig gældende

   b) lægemidlets farmakologiske egenskaber i både kvalitativ og kvantitativ tilknytning til forskriftsmæssig brug hos mennesker. Alle resultater skal være pålidelige og almengyldige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.

   Desuden er det nødvendigt, at klinikerne får oplysning om lægemidlets terapeutiske og toksikologiske potentiale.

2) For biologiske lægemidler såsom immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker kan kravene i dette modul tilpasses for de enkelte produkter; ansøgeren skal derfor begrunde det afprøvningsprogram, der gennemføres.

   Ved udarbejdelsen af afprøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

   Alle prøver, som kræver gentagen indgift af produktet, skal udformes, så der tages hensyn til eventuel induktion af eller interferens forårsaget af antistoffer.

   Undersøgelse af forplantningsfunktionen, af embryoføtal og perinatal toksicitet, af mutagene egenskaber og af karcinogene egenskaber skal overvejes. Når mistanken er rettet mod andre bestanddele end det virksomme stof/de virksomme stoffer, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.

3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang på lægemiddelområdet, skal undersøges toksikologisk og farmakokinetisk.

4) Når der er mulighed for, at et lægemiddel vil undergå en væsentlig forringelse under opbevaring, skal der tages hensyn til nedbrydningsprodukternes toksikologi.

4.2.1. *Farmakologi*

Den farmakologiske undersøgelse skal udføres efter to indbyrdes uafhængige principper.

— For det første skal virkningerne i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse undersøges og beskrives i tilstrækkeligt omfang. Om muligt skal der anvendes anerkendte og validerede assays, både in vivo og in vitro. Nye eksperimentelle teknikker skal beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres. Resultaterne skal udtrykkes i kvantitativ form under anvendelse af f.eks. dosiseffektkurver, tidseffektkurver osv. Om muligt skal der foretages sammenligninger med data vedrørende et eller flere stoffer med en lignende terapeutisk virkning.

— For det andet skal ansøgeren undersøge de potentielle uønskede farmakodynamiske virkninger af stoffet på fysiologiske funktioner. Disse undersøgelser skal gennemføres med doser af den påtænkte terapeutiske størrelse og derover. Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres, og investigator skal dokumentere deres validitet. Hvis gentagen indgift mistænkes for at påvirke svarene, skal dette undersøges.

  Med hensyn til den farmakodynamiske lægemiddelinteraktion kan der gennemføres forsøg med kombinationer af virksomme stoffer, enten ud fra farmakologiske præmisser eller ud fra indikationer for terapeutisk virkning. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse påvise de interaktioner, som kan gøre kombinationen anbefalelsesværdig til terapeutisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for kombinationen søges gennem terapeutiske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og omfanget af eventuelle bivirkninger skal under alle omstændigheder undersøges.

4.2.2. *Farmakokinetik*

Ved farmakokinetik forstås undersøgelse af det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i organismen; farmakokinetik omfatter undersøgelse af disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme (biotransformation) og udskillelse.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan udføres hovedsageligt ved fysiske, kemiske eller eventuelt biologiske metoder og ved undersøgelse af selve stoffets faktiske farmakodynamiske virkning.

Oplysninger om fordeling og udskillelse skal forelægges i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for at fastlægge doseringen til mennesker, samt for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og stoffer, hvis anvendelse hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (f.eks. en lang række diagnostiske midler).

Der kan også gennemføres in vitro-undersøgelser, som har den fordel, at der anvendes humant materiale til sammenligning med animalsk materiale (f.eks. proteinbinding, metabolisme og interaktion mellem forskellige stoffer).

Det er nødvendigt at foretage en farmakokinetisk undersøgelse af alle farmakologisk virksomme stoffer. I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte stoffer, som er blevet undersøgt efter bestemmelserne i dette direktiv, kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske undersøgelser og terapeutiske forsøg gør dette berettiget.

Det farmakokinetiske program skal udformes sådan, at der kan foretages sammenligninger og ekstrapolering mellem dyr og mennesker.

4.2.3. *Toksikologi*

a) Toksicitet ved enkeltindgift

Ved en prøve for toksicitet ved enkeltindgift forstås en kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af de toksiske virkninger, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det virksomme stof/de virksomme stoffer, der er indeholdt i lægemidlet, i det forhold og i den fysisk-kemiske form, hvori stofferne forekommer i selve lægemidlet.

Prøven for toksicitet ved enkeltindgift skal gennemføres i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet.

b) Toksicitet ved gentagen indgift

Testning for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise eventuelle fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det undersøgte virksomme stof eller den undersøgte kombination af virksomme stoffer og at bestemme, hvordan disse forandringer er knyttet til doseringen.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed (2-4 uger), den anden af længere varighed. Varigheden af den længerevarende undersøgelse afhænger af betingelserne for den kliniske brug. Formålet er at beskrive eventuelle bivirkninger, som opmærksomheden skal være rettet mod i kliniske undersøgelser. Varigheden fastsættes i de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet.

c) Genotoksicitet

Formålet med undersøgelsen af det mutagene og klastogene potentiale er at finde frem til de forandringer, som et stof kan forårsage i individers eller cellers genetiske materiale. Mutagene stoffer kan udgøre en fare for sundheden, da eksponering for et mutagen indebærer risiko for kønscellemutation med mulighed for arvelige sygdomme og risiko for somatiske mutationer, herunder mutationer, der medfører kræft. Disse undersøgelser er obligatoriske for alle nye stoffer.

d) Karcinogenicitet

Forsøg, der kan afsløre kræftfremkaldende virkninger, er normalt nødvendige:

1. De pågældende undersøgelser skal gennemføres for alle lægemidler, der forventes anvendt klinisk på patienter igennem længere tid, enten kontinuerligt eller gentagne gange med afbrydelser.

2. Disse undersøgelser anbefales for visse lægemidler, hvis der er mistanke om, at de kan være karcinogene, enten på grundlag af lægemidler af samme klasse eller lignende struktur eller på grundlag af resultater af undersøgelser for toksicitet ved gentagen indgift.

3. Det er ikke nødvendigt at gennemføre undersøgelser med entydigt genotoksiske forbindelser, da de betragtes som karcinogene på tværs af artsgrænserne og dermed indebærer en fare for mennesker. Hvis et sådant lægemiddel er beregnet til at blive indgivet til mennesker gennem længere tid, kan det være nødvendigt at gennemføre en længerevarende undersøgelse for at påvise tidlige tumorfremkaldende virkninger.

e) Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der skal ved egnede afprøvninger foretages en undersøgelse af mulig forringelse af forplantningsevnen hos begge køn samt skadelige virkninger på afkommet.

Disse afprøvninger skal omfatte undersøgelser af virkningen på forplantningsevnen hos begge køn, undersøgelser af den toksiske og teratogene virkning i alle udviklingsfaser fra undfangelse til kønsmodenhed samt latente virkninger, når det undersøgte lægemiddel er blevet indgivet under drægtighed.

Hvis disse forsøg ikke er blevet gennemført, skal det begrundes.

Afhængigt af lægemidlets påtænkte anvendelse kan der være grund til at gennemføre yderligere udviklingsmæssige undersøgelser, når lægemidlet indgives i afkommet.

Embryoføtale toksicitetsundersøgelser skal normalt gennemføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene skal være et andet dyr end en gnaver. Peri- og postnatale undersøgelser skal gennemføres på mindst én dyreart. Når metabolismen af et lægemiddel i en bestemt art vides at ligne metabolismen i mennesket, er det ønskeligt, at denne art medtages i forsøget. Det er også ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i undersøgelserne for toksicitet ved gentagen indgift.

Tilrettelæggelsen af undersøgelserne fastlægges under hensyntagen til det videnskabelige stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

f) Lokal tolerance

Formålet med undersøgelser af den lokale tolerance er at fastslå, om lægemidler (både virksomme stoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i kroppen, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgift ved klinisk brug. Afprøvningsstrategien skal være af en sådan art, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af lægemidlet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

Afprøvning af den lokale tolerance skal foretages med det præparat, der er under udvikling til human brug, og mediet og/eller hjælpestofferne skal også anvendes til behandling af kontrolgruppen/kontrolgrupperne. Om nødvendigt skal der indgå positive kontroller/referencestoffer.

Udformningen af lokal tolerance-test (valg af arter, varighed, administrationshyppighed og -vej, doser) afhænger af, hvilket problem der skal undersøges, og hvilke betingelser for indgift ved klinisk brug der er tale om. Der skal, hvis det er relevant, gennemføres undersøgelser af lokale læsioners reversibilitet.

Undersøgelser udført på dyr kan erstattes af validerede in vitro-forsøg, forudsat at forsøgsresultaterne er af sammenlignelig kvalitet og anvendelighed med henblik på sikkerhedsvurderingen.

Hvis der er tale om kemiske stoffer, der anvendes på huden (f.eks. dermalt, rektalt, vaginalt), skal det overfølsomhedsfremkaldende potentiale vurderes ved hjælp af mindst én af de afprøvningsmetoder, der er til rådighed p.t. (marsvineassay eller lymfeknudeassay).

5. MODUL 5: RAPPORTER OM KLINISKE UNDERSØGELSER

5.1. **Format og præsentation**

Modul 5's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse for rapporterne om kliniske undersøgelser
- Fortegnelse over samtlige kliniske undersøgelser i tabelform
- Rapporter om kliniske undersøgelser
  - *Rapporter om biofarmaceutiske undersøgelser*
    - Rapporter om undersøgelser af biotilgængelighed
    - Rapporter om sammenlignende undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens
    - Rapport om in vitro-/in vivo-korrelationsundersøgelser
    - Rapporter om bioanalytiske og analytiske metoder

— *Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*

— Rapporter om undersøgelser af plasmaproteinbinding

— Rapporter om undersøgelser af hepatisk metabolisme og interaktion

— Rapporter om undersøgelser under anvendelse af andet humant biomateriale

— *Rapporter om farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos patienter

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med indre faktorer

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med ydre faktorer

— Rapporter om undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik

— *Rapporter om farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

— Rapporter om undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos raske forsøgspersoner

— Rapporter om undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos patienter

— *Rapporter om undersøgelser af virkning og sikkerhed*

— Rapporter om kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

— Rapporter om ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser

— Rapporter om analyser af data fra mere end én undersøgelse, herunder eventuelle formelle integrerede analyser, metaanalyser og bridging-analyser

— Andre undersøgelsesrapporter

— *Rapporter om erfaringer efter markedsføring*

— Litteraturhenvisninger

5.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

a) De kliniske oplysninger, der skal fremlægges i henhold til artikel 8, stk. 3, litra i), og artikel 10, stk. 1, skal udgøre det fornødne grundlag for en tilstrækkelig begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet opfylder kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske forsøg, positive såvel som negative, meddeles.

b) Forud for kliniske forsøg skal der altid gennemføres fyldestgørende farmakologiske og toksikologiske forsøg på dyr i overensstemmelse med bestemmelserne i modul 4 i dette bilag. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske undersøgelser, og ansøgeren skal derfor sørge for, at investigator som minimum råder over investigatorbrochuren indeholdende samtlige relevante oplysninger, der var kendt før igangsættelsen af et klinisk forsøg, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data om dyr og resultaterne af tidligere kliniske forsøg, med fyldestgørende data til begrundelse af det påtænkte forsøgs art, omfang og varighed; de fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges på anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.

c) Indehavere af markedsføringstilladelser skal sørge for, at vigtige dokumenter om kliniske forsøg (herunder Case Report Forms), bortset fra patientjournaler, opbevares af ejerne af de pågældende data:

— i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse

— eller i mindst 2 år efter udstedelsen af den sidste markedsføringstilladelse i EU, hvis der ikke er andre ansøgninger om markedsføringstilladelse under behandling eller forberedelse i EU

— eller mindst 2 år efter den formelle afbrydelse af den kliniske udvikling af det lægemiddel, der undersøges.

Patientjournaler opbevares i overensstemmelse med den gældende lovgivning og i den maksimumsperiode, der tillades af hospitalet, institutionen eller den private praksis.

Dokumenterne kan imidlertid opbevares i en længere periode, hvis det kræves i lovgivningen, eller efter aftale med sponsoren. Det er sponsorens ansvar at underrette hospitalet, institutionen eller praksissen om, hvornår disse dokumenter ikke længere behøver at blive opbevaret.

Sponsoren eller andre ejere af dataene skal opbevare al anden dokumentation vedrørende forsøget, så længe lægemidlet er tilladt. Denne dokumentation indbefatter: forsøgsprotokollen, herunder begrundelsen for forsøgets gennemførelse, målsætninger, statistisk udformning og metodologi, inklusive de vilkår, hvorunder forsøget er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det undersøgte lægemiddel og det anvendte referencelægemiddel og/eller placebo, standardprocedurer, alle skriftlige bemærkninger til protokollen og procedurerne, investigatorbrochuren, Case Report Forms for de enkelte forsøgspersoner, slutrapport og eventuelle certifikater for tilsyn (audit). Sponsoren eller efterfølgende ejere skal opbevare slutrapporten i fem år, efter at lægemidlet ikke længere er tilladt.

Ud over de forsøg, der er gennemført inden for EU, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden sørge for arkivering af dokumentation i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF og de detaljerede gennemførelsesretningslinjer.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de relevante myndigheder anmoder herom.

d) Oplysningerne om hvert klinisk forsøg skal være så detaljerede, at der kan foretages en objektiv bedømmelse:

   — forsøgsprotokollen, herunder begrundelsen for forsøgets gennemførelse, målsætninger, statistisk udformning og metodologi, inklusive de vilkår, hvorunder forsøget er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det undersøgte lægemiddel

   — eventuelle certifikater for tilsyn (audit)

   — fortegnelse over investigatorerne; hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, uddannelse og klinisk ansvarsområde samt anføre, hvor forsøget blev udført, og samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder Case Report Forms for de enkelte forsøgspersoner

   — slutrapport underskrevet af investigator og for multicenterforsøg af alle investigatorer eller den koordinerende (hoved)investigator.

e) De oplysninger vedrørende kliniske forsøg, der er anført ovenfor, fremsendes til de kompetente myndigheder. Ansøgeren kan imidlertid efter aftale med de kompetente myndigheder udelade en del af disse oplysninger. Efter anmodning skal den komplette dokumentation dog kunne fremlægges straks.

   Investigator skal i sine konklusioner vedrørende forsøgsmaterialet udtale sig om lægemidlets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerance, dets virkning og alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af behandlingen samt eventuelt særlige forsigtighedsforanstaltninger ved anvendelsen samt kliniske symptomer på overdosering. I forbindelse med rapportering af resultaterne fra multicenterforsøg skal hovedinvestigator i sine konklusioner fremsætte en udtalelse om det undersøgte lægemiddels sikkerhed og virkning på alle centrenes vegne.

f) De kliniske observationer skal sammenfattes for hvert enkelt forsøg med angivelse af:

   1) antal behandlede forsøgspersoner fordelt efter køn

   2) udvælgelse og aldersfordeling i de undersøgte patientgrupper og sammenlignende forsøg

   3) antal patienter, der er udgået før forsøgenes afslutning, samt årsagerne hertil

   4) hvorvidt kontrolgruppen i kontrollerede forsøg på ovennævnte vilkår

      — ikke har modtaget behandling

      — har fået placebo

— har fået et andet lægemiddel med kendt virkning

— har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler

5) hyppigheden af konstaterede bivirkninger

6) nærmere angivelse af, hvilke patienter der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, gravide eller menstruerende kvinder eller patienter, hvis fysiologiske eller patologiske tilstand i særlig grad må tages i betragtning

7) parametre eller vurderingskriterier vedrørende virkningen og resultaterne udtrykt ved hjælp af disse parametre

8) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og de variable faktorer nødvendiggør en sådan.

g) Desuden skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende:

1) eventuelle tegn på tilvænning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænning

2) enhver interaktion, der er konstateret i forbindelse med samtidig indgift af andre lægemidler

3) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra forsøgene

4) dødsfald, som er indtruffet under forsøget eller inden for follow-up-perioden.

h) Oplysninger om en ny kombination af virksomme stoffer skal være af samme art som dem, der kræves for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere kombinationens sikkerhed og virkning.

i) Hvis data helt eller delvist udelades, skal dette begrundes. Hvis der optræder uventede resultater under forsøgene, skal yderligere prækliniske toksikologiske og farmakologiske forsøg udføres og gennemgås.

j) Hvis lægemidlet er bestemt til langtidsanvendelse, skal der gives oplysninger om eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen indgift samt om selve fastsættelsen af langtidsdoseringen.

5.2.1. *Rapporter om biofarmaceutiske undersøgelser*

Der skal forelægges rapporter om biotilgængelighedsundersøgelser, sammenlignende biotilgængelighed, bioækvivalens, in vitro- og in vivo-korrelation samt bioanalyse- og analysemetoder.

Derudover skal der om fornødent foretages en vurdering af biotilgængeligheden for at bestemme bioækvivalensen for lægemidler som omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a).

5.2.2. *Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*

I dette bilag forstås ved humant biomateriale proteiner, celler, væv og beslægtet materiale fra humane kilder, der anvendes in vitro eller ex vivo til bedømmelse af lægemiddelstoffers farmakokinetiske egenskaber.

Der skal i den forbindelse forelægges rapporter om undersøgelse af plasmaproteinbinding, hepatisk metabolisme og interaktion for det virksomme stof samt undersøgelser, hvor der er anvendt andet humant biomateriale.

5.2.3. *Rapporter om farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

a) Følgende farmakokinetiske egenskaber skal beskrives:

— absorption (hastighed og omfang)

— fordeling

— metabolisme

— udskillelse.

Klinisk signifikante forhold, herunder de kinetiske datas betydning for doseringen, skal beskrives, især for patienter i risikogrupper, og forskelle mellem mennesket og de dyrearter, der er anvendt i de prækliniske undersøgelser, skal beskrives.

Ud over farmakokinetiske undersøgelser af standardtypen, hvor der anvendes flere stikprøver, kan der også med populationsrelaterede farmakokinetiske analyser baseret på få stikprøver under kliniske undersøgelser behandles spørgsmål vedrørende indre og ydre faktorers bidrag til variabiliteten i forholdet mellem dosis og farmakokinetisk reaktion. Der skal forelægges rapporter om undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner og hos patienter, rapporter om farmakokinetiske undersøgelser til vurdering af virkningen af interne og eksterne faktorer og rapporter om undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysninger om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Farmakokinetiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.4. *Rapporter om farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

a) Den farmakodynamiske virkning i relation til virkningen skal påvises, herunder:

— dosis-respons-sammenhængen og dennes tidsforløb

— begrundelse for dosering og indgiftsforhold

— om muligt virkningsmekanismen.

Farmakodynamiske virkninger, der ikke er relateret til effekten, skal beskrives.

Påvisning af farmakodynamiske virkninger hos mennesker berettiger ikke i sig selv at drage konklusioner vedrørende en potentiel terapeutisk virkning.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysninger om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Farmakodynamiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.5. *Rapporter om undersøgelser af virkning og sikkerhed*

5.2.5.1. Rapporter om kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

Normalt skal kliniske forsøg så vidt muligt udføres som »kontrollerede kliniske forsøg«, så vidt muligt randomiserede, og alt efter det enkelte tilfælde over for placebo og over for et lægemiddel af dokumenteret terapeutisk værdi; enhver anden metode skal begrundes. Behandlingen af kontrolgruppen kan variere og vil også afhænge af etiske hensyn og det terapeutiske område; det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne virkningen af et nyt lægemiddel med virkningen af et lægemiddel, der allerede anvendes, og hvis terapeutiske værdi er dokumenteret, end med virkningen af placebo.

1) Så vidt muligt, og særlig ved forsøg, hvor virkningen af lægemidlet ikke kan måles objektivt, skal der dog træffes foranstaltninger til at undgå bias, herunder randomiseringsmetoder og blindteknik.

2) Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der skal anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (herunder beregninger af forsøgets statistiske værdi), hvilket signifikansniveau der skal anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. De foranstaltninger, der træffes for at undgå bias, særlig randomiseringsmetoder, skal dokumenteres. Inddragelse af et stort antal forsøgspersoner i et forsøg må ikke betragtes som en tilstrækkelig erstatning for et velkontrolleret forsøg.

Sikkerhedsdataene skal gennemgås under hensyntagen til de retningslinjer, Kommissionen har offentliggjort, idet der skal tages særlig hensyn til faktorer, der medfører ændringer i dosis eller behov for samtidig medicinering, alvorlige bivirkninger, faktorer, der resulterer i tilbagetrækning, og dødsfald. Patienter eller patientgrupper med forøget risiko skal identificeres, og der skal tages særlig hensyn til potentielt sårbare patienter, hvis antal kan være begrænset, f.eks. børn, gravide, svagelige ældre, personer med udprægede abnormaliteter med hensyn til metabolisme eller udskillelse osv. Sikkerhedsvurderingens betydning for den mulige anvendelse af lægemidlet skal beskrives.

5.2.5.2. Rapporter om ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser, rapporter om analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser

Disse rapporter skal forelægges.

5.2.6. *Rapporter om erfaringer efter markedsføring*

Hvis lægemidlet allerede er godkendt i tredjelande, skal der gives oplysninger om konstaterede bivirkninger ved det pågældende lægemiddel og lægemidler indeholdende samme virksomme stof(fer), om muligt i relation til anvendelseshyppigheden.

5.2.7. *Forsøgsjournaler og patientlister*

Når Case Report Forms og patientlister indgives i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet, skal de foreligge i samme rækkefølge som rapporterne om de kliniske undersøgelser og være indekseret efter undersøgelse.

DEL II

SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE OG KRAV I FORBINDELSE HERMED

Nogle lægemidler har karakteristika, der er af en sådan art, at det er nødvendigt at tilpasse de krav, der stilles til dossieret til ansøgninger om markedsføringstilladelse, jf. dette bilags del I. Ansøgere skal fremlægge dossieret i hensigtsmæssig, tilpasset form for at tage hensyn til de sådanne særlige forhold.

1. ALMINDELIG ANERKENDT ANVENDELSE PÅ DET MEDICINSKE OMRÅDE

Hvad angår lægemidler, hvor det virksomme stof/de virksomme stoffer finder »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område«, jf. artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), og er effektivt/effektive og tilstrækkelig sikkert/sikre, gælder nedenstående særlige regler.

Ansøgeren skal fremlægge modul 1, 2 og 3 som beskrevet i dette bilags del I.

Med hensyn til modul 4 og 5 skal en udførlig videnskabelig bibliografi omfatte ikke-kliniske og kliniske kendetegn.

Der gælder følgende særlige regler vedrørende påvisning af almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område:

a) De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« for et lægemiddels bestanddele, er:

   — den periode, hvori et stof er blevet anvendt

   — kvantitative aspekter ved brugen af stoffet

   — graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og

   — kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

   Det kan derfor være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers »almindelig anerkendte anvendelse«. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som lægemiddel i EU.

b) Den dokumentation, som ansøgeren forelægger, skal dække alle aspekter af vurderingen af sikkerhed og/eller virkning og skal omfatte eller referere til en gennemgang af den relevante litteratur, hvor der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende gjorte erfaringer i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, positiv såvel som negativ, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« er det særlig nødvendigt at påpege, at »bibliografiske referencer« til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføring, epidemiologiske undersøgelser osv.), og ikke blot data vedrørende forsøg og afprøvninger, kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.

c) Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerheds- og/eller virkningsniveau, selv om nogle undersøgelser mangler.

d) De ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskelligt fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, hvorvidt det lægemiddel, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.

e) Erfaringer efter markedsføring med andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette aspekt.

2. LÆGEMIDLER, DER I DET VÆSENTLIGE SVARER TIL ALLEREDE GODKENDTE LÆGEMIDLER

a) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. i) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel), skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, forudsat at ansøgeren har fået tilladelse fra indehaveren af den oprindelige markedsføringstilladelse til at krydshenvise til indholdet af dennes modul 4 og 5.

b) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, dvs. generika), skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, samt data, der viser biotilgængelighed og bioækvivalens med det originale lægemiddel, forudsat at sidstnævnte ikke er et biologisk lægemiddel (jf. del II, punkt 4: Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler).

Hvad angår disse lægemidler skal der i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer især lægges vægt på følgende:

— Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.

— Et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og, hvis det er relevant, de nedbrydningsprodukter, der opstår under opbevaring), og som foreslås anvendt i det lægemiddel, der skal markedsføres, samt en vurdering af disse urenheder.

— En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i overensstemmelse med retningslinjerne for biotilgængeligheds- og bioækvivalensundersøgelser.

— En ajourføring af den relevante litteratur, der er offentliggjort om stoffet og den nuværende anvendelse. Artikler i »peer review«-tidsskrifter kan eventuelt kommenteres med henblik herpå.

— Enhver påstand i produktresuméet, som ikke kendes fra eller kan udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, behandles i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.

— Ansøgeren skal som relevant forelægge yderligere data som dokumentation for sikkerheds- og virkningsækvivalensen hvad angår diverse salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof, hvis ansøgeren påstår, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel.

3. SUPPLERENDE DATA, DER KRÆVES I SÆRLIGE SITUATIONER

Når det virksomme stof i et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, indeholder samme terapeutiske andel som det oprindeligt godkendte lægemiddel, men i forbindelse med et andet salt/esterkompleks/derivat, skal det godtgøres, at der ikke er sket nogen ændring i andelens farmakokinetik, farmakodynamik og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds-/virkningsprofilen. Er dette ikke tilfældet, anses denne forbindelse for at være et nyt virksomt stof.

Er et lægemiddel bestemt til et andet terapeutisk formål, præsenteres det i en anden lægemiddelform, eller skal det indgives på en anden måde, i andre doser eller med en anden dosering, skal der dog fremlægges resultater af relevante toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske forsøg.

4. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER, DER SVARER TIL ALLEREDE GODKENDTE LÆGEMIDLER

Det kan forekomme, at bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), ikke er tilstrækkelige i forbindelse med biologiske lægemidler. Hvis de oplysninger, der kræves for lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler (generika), ikke gør det muligt at påvise, at to biologiske lægemidler svarer til hinanden, skal der fremlægges yderligere data, navnlig den toksikologiske og kliniske profil.

Når et biologisk lægemiddel som defineret i dette bilags del I, punkt 3.2, for hvilket der henvises til et originalt lægemiddel, som der er tildelt markedsføringstilladelse for i EU, fremlægges af en uafhængig ansøger med henblik på en markedsføringstilladelse efter udløbet af databeskyttelsesperioden, skal følgende fremgangsmåde anvendes.

— De oplysninger, der skal gives, må ikke begrænses til modul 1, 2 og 3 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data), men skal suppleres med data om bioækvivalens og biotilgængelighed. Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre ikke-kliniske og egnede kliniske data) der skal fremlægges.

— Da der findes mange forskellige biologiske lægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt lægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i modul 4 og 5.

Det fremgår af retningslinjerne som offentliggjort af agenturet, hvilke generelle principper der skal anvendes, under hensyntagen til det pågældende biologiske lægemiddels kendetegn. Såfremt det oprindeligt godkendte lægemiddel har mere end én indikation, skal virkningen af og sikkerheden ved det lægemiddel, der påstås at svare til det oprindeligt godkendte lægemiddel, godtgøres eller om nødvendigt påvises særskilt for hver af de påståede indikationer.

5. FASTE KOMBINATIONER AF LÆGEMIDLER

Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra b), skal vedrøre nye lægemidler fremstillet af mindst to virksomme stoffer, som ikke tidligere er blevet godkendt som en fast kombination af lægemidler.

I forbindelse med disse ansøgninger skal der fremlægges et fuldstændigt dossier (modul 1-5) for den faste kombination af lægemidler. Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsvurderingen vedrørende fremmede agenser.

6. DOKUMENTATION FOR ANSØGNINGER UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Når ansøgeren i henhold til artikel 22 kan påvise, at vedkommende ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, fordi:

— de for det pågældende lægemiddel angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændig dokumentation, eller

— videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

— det ville stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger,

kan markedsføringstilladelsen gøres betinget af opfyldelse af visse særlige betingelser.

Disse forbehold kan omfatte følgende:

— Ansøgeren skal gennemføre et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici.

— Det pågældende lægemiddel må kun udleveres på recept og må i visse tilfælde kun indgives under strengt lægeligt tilsyn, evt. på et hospital, og hvis der er tale om et radioaktivt middel, må det kun indgives af en dertil bemyndiget person.

— Indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

7. KOMBINEREDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Ved kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse forstås ansøgninger om markedsføringstilladelser, hvor modul 4 og/eller 5 består af en kombination af rapporter om begrænsede ikke-kliniske og/eller kliniske undersøgelser, udført af ansøgeren, samt af bibliografiske referencer. Alle andre moduler er i overensstemmelse med den struktur, der er beskrevet i dette bilags del I. Den kompetente myndighed afgør ved en konkret bedømmelse, om det format, der foreslås af ansøgeren, kan accepteres.

DEL III

SÆRLIGE LÆGEMIDLER

I denne del fastsættes de særlige krav alt efter arten af bestemte lægemidler.

1. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

1.1. **Lægemidler fremstillet på basis af plasma**

For lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3, kan de krav til ansøgningen, der er nævnt i »Oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer«, for så vidt angår udgangsmaterialer fremstillet på basis af blod/plasma erstattes af en Plasma Master File, der er certificeret i overensstemmelse med denne del.

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

— Ved en Plasma Master File forstås en selvstændig dokumentation, som er adskilt fra dossieret til markedsføringstilladelsen, og som indeholder alle relevante detaljerede oplysninger om de særlige kendetegn ved det komplette plasma fra mennesker, der anvendes som udgangsmateriale og/eller råvare til fremstilling af sub-/mellemfraktioner, bestanddele af hjælpestoffer og virksomme stoffer, som udgør en del af lægemidlerne eller det medicinske udstyr som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/70/EF af 16. november 2000 om ændring af direktiv 93/42/EF for så vidt angår medicinsk udstyr, som indeholder stabile produkter af humant blod eller plasma ([12]).

— Ethvert center eller institut, hvor fraktioneringen/forarbejdningen af plasma fra mennesker finder sted, skal udarbejde og ajourføre det sæt detaljerede relevante oplysninger, der er omhandlet i Plasma Master File'en.

— Plasma Master File'en indgives til agenturet eller den kompetente myndighed af den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Er den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller indehaveren af markedsføringstilladelsen en anden end indehaveren af Plasma Master File'en, skal Plasma Master File'en stilles til rådighed for ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, således at denne kan fremlægge den for den kompetente myndighed. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har under alle omstændigheder ansvaret for lægemidlet.

— Den kompetente myndighed, der behandler ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal afvente, at agenturet udsteder certifikatet, før den træffer afgørelse om ansøgningen.

— Ethvert dossier i forbindelse med en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der indeholder bestanddele fremstillet på basis af plasma fra mennesker, skal henvise til den Plasma Master File, der vedrører det plasma, der er anvendt som udgangsmateriale/råvare.

b) Indhold

I overensstemmelse med artikel 109, ændret ved direktiv 2002/98/EF, der vedrører kravene til donorer og kontrol med donationer, skal Plasma Master File'en indeholde oplysninger om det plasma, der anvendes som udgangsmateriale/råvare, herunder især:

1) Plasmaets oprindelse

   i) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor indsamlingen af blod/plasma finder sted, herunder inspektion og godkendelse, og epidemiologiske data om infektioner, der kan overføres med blod.

   ii) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor donationer og plasmapooler analyseres, herunder inspektions- og godkendelsesstatus.

   iii) Kriterierne for udvælgelse/eksklusion af blod- eller plasmadonorer.

   iv) Det system, der er indført for at kunne spore hver enkelt donation fra indsamlingsstedet for blod/plasma til det færdige lægemiddel og omvendt.

([12]) EFT L 313 af 13.12.2000, s. 22.

2) Plasmaets kvalitet og sikkerhed

i) Overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopés monografier.

ii) Analyse af blod-/plasmadonationer og -pooler med henblik på påvisning af infektiøse agenser, herunder oplysninger om analysemetoder og, hvad angår plasmapooler, valideringsdata om de analyser, der er anvendt.

iii) Tekniske kendetegn for poser til indsamling af blod og plasma, herunder oplysninger om de antikoaguleringsopløsninger, der er anvendt.

iv) Opbevarings- og transportbetingelser for plasma.

v) Procedure for eventuelle lageropgørelser og/eller karantæneperioder.

vi) Karakterisering af plasmapoolen.

3) Det system, der er indført mellem på den ene side den, der fremstiller lægemidler på basis af plasma, og/eller den, der fraktionerer/forarbejder plasma, og på den anden side de centre eller institutter, der indsamler og analyserer blod/plasma, til fastlæggelse af vilkårene for deres samarbejde og aftalte specifikationer.

Plasma Master File'en skal desuden indeholde en liste over de lægemidler, som Plasma Master File'en gælder for, uanset om der er meddelt markedsføringstilladelse for lægemidlerne, eller man er i færd med at give en sådan tilladelse, herunder lægemidler som omhandlet i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug.

c) Evaluering og certificering

— For lægemidler, der endnu ikke er godkendt, skal ansøgeren om markedsføringstilladelse indgive et fuldstændigt dossier til en kompetent myndighed og vedlægge en særskilt Plasma Master File, hvis en sådan ikke allerede findes.

— Plasma Master File'en evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet. En positiv evaluering resulterer i et certifikat om, at Plasma Master File'en er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Det udstedte certifikat gælder i hele EU.

— Plasma Master File'en skal opdateres og gencertificeres hvert år.

— Senere ændringer i vilkårene i Plasma Master File'en skal ske i overensstemmelse med vurderingsproceduren i Kommissionens forordning (EF) nr. 542/95 ([13]) om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur ([14]). Betingelserne for vurdering af disse ændringer er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003.

— Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Plasma Master File'en for det eller de pågældende lægemidler.

— Uanset bestemmelserne i andet led i dette punkt (evaluering og certificering) skal den videnskabelige og tekniske evaluering af en Plasma Master File i tilfælde, hvor denne kun vedrører lægemidler fremstillet på basis af blod/plasma, for hvilke markedsføringstilladelsen er begrænset til en enkelt medlemsstat, udføres af den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.

([13]) EFT L 55 af 11.3.1995, s. 15.
([14]) EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1.

1.2. **Vacciner**

For vacciner til human brug gælder følgende krav, som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3 om »virksomt stof/virksomme stoffer«, når der tages udgangspunkt i brugen af Vaccine Antigen Master File-systemet.

Dossieret til en ansøgning om markedsføringstilladelse for en anden vaccine end influenzavaccine til mennesker skal indeholde en Vaccine Antigen Master File for hvert vaccineantigen, der er et virksomt stof i vaccinen.

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

— Ved en Vaccine Antigen Master File forstås en selvstændig del af dossieret til ansøgningen om en markedsføringstilladelse for en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger af biologisk, farmaceutisk og kemisk art om hvert af de virksomme stoffer, der er en bestanddel af det pågældende lægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger om eller indehaver af en markedsføringstilladelse.

— En vaccine kan indeholde en eller flere bestemte vaccineantigener. Der er lige så mange virksomme stoffer som vaccineantigener i en vaccine.

— En kombineret vaccine indeholder mindst to bestemte vaccineantigener til forebyggelse af en eller flere infektionssygdomme.

— En monovalent vaccine er en vaccine, der indeholder et vaccineantigen til forebyggelse af en enkelt infektionssygdom.

b) Indhold

Vaccine Antigen Master File'en skal indeholde følgende oplysninger, taget fra den relevante del (virksomt stof) af modul 3 om »kvalitetsdata« som beskrevet i dette bilags del I:

Virksomt stof

1. Generelle oplysninger, herunder overensstemmelse med de(n) relevante monografi(er) i Den Europæiske Farmakopé.

2. Oplysninger om fremstillingen af det virksomme stof: Herunder hører oplysninger om fremstillingsprocessen, oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer, særlige foranstaltninger vedrørende sikkerhedsvurdering af TSE og fremmede agenser samt faciliteter og udstyr.

3. Karakterisering af det virksomme stof

4. Kvalitetskontrol af det virksomme stof

5. Referencestandard og -materialer

6. Beholder til det virksomme stof og lukkemekanisme

7. Det virksomme stofs stabilitet.

c) Evaluering og certificering

— For nye vacciner, som indeholder et nyt vaccineantigen, skal ansøgeren til en kompetent myndighed indsende et fuldstændigt dossier til ansøgningen om en markedsføringstilladelse, herunder alle de Vaccine Antigen Master File'er, der svarer til hvert enkelt vaccineantigen, som er en bestanddel af den nye vaccine, hvis der ikke allerede findes en Master File for det enkelte vaccineantigen. Agenturet foretager en videnskabelig og teknisk evaluering af hver Vaccine Antigen Master File. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt Vaccine Antigen Master File er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet gælder i hele EU.

— Bestemmelserne i første led finder også anvendelse på enhver vaccine, der består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om en eller flere af disse vaccineantigener er en bestanddel af vacciner, der allerede er godkendt i EU.

— Ændringer i indholdet af en Vaccine Antigen Master File for en vaccine, der er godkendt i EU, skal evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet i overensstemmelse med den procedure, der er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at Vaccine Antigen Master File'en er i overensstemmelse med EU-lovgivningen. Det udstedte certifikat gælder i hele EU.

— Uanset bestemmelserne i dette punkts første, andet og tredje led (evaluering og certificering) gælder det, at hvis en Vaccine Antigen Master File kun vedrører en vaccine, der er omfattet af en markedsføringstilladelse, som ikke er blevet udstedt/ikke vil blive udstedt efter en EU-procedure, og den godkendte vaccine indeholder vaccineantigener, der ikke er blevet evalueret efter en EU-procedure, skal den videnskabelige og tekniske evaluering af den pågældende Vaccine Antigen Master File og senere ændringer heraf udføres af den nationale kompetente myndighed, der har udstedt markedsføringstilladelsen.

— Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Vaccine Antigen Master File'en for det eller de pågældende lægemidler.

2. RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER OG PRÆKURSORER

2.1. **Radioaktive lægemidler**

Med henblik på dette kapitel skal ansøgninger i henhold til artikel 6, stk. 2, og artikel 9 indeholde et fuldstændigt dossier, herunder følgende specifikke detaljerede oplysninger:

Modul 3

a) For så vidt angår et radioaktivt kit, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses det virksomme stof for at være den del af formuleringen, som er beregnet til at bære eller binde radionukleidet. I beskrivelsen af fremstillingsmetoden for radioaktive kit skal indgå nærmere oplysninger om fremstillingen af kittet og om den anbefalede færdigbehandling med henblik på fremstillingen af det radioaktive lægemiddel. De nødvendige specifikationer for radionukleidet skal, hvor det er relevant, angives i overensstemmelse med den generelle monografi eller de specifikke monografier i Den Europæiske Farmakopé. Desuden skal enhver forbindelse, der er væsentlig for den radioaktive mærkning, angives. Strukturen af den forbindelse, der er mærket radioaktivt, skal også beskrives.

For radionukleider skal de nukleare reaktioner, der indgår, drøftes.

I en generator anses både moder- og datterradionukleider for at være virksomme stoffer.

b) Radionukleidets art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet skal angives nærmere.

c) Udgangsmaterialer omfatter også bestrålingsmaterialer.

d) Kemisk/radiokemisk renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen skal angives.

e) Radionukleidisk renhed, radiokemisk renhed og den specifikke aktivitet skal angives.

f) For generatorer skal der forelægges nærmere oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionukleider. For generatoreluater skal der fremlægges test for moderradionukleider og for andre bestanddele af generatorsystemet.

g) Kravet om angivelse af indholdet af virksomme stoffer i masse af virksomme dele gælder kun for radioaktive kit. For radionukleider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato — og om nødvendigt klokkeslæt — med angivelse af tidszonen. Strålingstype skal angives.

h) For kit skal specifikationerne for det færdige lægemiddel omfatte afprøvning af produkternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske og radionukleidiske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres og analyseres (assays).

i) Der skal gives oplysninger om stabilitet for radionukleid-generatorer, radionukleid-kit og radioaktive produkter. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal stabiliteten under brug dokumenteres.

Modul 4

Det erkendes, at toksicitet kan have forbindelse med strålingsdosis. Ved den diagnostiske anvendelse er dette en følge af brugen af det radioaktive lægemiddel; ved den terapeutiske anvendelse er det den tilstræbte virkning. Vurderingen af radioaktive lægemidlers sikkerhed og virkning skal derfor omfatte både krav til lægemidler og krav vedrørende strålingsdosimetri. Organers/vævs udsættelse for stråling skal dokumenteres. Skøn over den absorberede strålingsdosis skal beregnes efter et nærmere angivet, internationalt anerkendt system ved hjælp af en særlig administrationsvej.

Modul 5

Resultaterne af kliniske forsøg skal forelægges som relevant; i modsat fald skal de kliniske oversigter indeholde en begrundelse.

2.2. **Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning**

I det særlige tilfælde, hvor en radioaktiv prækursor alene skal anvendes til radioaktiv mærkning, er hovedformålet at give oplysninger om eventuelle følger af en dårlig radioaktiv mærkningseffekt eller in vivo-adskillelse af det radioaktivt mærkede konjugat, dvs. spørgsmål vedrørende effekten i patienten af frie radionukleider. Det er også nødvendigt at give relevante oplysninger om erhvervsrisici, dvs. om hospitalspersonales og miljøets udsættelse for radioaktiv stråling.

Der skal i givet fald navnlig gives følgende oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder anvendelse på registrering af radioaktive prækursorer som defineret ovenfor (litra a)-i)).

Modul 4

Med hensyn til toksicitet ved enkelt og gentagen indgift skal resultaterne af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF og 88/320/EØF, angives, medmindre det godtgøres, hvorfor disse resultater ikke angives.

Mutagenitetsundersøgelser af radionukleidet anses ikke for at være nyttige i dette særlige tilfælde.

Der skal gives oplysninger om det relevante »kolde« nukleids kemiske toksicitet og egenskaber.

Modul 5

Kliniske oplysninger, der er fremkommet ved kliniske undersøgelser af den pågældende prækursor, anses ikke for relevante hvad angår radioaktive prækursorer, der alene skal anvendes til radioaktiv mærkning.

Der skal imidlertid gives oplysninger om den kliniske anvendelighed af radioaktive prækursorer, når de er forbundet med relevante bæremolekyler.

3. HOMØOPATISKE LÆGEMIDLER

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af modul 3 og 4 på homøopatiske lægemidler som defineret i artikel 1, nr. 5).

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder, med nedenstående ændringer, anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 15 som led i en forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 16, stk. 1.

a) Terminologi

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i Den Europæiske Farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. Hvis det er relevant, angives det eller de traditionelle navne, der benyttes i den enkelte medlemsstat.

b) Kontrol af udgangsmaterialer

Oplysninger og dokumenter vedrørende udgangsmaterialerne — dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel — som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin af fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel. Om muligt gennemføres der et assay, hvis der er toksiske bestanddele til stede, og hvis kvaliteten af den endelige fortynding, som skal inkorporeres, ikke kan kontrolleres på grund af den høje fortyndingsgrad. Alle trin i fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialerne til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte fortyndingstrin foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé.

c) Kontrolforsøg med det færdige lægemiddel

De generelle kvalitetskrav gælder for færdige homøopatiske lægemidler, og enhver undtagelse skal behørigt begrundes af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og assay af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at det ikke er muligt at identificere og/eller foretage assay på alle de toksikologisk relevante bestanddele, f.eks. på grund af deres fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

d) Stabilitetsforsøg

Det færdige lægemiddels stabilitet skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/triturationer, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en assay heraf, kan der anføres stabilitetsdata for lægemiddelformen.

Modul 4

Bestemmelserne i modul 4 finder med følgende specifikationer anvendelse på forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1.

Mangler der oplysninger, skal dette begrundes; f.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om nogle undersøgelser mangler.

4. PLANTELÆGEMIDLER

I forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse for plantelægemidler skal der vedlægges et fuldstændigt dossier med følgende detaljerede oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3, herunder overensstemmelse med en monografi/monografier i Den Europæiske Farmakopé, finder anvendelse på godkendelse af plantelægemidler. Den videnskabelige viden på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, tages i betragtning.

Der tages hensyn til følgende særlige aspekter vedrørende plantelægemidler:

1) Droger og drogetilberedninger

I dette bilag anvendes »droger og drogetilberedninger« i samme betydning som »herbal drugs and herbal drug preparations« i Den Europæiske Farmakopé.

Hvad angår nomenklaturen for droger angives: plantens binominale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogen, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Hvad angår nomenklaturen for drogetilberedninger angives: plantens binomiale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogetilberedningen, forholdet mellem drogen og drogetilberedningen, ekstraktionsopløsningsmiddel/-opløsningsmidler, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Som dokumentation for afsnittet om drogens/drogernes henholdsvis drogetilberedningens/-tilberedningernes struktur angives: den fysiske form, en beskrivelse af bestanddelene, herunder kendt terapeutisk virkemåde eller markører (molekylformel, relativ molekylvægt, strukturformel, herunder relativ og absolut stereokemi, molekylformel og relativ molekylvægt) samt andre bestanddele.

Afsnittet om fremstilleren af drogen dokumenteres som relevant ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde, hvert påtænkt sted eller facilitet, der er involveret i produktionen/indsamlingen og afprøvningen af drogen.

Afsnittet om fremstilleren af drogetilberedningen dokumenteres som relevant ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde, hvert påtænkt fremstillingssted eller facilitet, der er involveret i fremstillingen og afprøvningen af drogetilberedningen.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogen gives der fyldestgørende oplysninger om planteproduktionen og planteindsamlingen, herunder lægemiddelplantens geografiske oprindelse, dens dyrkning, høst, tørring og opbevaringsbetingelser.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogetilberedningen gives der fyldestgørende oplysninger om fremstillingsprocessen for drogetilberedningen, herunder en beskrivelse af forarbejdningen, opløsningsmidler og reagenser, rensningsstadier og standardisering.

Hvad angår udviklingen af fremstillingsprocessen gives der en kort beskrivelse af udviklingen af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, idet den foreslåede administrationsvej og anvendelse tages i betragtning. Resultaterne af en sammenligning af drogens/drogernes eller drogetilberedningens/-tilberedningernes fytokemiske sammensætning som anført i de bibliografiske data og drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, der findes som virksomt stof/virksomme stoffer i det plantelægemiddel, der ansøges om markedsføringstilladelse for, behandles som relevant.

Hvad angår beskrivelsen af drogens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om den botaniske, makroskopiske, mikroskopiske, fytokemiske karakterisering og som fornødent om biologisk aktivitet.

Hvad angår beskrivelsen af drogetilberedningens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om den fytokemiske og fysisk-kemiske karakterisering og som fornødent om biologisk aktivitet.

Specifikationerne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne anføres.

De analyseprocedurer, der er anvendt til kontrol af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, anføres.

Hvad angår valideringen af analyseprocedurerne gives der oplysninger om analysevalideringen, herunder forsøgsdata for de analyseprocedurer, der er anvendt til kontrol af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvad angår batchanalyser gives en beskrivelse af batcherne og af resultaterne af batchanalyserne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, herunder for stoffer optaget i en farmakopé.

Der gives en begrundelse for drogens/drogernes eller drogetilberedningens/-tilberedningernes specifikationer.

Der gives oplysninger om de referencestandarder eller referencematerialer, der er benyttet ved afprøvningen af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvis drogen eller drogetilberedningen er omfattet af en monografi, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet.

2) Plantelægemidler

Hvad angår udviklingen af formuleringen gives der en kort beskrivelse af plantelægemidlets udvikling, idet der tages hensyn til den foreslåede administrationsvej og anvendelse. Resultaterne af en sammenligning af den fytokemiske sammensætning af de anvendte produkter som anført i de bibliografiske data og det plantelægemiddel, der søges om markedsføringstilladelse for, anføres som relevant.

5. LÆGEMIDLER TIL SJÆLDNE SYGDOMME

— Hvad angår lægemidler til sjældne sygdomme som defineret i forordning (EF) nr. 141/2000 kan de generelle bestemmelser i del II, punkt 6 (særlige omstændigheder), anvendes. Ansøgeren skal i de ikke-kliniske og kliniske resuméer anføre grundene til, at det ikke er muligt at fremlægge fuldstændige oplysninger, og skal godtgøre forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel til sjældne sygdomme.

— Når den, der ansøger om en markedsføringstilladelse for et lægemiddel til sjældne sygdomme, påberåber sig artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), og dette bilags del II, punkt 1 (almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område), kan systematisk og dokumenteret anvendelse af det pågældende stof undtagelsesvis gøre det ud for anvendelse af stoffet i overensstemmelse med dette direktivs artikel 5.

DEL IV

LÆGEMIDLER TIL AVANCERET TERAPI

1. INDLEDNING

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til avanceret terapi, jf. artikel 2, stk. 1, litra a), i forordning (EF) nr. 1394/2007, skal opfylde de krav til formatet (modul 1, 2, 3, 4 og 5), der er beskrevet i dette bilags del I.

De tekniske krav i modul 3, 4 og 5 for så vidt angår biologiske lægemidler, jf. dette bilags del I, skal opfyldes. De særlige krav til lægemidler til avanceret terapi i afsnit 3, 4 og 5 i denne del forklarer, hvordan kravene i del I finder anvendelse på lægemidler til avanceret terapi. Der er endvidere, som relevant og under hensyntagen til de særlige karakteristika ved lægemidler til avanceret terapi, fastsat supplerende krav.

På grund af deres særlige karakter kan der for lægemidler til avanceret terapi anvendes en risikobaseret metode til at bestemme omfanget af de kvalitetsdata, ikke-kliniske data og kliniske data, der skal medtages i ansøgningen om markedsføringstilladelse, i overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning som omhandlet i punkt 4) i »Indledning og generelle principper«.

Risikoanalysen kan dække hele udviklingsprocessen. Følgende risikofaktorer kan tages i betragtning: cellernes oprindelse (autologe, allogene, xenogene), deres evne til at proliferere og/eller differentiere og til at fremkalde et immunrespons, cellemanipulationsniveauet, cellers kombination med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, karakteren af lægemidlerne til genterapi, omfanget af den evne, som virus og mikroorganismer, der anvendes in vivo, har til replikation, graden af nukleinsyresekvensers eller geners integration i genomet, langtidsfunktionaliteten, risikoen for onkogenicitet og administrationsmåde eller anvendelsesmåde.

Der kan ved risikoanalysen også tages hensyn til relevante tilgængelige ikke-kliniske og kliniske data eller erfaringer med andre, relaterede lægemidler til avanceret terapi.

Enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet i modul 2 i dossieret til ansøgningen. Den ovenfor beskrevne risikoanalyse skal, når den anvendes, også medtages og beskrives i modul 2. I så fald skal den anvendte metodologi, arten af de identificerede risici og den risikobaserede fremgangsmådes betydning for udviklings- og evalueringsprogrammet diskuteres, og alle afvigelser fra kravene i dette bilag som følge af risikoanalysen skal beskrives.

2. DEFINITIONER

Ud over definitionerne i forordning (EF) nr. 1394/2007 gælder også definitionerne i punkt 2.1. og 2.2 ved anvendelsen af dette bilag.

2.1. **Lægemiddel til genterapi**

Ved lægemiddel til genterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

a) Det indeholder et virksomt stof, der indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en gensekvens.

b) Dets terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som det indeholder, eller til produktet af denne sekvens' genetiske ekspression.

Lægemidler til genterapi omfatter ikke vacciner mod infektionssygdomme.

2.2. **Lægemiddel til somatisk celleterapi**

Ved lægemiddel til somatisk celleterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

a) Det indeholder eller består af celler eller væv, som har været genstand for væsentlig manipulation, således at de biologiske kendetegn, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske brug, er blevet ændret, eller af celler eller væv, som ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlig(e) funktion(er) i recipienten og donoren.

b) Det præsenteres som et egnet middel til — eller anvendes i eller gives til mennesker med henblik på — behandling, forebyggelse eller diagnosticering af sygdomme, ved at dets celler eller væv udøver en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning.

Med henblik på litra a) anses navnlig manipulationerne i bilag I til forordning (EF) nr. 1394/2007 ikke for at være væsentlige manipulationer.

3. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 3

3.1. **Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi**

Der skal forelægges en beskrivelse af det sporbarhedssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen agter at etablere og opretholde for at sikre, at det enkelte lægemiddel og udgangsmaterialerne og råvarerne hertil, herunder alle stoffer, der kommer i kontakt med de væv eller celler, det måtte indeholde, kan spores fra kilden og til udleveringen til det hospital, den institution eller den private praksis, hvor lægemidlet anvendes, og i de mellemliggende led, dvs. fremstilling, emballering, opbevaring og transport.

Sporbarhedssystemet skal supplere og være kompatibelt med kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF ([15]) hvad angår humane celler og væv, bortset fra blodceller, og direktiv 2002/98/EF hvad angår humane blodceller.

3.2. **Særlige krav til lægemidler til genterapi**

3.2.1. *Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne*

3.2.1.1. Lægemiddel til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus

Det færdige lægemiddel skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

Det virksomme stof skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus.

([15]) EUT L 102 af 7.4.2004, s. 48.

3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, som indeholder genetisk modificerede celler

Det færdige lægemiddel skal bestå af genetisk modificerede celler, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

Det virksomme stof skal bestå af celler, der er genetisk modificeret af et af de produkter, der er beskrevet i punkt 3.2.1.1 ovenfor.

3.2.1.3. Er der tale om lægemidler, der består af virus eller virale vektorer, er udgangsmaterialerne de bestanddele, som den virale vektor er fremstillet af, dvs. den virale vektors master seed eller de plasmider, der anvendes til at transfektere pakkecellerne, og pakkecellelinjens mastercellebank.

3.2.1.4. Er der tale om lægemidler, der består af plasmider, ikke-virale vektorer og en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer, bortset fra virus eller virale vektorer, er udgangsmaterialerne de bestanddele, der anvendes til at generere den producerende celle, dvs. plasmidet, værtsbakterien og de rekombinante mikrobielle cellers mastercellebank.

3.2.1.5. Er der tale om genetisk modificerede celler, er udgangsmaterialerne de bestanddele, der anvendes til at fremstille de genetisk modificerede celler, dvs. udgangsmaterialerne til fremstilling af vektoren, vektoren og de humane eller animalske celler. Principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse fra og med det banksystem, der anvendes til at fremstille vektoren.

3.2.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i punkt 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder også følgende krav:

a) Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af humane eller animalske celler, og i givet fald efterfølgende dyrkning og præservering af de genetisk modificerede celler, under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.

b) For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller et virus, skal der gives data om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets cellecyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.

c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i de relevante afsnit i dossieret, og navnlig kontaminering med replikationskompetente virus, hvis vektoren er replikationsinkompetent.

d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.

e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes.

For genetisk modificerede celler gælder — ud over de særlige krav til lægemidler til genterapi — også kvalitetskravene for lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv (jf. punkt 3.3).

3.3. **Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv**

3.3.1. *Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne*

Det færdige lægemiddel består af det virksomme stof, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse, og som for så vidt angår kombinerede lægemidler til avanceret terapi er indeholdt i den endelige kombination.

Det virksomme stof består af de manipulerede celler og/eller væv.

Andre stoffer (f.eks. matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, biomaterialer, biomolekyler og/eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de er en integreret del af, betragtes som udgangsmaterialer, selv om de ikke er af biologisk oprindelse.

Materialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof (f.eks. dyrkningsmedier og vækstfaktorer), og som ikke er beregnet til at udgøre en del af det virksomme stof, betragtes som råmaterialer.

3.3.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i punkt 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder også følgende krav:

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

a) Der skal gives sammenfattende oplysninger om donation, udtagning og testning af humane væv og celler, der anvendes som udgangsmaterialer, jf. direktiv 2004/23/EF. Anvendelse af celler eller væv, som ikke er sunde (f.eks. cancervæv), som udgangsmaterialer skal begrundes.

b) Hvis allogene cellepopulationer pooles, skal poolingstrategierne og foranstaltningerne til sikring af sporbarheden beskrives.

c) Den potentielle variabilitet, der indføres via de humane eller animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assays samt fastlæggelse af specifikationer og stabilitet.

d) For xenogene cellebaserede lægemidler skal der gives oplysninger om dyrenes herkomst (f.eks. geografisk oprindelse, dyrehold og alder), specifikke acceptkriterier, forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene, undersøgelse af dyrene for infektiøse agenser, herunder vertikalt overførte mikroorganismer og virus, og dokumentation for dyrefaciliteternes egnethed.

e) For cellebaserede lægemidler afledt af genetisk modificerede dyr skal de særlige egenskaber ved cellerne, der vedrører den genetiske modificering, beskrives. Der skal forelægges en detaljeret beskrivelse af udviklingsmetoden for og karakteriseringen af det transgene dyr.

f) For genetisk modificering af celler gælder de tekniske krav i punkt 3.2.

g) Testprogrammet for eventuelle andre stoffer (matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, udstyr, biomaterialer, biomolekyler eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de udgør en integreret del af, skal beskrives og begrundes.

h) For matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer og udstyr, der falder ind under definitionen af medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr, skal der gives de i punkt 3.4 krævede oplysninger til vurdering af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi.

3.3.2.2. Fremstillingsproces

a) Fremstillingsprocessen skal valideres for at sikre batchernes ensartethed og ensartethed i fremstillingsprocessen, cellernes funktionelle integritet under fremstilling og transport og indtil deres anvendelse eller administration samt et korrekt differentieringsniveau.

b) Hvis celler dyrkes direkte inden i eller på en matrice, matrice-støttemateriale (scaffold) eller udstyr, skal der gives oplysninger om valideringen af celledyrkningsprocessen med hensyn til cellevækst, funktion og kombinationens integritet.

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

a) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede mikrobielle agenser og cellulære kontaminanter), levedygtighed, styrke, karyologi, tumorigenicitet og egnethed til den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.

b) Der skal gives kvalitative og om muligt kvantitative oplysninger om produkt- og procesbetingede urenheder samt om alle materialer, der kan danne nedbrydningsprodukter under produktionen. Det skal begrundes, i hvilket omfang urenheder bestemmes.

c) Hvis visse frigivelsestest ikke kan udføres på det virksomme stof eller på det færdige lægemiddel, men kun på mellemprodukter og/eller som test i forbindelse med fremstillingen, skal dette begrundes.

d) Hvis biologisk aktive molekyler (f.eks. vækstfaktorer og cytokiner) er til stede som bestanddele af det cellebaserede lægemiddel, skal deres indvirkning og interaktion med andre bestanddele af det virksomme stof karakteriseres.

e) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler. Om nødvendigt skal ikke-kliniske undersøgelser supplere den fysisk-kemiske karakterisering.

3.3.2.4. Hjælpestoffer

For et eller flere hjælpestoffer, der anvendes i celle- eller vævsbaserede lægemidler (f.eks. transportmediebestanddele), gælder de krav til nye hjælpestoffer, som er fastsat i dette bilags del I, medmindre der findes data om interaktioner mellem cellerne eller vævene og hjælpestofferne.

3.3.2.5. Udviklingsstudier

Beskrivelsen af udviklingsprogrammet skal omfatte valg af materialer og processer. Navnlig skal cellepopulationens integritet i den færdige formulering diskuteres.

3.3.2.6. Referencematerialer

En referencestandard, som er relevant og specifik for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel, skal dokumenteres og karakteriseres.

3.4. **Særlige krav til lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr**

3.4.1. *Lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007*

Der skal gives en beskrivelse af lægemidlets fysiske kendetegn og egenskaber og en beskrivelse af metoden til fremstilling af lægemidlet.

Interaktion og kompatibilitet mellem gener, celler og/eller væv og de strukturelle bestanddele skal beskrives.

3.4.2. *Kombinerede lægemidler til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007*

For celle- eller vævsdelen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi gælder de særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, jf. punkt 3.3, og er der tale om genetisk modificerede celler, gælder de særlige krav til lægemidler til genterapi, jf. punkt 3.2.

Det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kan udgøre en integreret del af det virksomme stof. Hvis det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kombineres med cellerne på tidspunktet for fremstilling, anvendelse eller administration af det færdige lægemiddel, anses det for at være en integreret del af det færdige lægemiddel.

Der skal gives de oplysninger om det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr (som udgør en integreret del af det virksomme stor eller af det færdige lægemiddel), der er relevante for vurderingen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi. Oplysningerne skal omfatte:

a) oplysninger om valg og den påtænkte funktion af det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr og påvisning af, at udstyret er kompatibelt med andre af produktets bestanddele

b) dokumentation for, at den medicinske udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag I til Rådets direktiv 93/42/EØF ([16]), eller at den aktive implantable udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag 1 til Rådets direktiv 90/385/EØF ([17])

c) hvis relevant, dokumentation for, at det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr opfylder kravene vedrørende BSE/TSE i Kommissionens direktiv 2003/32/EF ([18])

d) hvor sådanne foreligger, resultaterne af enhver vurdering af den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable medicinske udstyrsdel, der er foretaget af et bemyndiget organ i henhold til direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF.

Det bemyndigede organ, der har foretaget den i litra d) omhandlede vurdering, skal efter anmodning fra den kompetente myndighed, der vurderer ansøgningen, stille alle oplysninger til rådighed, der vedrører resultaterne af vurderingen i henhold til direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF. Dette kan omfatte oplysninger og dokumenter, der er indeholdt i den pågældende ansøgning om overensstemmelsesvurdering, hvis det er nødvendigt for vurderingen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi som helhed.

4. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 4

4.1. **Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi**

Kravene i modul 4 i dette bilags del I vedrørende farmakologiske og toksikologiske undersøgelser af lægemidler er ikke altid hensigtsmæssige på grund af de unikke og forskellige strukturelle og biologiske egenskaber ved lægemidler til avanceret terapi. I de tekniske krav i punkt 4.1, 4.2 og 4.3 nedenfor forklares det, hvordan kravene i dette bilags del I finder anvendelse på lægemidler til avanceret terapi. Der er, som relevant og under hensyntagen til de særlige karakteristika ved lægemidler til avanceret terapi, fastsat supplerende krav.

Begrundelsen for den ikke-kliniske udvikling og de kriterier, der er lagt til grund for udvælgelsen af de relevante arter og modeller (in vitro og in vivo), skal diskuteres og begrundes i den ikke-kliniske oversigt. Den eller de udvalgte dyremodeller kan omfatte immunkompromitterede dyr, knockout-dyr, humaniserede dyr eller transgene dyr. Det skal overvejes at anvende homologe modeller (f.eks. museceller analyseret i mus) eller modeller, der efterligner sygdomme, navnlig i forbindelse med immunogenicitets- og immunotoksicitetsundersøgelser.

Ud over de oplysninger, der kræves i henhold til del I, skal der gives oplysninger om sikkerhed, egnethed og biokompatibilitet for alle strukturelle bestanddele (f.eks. matricer, matrice-støttematerialer (scaffolds) og udstyr) og eventuelle andre stoffer (f.eks. cellulære produkter, biomolekyler, biomaterialer og kemiske stoffer), som findes i det færdige lægemiddel. Der skal tages hensyn til deres fysiske, mekaniske, kemiske og biologiske egenskaber.

4.2. **Særlige krav til lægemidler til genterapi**

For at kunne fastsætte omfanget og typen af ikke-kliniske undersøgelser, der er nødvendige til bestemmelse af et passende omfang af ikke-kliniske sikkerhedsdata, skal der tages hensyn til designet og typen af lægemidlet til genterapi.

4.2.1. *Farmakologi*

a) Der skal forelægges in vitro- og in vivo-undersøgelser af virkninger i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse (dvs. farmakodynamiske »proof of concept«-undersøgelser) under anvendelse af modeller og relevante dyrearter med henblik på at vise, at nukleinsyresekvensen når det tiltænkte mål (målorgan eller -celler) og har den påtænkte funktion (ekspressionsniveau og funktionel aktivitet). Varigheden af nukleinsyresekvensfunktionen og det foreslåede doseringsregime i de kliniske undersøgelser skal oplyses.

b) Målselektivitet: Hvis lægemidlet til genterapi har til formål at have en selektiv eller målbegrænset funktionalitet, skal der forelægges undersøgelser, der bekræfter specificitet og varighed af funktionalitet og aktivitet i målceller- og væv.

([16]) EFT L 169 af 12.7.1993, s. 1.
([17]) EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17.
([18]) EUT L 105 af 26.4.2003, s. 18.

4.2.2. *Farmakokinetik*

a) Biodistributionsundersøgelser skal omfatte undersøgelser af persistens, clearance og mobilisering. Biodistributionsundersøgelser skal desuden omfatte risikoen for kønscelleoverførsel.

b) Der skal sammen med miljørisikovurderingen forelægges undersøgelser af ekskretion og risiko for overførsel til tredjemand, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

4.2.3. *Toksikologi*

a) Toksiciteten af det færdige lægemiddel til genterapi skal vurderes. Afhængigt af lægemiddeltypen skal det endvidere overvejes at udføre individuel testning af det virksomme stof og hjælpestoffer, og in vivo-effekten af produkter, som er relateret til den eksprimerede nukleinsyresekvens, og som ikke er tiltænkt en fysiologisk funktion, skal evalueres.

b) Undersøgelser for toksicitet ved enkeltdosis kan kombineres med farmakologiske og farmakokinetiske sikkerhedsundersøgelser, f.eks. for at undersøge persistens.

c) Undersøgelser for toksicitet ved gentagen indgift skal forelægges ved multipel dosering hos mennesker. Administrationsmåde og -skema skal nøje afspejle den planlagte kliniske dosering. I tilfælde, hvor en enkeltdosis kan resultere i, at nukleinsyresekvensens funktionalitet hos mennesker forlænges, skal det overvejes at gennemføre gentagne undersøgelser for toksicitet. Undersøgelserne kan være af længere varighed end standardundersøgelser for toksicitet afhængigt af persistensen af lægemidlet til genterapi og de forventede potentielle risici. Varigheden skal begrundes.

d) Der skal undersøges for genotoksicitet. Dog skal standardundersøgelser for genotoksicitet kun gennemføres, hvis de er nødvendige for at teste en specifik urenhed eller en bestanddel i leveringssystemet.

e) Der skal undersøges for karcinogenicitet. Standardlivstidsundersøgelser for karcinogenicitet hos gnavere er ikke nødvendige. Afhængigt af lægemiddeltypen skal de tumorfremkaldende egenskaber dog evalueres i relevante in vivo-/in vitro-modeller.

f) Reproduktions- og udviklingstoksicitet: Der skal gennemføres undersøgelser af virkninger på fertilitet og den generelle forplantningsfunktion. Der skal forelægges embryoføtale og perinatale toksicitetsundersøgelser og undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

g) *Supplerende toksicitetsundersøgelser*

— Integrationsundersøgelser: Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for alle lægemidler til genterapi, medmindre der foreligger en videnskabelig begrundelse for manglende undersøgelser, f.eks. fordi nukleinsyresekvenserne ikke trænger ind i cellekernen. Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for lægemidler til genterapi, der ikke forventes at være i stand til integration, hvis biodistributionsdata viser en risiko for kønscelleoverførsel.

— Immunogenicitet og immunotoksicitet: Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

4.3. **Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv**

4.3.1. *Farmakologi*

a) De primære farmakologiske undersøgelser skal være tilstrækkelige til at påvise proof of concept. De cellebaserede lægemidlers interaktion med det omgivende væv skal undersøges.

b) Den mængde af lægemidlet, der kræves for at opnå den ønskede virkning/den effektive dosis, og — afhængigt af lægemiddeltypen — doseringshyppigheden skal bestemmes.

c) Der skal tages hensyn til sekundære farmakologiske undersøgelser ved evalueringen af potentielle fysiologiske virkninger, der ikke er relateret til den ønskede terapeutiske virkning ved lægemidlet til somatisk celleterapi, ved lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv eller ved andre stoffer, da der ud over de(n) berørte protein(er) også kan udskilles biologisk aktive molekyler, eller de(n) berørte protein(er) kan indvirke på uønskede steder.

4.3.2. *Farmakokinetik*

a) Konventionelle farmakokinetiske undersøgelser med det formål at undersøge absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse er ikke nødvendige. Parametre som f.eks. levedygtighed, levetid, fordeling, vækst, differentiering og migration skal dog undersøges, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

b) For lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, der producerer systemisk aktive biomolekyler, skal disse molekylers fordeling, varighed og ekspressionsniveau undersøges.

4.3.3. *Toksikologi*

a) Det færdige lægemiddels toksicitet skal vurderes. Der skal tages hensyn til individuelle afprøvninger af de(t) virksomme stof(fer), hjælpestoffer, andre stoffer og eventuelle procesrelaterede urenheder.

b) Observationstiden kan være længere end ved standardundersøgelser for toksicitet, og lægemidlets forventede levetid skal tages i betragtning sammen med dets farmakodynamiske og farmakokinetiske profil. Varigheden skal begrundes.

c) Bortset fra undersøgelser af lægemidlets tumorfremkaldende egenskaber er konventionelle karcinogenicitets- og genotoksicitetsundersøgelser ikke nødvendige.

d) Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

e) Hvis der er tale om cellebaserede lægemidler, der indeholder dyreceller, skal de dermed forbundne specifikke sikkerhedsmæssige udfordringer, f.eks. overførsel af xenogene patogener til mennesker, adresseres.

5. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 5

5.1. **Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi**

5.1.1. De særlige krav i dette afsnit af del IV supplerer kravene i modul 5 i dette bilags del I.

5.1.2. Hvis den kliniske anvendelse af et lægemiddel til avanceret terapi kræver specifik ledsagende terapi og involverer kirurgiske indgreb, skal den terapeutiske procedure som helhed undersøges og beskrives. Der skal gives oplysninger om standardisering og optimering af disse procedurer i forbindelse med den kliniske udvikling.

Hvis medicinsk udstyr, der bruges i forbindelse med kirurgiske procedurer til anvendelse, implantering eller administration af lægemidler til avanceret terapi, kan indvirke på virkningen af eller sikkerheden ved lægemidlet til avanceret terapi, skal der gives oplysninger om dette udstyr.

Hvis anvendelsen, implanteringen, administrationen eller de opfølgende aktiviteter kræver specifik ekspertise, skal denne defineres. Om nødvendigt skal sundhedspersoners uddannelsesplan vedrørende anvendelses-, implanterings- eller administrationsprocedurer for disse lægemidler forelægges.

5.1.3. Grundet karakteren af lægemidler til avanceret terapi kan fremstillingsprocessen for disse ændre sig i forbindelse med den kliniske udvikling, og supplerende undersøgelser til påvisning af sammenligneligheden kan derfor være nødvendige.

5.1.4. I forbindelse med den kliniske udvikling skal den risiko, der er forbundet med potentielle infektiøse agenser eller anvendelse af materiale fra dyr, og de foranstaltninger, der er truffet for at reducere risikoen, gennemgås.

5.1.5. Valg af dosis og tidsskema for anvendelse skal fastsættes ved hjælp af dosisbestemmende undersøgelser.

5.1.6. Virkningen af de foreslåede indikationer skal understøttes af relevante resultater fra kliniske undersøgelser med klinisk relevante endepunkter for den påtænkte anvendelse. Under visse kliniske omstændigheder kan dokumentation for virkningen på lang sigt være nødvendig. Der skal forelægges en strategi for evaluering af virkningen på lang sigt.

5.1.7. Risikostyringsplanen skal omfatte en langsigtet opfølgningsstrategi vedrørende sikkerhed og virkning.

5.1.8. For kombinerede lægemidler til avanceret terapi skal undersøgelserne af sikkerhed og virkning udformes for og gennemføres med det kombinerede lægemiddel som helhed.

5.2. **Særlige krav til lægemidler til genterapi**

5.2.1. *Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker*

Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte følgende aspekter:

a) ekskretionsundersøgelser til bestemmelse af udskillelse af lægemidler til genterapi

b) biodistributionsundersøgelser

c) farmakokinetiske undersøgelser af lægemidlet og genekspressionsdelene (f.eks. eksprimerede proteiner eller genomiske signaturer).

5.2.2. *Farmadynamiske undersøgelser hos mennesker*

Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte ekspression og funktion af nukleinsyresekvensen efter administration af lægemidlet til genterapi.

5.2.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

a) replikationskompetente vektorers opståen

b) nye stammers opståen

c) reassortering af eksisterende genomsekvenser

d) neoplastisk proliferation som følge af insertionel mutagenicitet.

5.3. **Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi**

5.3.1. *Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmekanismen er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler*

For lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmekanismen er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler, skal den farmakokinetiske profil (navnlig fordeling, varighed og ekspressionsniveau) for disse molekyler undersøges, hvis det er muligt.

5.3.2. *Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi*

Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi skal undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.

5.3.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

a) distribution og engraftment efter administration

b) ektopisk engraftment

c) onkogenisk transformation og celle-/vævslinjens pålidelighed.

5.4. **Særlige krav til lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv**

5.4.1. *Farmakokinetiske undersøgelser*

Hvis konventionelle farmakokinetiske undersøgelser ikke er relevante for lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, skal biodistribution, persistens og nedbrydning af bestanddelene af lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.

5.4.2. *Farmakodynamiske undersøgelser*

Farmakodynamiske undersøgelser skal udformes og skræddersyes til de særlige egenskaber ved lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Der skal forelægge bevis for »proof of concept« og for, at lægemidlets kinetik kan tilvejebringe den påtænkte regenerering, reparation eller erstatning. Der skal tages hensyn til passende farmakodynamiske markører, der har forbindelse til den eller de påtænkte funktioner og til strukturen.

5.4.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Punkt 5.3.3 finder anvendelse.

Bilag III

KRAV TIL SAGKYNDIGE PERSONERS KVALIFIKATIONER

1. Den sagkyndige person skal have en universitetsgrad inden for en eller flere af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, lægevidenskab, veterinærvidenskab, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi eller biologi.

2. Den sagkyndige person skal have mindst to års praktisk fuldtidserfaring fra en eller flere virksomheder, der har fremstillingstilladelse, og skal have opnået tilstrækkelig viden om fremstilling, afprøvning, forsyningskæder, god fremstillingspraksis og kvalitetssystemer for lægemidler samt lovgivningsmæssige processer og indholdet af dossierer med henblik på at sikre lægemidlers kvalitet.

3. Den sagkyndige person skal være i besiddelse af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for et fuldført universitetsstudium — eller et studium, som af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — omfattende mindst fire års teoretisk og praktisk undervisning inden for en af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, lægevidenskab, veterinærvidenskab, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi eller biologi.

   Dog kan minimumsvarigheden af universitetsstudiet være på tre og et halvt år, hvis det efterfølges af en teoretisk og praktisk uddannelse, afsluttet med en eksamen på universitetsniveau, af en varighed på mindst et år og omfattende en praktikanttid på mindst seks måneder i et apotek, der er åbent for offentligheden.

   Hvis der i en medlemsstat på samme tid findes to universitetsuddannelser eller to studier, som af den pågældende stat anerkendes som svarende til hinanden, hvoraf den ene strækker sig over fire år og den anden over tre år, anses eksamensbeviset, certifikatet eller andet kvalifikationsbevis for den treårige universitetsuddannelse — eller den uddannelse, der anerkendes som svarende hertil — for at opfylde det i andet afsnit omhandlede krav om varighed, for så vidt eksamensbeviserne, certifikaterne eller andre kvalifikationsbeviser for de to studier af den pågældende medlemsstat anerkendes som havende samme værdi.

   Studiet omfatter teoretisk og praktisk undervisning, der som minimum omfatter følgende grundfag:

   a) eksperimentalfysik

   b) almen og uorganisk kemi

   c) organisk kemi

   d) analytisk kemi

   e) farmaceutisk kemi, herunder lægemiddelanalyse

   f) almindelig og anvendt biokemi (medicinsk)

   g) fysiologi

   h) mikrobiologi

   i) farmakologi

   j) farmaceutisk teknologi

   k) toksikologi

   l) farmakognosi (studiet af sammensætningen og virkningerne af de virksomme stoffer i naturlige produkter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse).

   Undervisningen i disse fag skal gives på en sådan måde, at den pågældende bliver i stand til at opfylde de i artikel 153 nærmere angivne forpligtelser.

   I det omfang visse eksamensbeviser, certifikater eller andre kvalifikationsbeviser som omhandlet i dette stykke ikke opfylder de i dette stykke nævnte kriterier, sikrer medlemsstatens kompetente myndigheder, at den pågældende aflægger bevis for fyldestgørende kundskaber i de pågældende fag.

4. Den sagkyndige person skal have mindst to års praktisk erfaring fra en eller flere virksomheder eller almennyttige enheder, der har tilladelse til at fremstille lægemidler, med kvalitativ analyse af lægemidler, kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige testning og kontrol til sikring af lægemidlernes kvalitet.

5. En person, der i en medlemsstat udøver den i artikel 152 omhandlede persons virksomhed på tidspunktet for iværksættelsen af Rådets andet direktiv 75/319/EØF ([1]) uden at opfylde bestemmelserne i nærværende bilag, er kvalificeret til fortsat at udøve denne virksomhed i Unionen.

6. Indehavere af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for et fuldført universitetsstudium — eller et studium, der af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — inden for en videnskabelig disciplin, som kvalificerer de pågældende til at udøve den i artikel 48 omhandlede persons virksomhed i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats lovgivning, kan — hvis de har påbegyndt deres uddannelse før den 21. maj 1975 — anses for kvalificeret til i denne medlemsstat at påtage sig den i artikel 152 omhandlede persons hverv, forudsat at de efter meddelelsen af dette direktiv i mindst to år før den 21. maj 1985 har beskæftiget sig med følgende aktiviteter i en eller flere virksomheder eller almennyttige enheder med fremstillingstilladelse: produktionstilsyn eller kvalitativ og kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige testning og kontrol til sikring af lægemidlernes kvalitet under den i artikel 152 omhandlede persons direkte ledelse.

([1]) Rådets andet direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13). Direktivet er ikke længere i kraft.

Bilag IV

ETIKETTERINGSOPLYSNINGER

Ethvert lægemiddel skal på den ydre emballage eller, såfremt en sådan ikke findes, på den indre emballage være forsynet med følgende oplysninger:

a) lægemidlets navn, også i brailleskrift, efterfulgt af styrke og lægemiddelform samt i givet fald angivelse af, hvorvidt det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne. Hvis lægemidlet indeholder op til tre virksomme stoffer, skal det internationale fællesnavn (INN) ***være angivet, medmindre det allerede udgør en del af lægemidlets navn,*** eller, såfremt et sådant ikke findes, fællesnavnet ~~være angivet~~ **[*Ændring* 332]**

b) sammensætningen, udtrykt gennem en kvalitativ og kvantitativ angivelse af de virksomme stoffer pr. doseringsenhed eller, alt efter indgivelsesformen, for et bestemt rumfang eller en bestemt vægt, ved brug af fællesnavnene

c) lægemiddelform og indhold udtrykt i vægt, rumfang eller antal doser

d) liste over hjælpestoffer med en anerkendt virkning, som er omfattet af den i henhold til artikel 68 offentliggjorte detaljerede vejledning

e) anvendelsesmåde og om nødvendigt administrationsvej. Der afsættes plads på emballagen til angivelse af den ordinerede dosering

f) en særlig advarsel om, at lægemidlet skal opbevares utilgængeligt for børn

g) enhver særlig advarsel, der måtte være nødvendig for det pågældende lægemiddel

ga) for antimikrobielle lægemidler en advarsel om, at uhensigtsmæssig brug og bortskaffelse af lægemidlet medvirker til antimikrobiel resistens **[*Ændring* 333]**

h) angivelse af udløbsdatoen i klart sprog (måned/år)

i) eventuelle særlige opbevaringsbetingelser

j) ~~eventuelle~~ særlige forsigtighedsforanstaltninger vedrørende bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra lægemidler, samt en henvisning til eksisterende egnede indsamlingssystemer **[*Ændring* 334]**

k) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, hvis det er relevant, navnet på den af indehaveren udpegede repræsentant

l) markedsføringstilladelsens nummer

m) fremstillerens batchnummer

n) for ikke-receptpligtige lægemidler angivelse af anvendelsesformål

o) for andre lægemidler end radioaktive lægemidler sikkerhedselementer som omhandlet i artikel 67, stk. 1, der gør det muligt for engrosforhandlere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden at:

   i) kontrollere lægemidlets ægthed og

   ii) identificere individuelle pakninger

      — samt en anordning, der gør det muligt at kontrollere, om den ydre emballage er blevet brudt.

Bilag V

INDHOLD AF PRODUKTRESUMÉET

Produktresuméet skal omfatte følgende oplysninger i denne rækkefølge:

1) lægemidlets navn efterfulgt af dets styrke og lægemiddelformen

2) den kvalitative og kvantitative sammensætning af de virksomme stoffer og hjælpestoffer, som skal være bekendt med henblik på forsvarlig brug af lægemidlet. De gængse fællesnavne eller kemiske betegnelser anvendes

3) lægemiddelform

4) kliniske oplysninger:

   a) terapeutiske indikationer

   b) dosering og anvendelsesmåde for voksne og i fornødent omfang for børn

   c) kontraindikationer

   d) særlige advarsler og særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen og, for så vidt angår immunologiske lægemidler, særlige forsigtighedsforanstaltninger, som skal iagttages af personer, der håndterer det immunologiske lægemiddel, og de personer, der giver det til patienter, sammen med de særlige forsigtighedsforanstaltninger, som patienten eventuelt skal iagttage

   e) interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

   f) anvendelse under graviditet og amning

   g) virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

   h) bivirkninger

   i) overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift)

5) farmakologiske egenskaber:

   a) farmakodynamiske egenskaber

   b) farmakokinetiske egenskaber

   c) ikke-kliniske data

6) farmaceutiske oplysninger:

   a) liste over hjælpestoffer

   b) væsentlige uforligeligheder

   c) holdbarhed, i givet fald efter lægemidlets rekonstitution, eller efter at den indre emballage er åbnet for første gang

   d) særlige opbevaringsbetingelser

   e) emballagens indhold og art

   f) ~~eventuelt~~ særlige forsigtighedsforanstaltninger vedrørende bortskaffelse af et ~~brugt~~ lægemiddel eller affald, der stammer fra dette lægemiddel~~.~~***, samt eventuelle udpegede indsamlingssystemer*** Hvis der er tale om antimikrobielle lægemidler, ud over forsigtighedsforanstaltningerne en advarsel om, at uhensigtsmæssig bortskaffelse af lægemidlet medvirker til antimikrobiel resistens **[*Ændring 335*]**

7) indehaveren af markedsføringstilladelsen

8) markedsføringstilladelsesnumre

9) dato for første markedsføringstilladelse/fornyelse af markedsføringstilladelsen

10) dato for ændring af teksten

11) for så vidt angår radioaktive lægemidler, fuldstændige oplysninger om den interne strålingsdosimetri

12) for så vidt angår radioaktive lægemidler, supplerende detaljeret vejledning i færdigtilberedning og kontrol med kvaliteten af produktet og i givet fald den længste opbevaringstid, hvorunder et mellemprodukt, som f.eks. et eluat eller et brugsklart radioaktivt lægemiddel, opfylder sine specifikationer.

For markedsføringstilladelser i henhold til artikel 9-12 og efterfølgende ændringer heraf er det ikke nødvendigt at indbefatte de dele af produktresuméet for referencelægemidler, der henviser til terapeutiske indikationer eller doseringsanvisninger, som stadig er omfattet af patentlovgivningen på det tidspunkt, hvor det generiske eller biosimilære lægemiddel markedsføres.

Bilag VI

INDLÆGSSEDLENS INDHOLD

Indlægssedlen skal indeholde følgende oplysninger i denne rækkefølge:

1) til identifikation af lægemidlet:

   a) lægemidlets navn, efterfulgt af styrke og lægemiddelform, samt i givet fald angivelse af, hvorvidt det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne. Fællesnavnet skal være angivet, hvis lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof, samt hvis dets navn er et særnavn

   b) farmakoterapeutisk kategori eller virkemåde, affattet letforståeligt for patienten

2) terapeutiske indikationer

***2a) et afsnit med central information, der afspejler resultaterne af høringerne af patientorganisationer for at sikre, at indlægssedlerne er letlæselige, klare og brugervenlige* [Ændring 336]**

3) en liste over de oplysninger, patienten skal have kendskab til før indtagelse af lægemidlet:

   a) kontraindikationer

   b) relevante forsigtighedsregler vedrørende brugen

   c) former for medicinsk interaktion og andre former for interaktion (f.eks. alkohol, tobak, fødevarer), som vil kunne påvirke lægemidlets virkning

   d) særlige advarsler

4) de nødvendige og sædvanlige anvisninger i korrekt anvendelse, navnlig vedrørende:

   a) dosering

   b) anvendelse og om nødvendigt administrationsvej ***og, hvis det er relevant, en beskrivelse af måle- eller indgiftsanordningen samt de relevante enkelte trin i forberedelsen og administrationen af lægemidlet* [Ændring 337]**

   c) anvendelseshyppighed, om nødvendigt med angivelse af, hvornår lægemidlet kan eller bør anvendes

      — samt som relevant alt efter lægemidlets art:

   d) behandlingens varighed, hvis den skal være begrænset

   e) forholdsregler i tilfælde af overdosering (f.eks. beskrivelse af symptomer og nødforanstaltninger)

   f) forholdsregler i tilfælde af overspringning af en eller flere doser

   g) om nødvendigt angivelse af risiko for abstinenssymptomer ved behandlingens ophør

   h) en udtrykkelig opfordring til at konsultere en læge eller apoteker for at få afklaret, hvorledes lægemidlet anvendes

5) en beskrivelse af bivirkninger, der kan optræde ved normal anvendelse af lægemidlet, samt af eventuelle nødvendige modforholdsregler

6) henvisning til følgende:

   a) den udløbsdato, der er angivet på etiketten, med en advarsel mod at anvende lægemidlet efter denne dato

   b) eventuelle særlige opbevaringsbetingelser

   c) om nødvendigt en advarsel vedrørende bestemte synlige tegn på forringelse

   d) den fulde kvalitative sammensætning (virksomme stoffer og hjælpestoffer), såvel som den kvantitative sammensætning af virksomme stoffer, angivet ved brug af fællesnavnene, for enhver form, som lægemidlet foreligger i

e) pakningsstørrelse og indhold i vægt, rumfang eller doseringsenhed, for enhver lægemiddelform

f) information om, hvor brochuren findes i formater, der er tilgængelige for personer med handicap

g) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, i givet fald, navnet på dennes repræsentanter i medlemsstaterne

h) fremstillerens navn og adresse

7) dato for seneste ændring af indlægssedlen

8) for antimikrobielle lægemidler en advarsel om, at uhensigtsmæssig brug og bortskaffelse af lægemidlet medvirker til antimikrobiel resistens.

Oplysningerne på listen i punkt 3) skal:

a) tage hensyn til de særlige forhold, der gør sig gældende for visse brugere (børn, gravide eller ammende kvinder, ældre, personer med en særlig patologi og personer med handicap)

b) i givet fald nævne mulige virkninger af behandlingen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

c) indeholde en liste over hjælpestoffer, som det er vigtigt at have kendskab til med henblik på sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, og som er omfattet af den i artikel 77 omhandlede detaljerede vejledning.

Indlægssedlen skal også indeholde oplysninger om betydningen af at overholde behandlingen og tilgængelig støtte med henblik på overholdelse i deres medlemsstat. **[Ændring 338]**

Bilag VII

OMRÅDER, SOM TILPASSEDE RAMMER ER RELEVANTE FOR, JF. ARTIKEL 28

Bakteriefagholdige lægemidler i tilfælde, hvor lægemidlets sammensætning varierer afhængigt af den specifikke kliniske kontekst.

Bilag VIII

SAMMENLIGNINGSTABEL

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 2, stk. 1		Artikel 1, stk. 1 og 2
Artikel 2, stk. 2		Artikel 1, stk. 4
Artikel 2, stk. 3		Artikel 1, stk. 3, og artikel 142, stk. 1, andet punktum
Artikel 3, stk. 1, 2 og 3		Artikel 1, stk. 5, litra a), b) og c)
Artikel 3, stk. 7		Artikel 2, stk. 1 og 2
Artikel 4, stk. 4		Artikel 1, stk. 10, litra a)
Artikel 110		Artikel 1, stk. 7
Artikel 4, stk. 3		Artikel 1, stk. 9
Artikel 4, stk. 5		Artikel 1, stk. 8
Artikel 5, stk. 1		Artikel 3, stk. 1
Artikel 5, stk. 2		Artikel 3, stk. 2
Artikel 5, stk. 3		Artikel 3, stk. 3
Artikel 5, stk. 4		Artikel 3, stk. 4
Artikel 6, stk. 1		Artikel 5
Artikel 6, stk. 2		Artikel 16, stk. 1
Artikel 7		Artikel 16, stk. 2
Artikel 6, stk. 1		Artikel 5, stk. 1
Artikel 8, stk. 3		Artikel 6, stk. 2, og bilag I
Artikel 8, stk. 3, andet og tredje afsnit		Artikel 6, stk. 3 og 4
	Artikel 7 og 8	Artikel 6, stk. 5
	Artikel 9	Artikel 6, stk. 6
Artikel 12		Artikel 7
Artikel 10, stk. 1, første afsnit		Artikel 9, stk. 1
Artikel 10, stk. 2, litra b), tredje punktum		Artikel 9, stk. 3, andet afsnit
Artikel 10, stk. 1, tredje afsnit		Artikel 9, stk. 3
Artikel 10, stk. 2, litra b), andet punktum		Artikel 9, stk. 4
Artikel 10, stk. 3		Artikel 10
Artikel 10, stk. 4		Artikel 11
Artikel 10a		Artikel 13
Artikel 10c		Artikel 14
Artikel 17, stk. 1, første afsnit		Artikel 30
Artikel 17, stk. 1, andet afsnit		Artikel 33, stk. 1 og 2, og artikel 35
Artikel 17, stk. 2		Artikel 33, stk. 3
Artikel 18		Artikel 33, stk. 4

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 19, stk. 1		Artikel 29, stk. 1, litra a), b) og c)
	Artikel 23, stk. 1	Artikel 48, stk. 1 og 2
	Artikel 23, stk. 2, første afsnit, indledningen samt litra a) og b)	Artikel 48, stk. 3
	Artikel 23, stk. 2, andet afsnit	Artikel 48, stk. 4
	Artikel 23, stk. 3, andet afsnit	Artikel 48, stk. 5
	Artikel 24	Artikel 48, stk. 6
	Artikel 28, stk. 1, andet afsnit	Artikel 49, stk. 1
	Artikel 28, stk. 2	Artikel 49, stk. 2
	Artikel 28, stk. 3, første punktum	Artikel 49, stk. 3
	Artikel 29, stk. 3	Artikel 49, stk. 4
Artikel 20, stk. 1		Artikel 8
Artikel 21		Artikel 43
Artikel 21a, stk. 1		Artikel 44, stk. 1, litra a)-f)
Artikel 21a, stk. 2		Artikel 44, stk. 2
Artikel 22		Artikel 45, stk. 1 og 2
Artikel 26, stk. 1		Artikel 47, stk. 1, litra a), b) og c)
Artikel 26, stk. 2 og 3		Artikel 47, stk. 2 og 3
Artikel 6, stk. 1a		Artikel 56, stk. 1
Artikel 23a, stk. 1		Artikel 56, stk. 2
Artikel 8, stk. 2		Artikel 56, stk. 6
Artikel 23a, stk. 3		Artikel 56, stk. 9
Artikel 25		Artikel 61
Artikel 70		Artikel 50
Artikel 71, stk. 1		Artikel 51, stk. 1, litra a)-d)
Artikel 71, stk. 2		Artikel 51, stk. 3
Artikel 71, stk. 3		Artikel 51, stk. 4
Artikel 71, stk. 4 og 5		Artikel 51, stk. 5 og 6
Artikel 72		Artikel 52
Artikel 73		Artikel 53
Artikel 74		Artikel 54
Artikel 74a		Artikel 55
Artikel 11, stk. 1, indledningen		Artikel 62, stk. 1
Artikel 11, stk. 2		Artikel 62, stk. 2
Artikel 11, stk. 4		Artikel 62, stk. 3
Artikel 58		Artikel 63, stk. 1
Artikel 63, stk. 2, første afsnit, første punktum		Artikel 63, stk. 2

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 58		Artikel 63, stk. 4
Artikel 59, stk. 1, første afsnit, indledningen		Artikel 64, stk. 1
Artikel 59, stk. 1, tredje afsnit		Artikel 64, stk. 2
Artikel 59, stk. 3		Artikel 64, stk. 3
Artikel 54, indledningen		Artikel 65, stk. 1
Artikel 54a		Artikel 67
Artikel 66		Artikel 68, stk. 1, 2 og 3
Artikel 67		Artikel 68, stk. 4
Artikel 56		Artikel 70
Artikel 56a		Artikel 71
Artikel 57		Artikel 72
Artikel 62		Artikel 73
Artikel 63, stk. 1, første og andet afsnit		Artikel 74, stk. 1 og 2
Artikel 63, stk. 2, første afsnit, andet punktum		Artikel 74, stk. 3
Artikel 63, stk. 3, andet punktum		Artikel 74, stk. 4
Artikel 63, stk. 3, første punktum		Artikel 75, indledningen samt litra a) og b)
Artikel 61		Artikel 76
Artikel 60		Artikel 78
Artikel 64		Artikel 79
Artikel 65		Artikel 77
Artikel 10, stk. 5		Artikel 81, stk. 2, litra d)
Artikel 10, stk. 6		Artikel 85
Artikel 27		Artikel 37
Artikel 28, stk. 1		Artikel 34, stk. 1 og 2, samt artikel 36, stk. 1 og 2
Artikel 28, stk. 2		Artikel 36, stk. 5 og 6
Artikel 28, stk. 3		Artikel 34, stk. 5
Artikel 28, stk. 4 og 5		Artikel 34, stk. 6 og 7, samt artikel 36, stk. 6 og 8
Artikel 29, stk. 1, 2 og 3		Artikel 38, stk. 1, 2 og 3
Artikel 29, stk. 4, første punktum		Artikel 38, stk. 4
Artikel 29, stk. 6		Artikel 38, stk. 5
Artikel 30, stk. 1		Artikel 39
Artikel 30, stk. 2		Artikel 40
Artikel 32, stk. 1, 2 og 3		Artikel 41, stk. 1, 2 og 3
Artikel 32, stk. 4, første afsnit, indledningen samt litra a) til d)		Artikel 41, stk. 4, første afsnit, indledningen samt litra a) til d)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 32, stk. 4, andet og tredje afsnit		Artikel 41, stk. 4, andet og tredje afsnit
Artikel 32, stk. 5		Artikel 41, stk. 5
Artikel 33		Artikel 42
Artikel 81, tredje afsnit		Artikel 56, stk. 3, andet afsnit
	Artikel 33	Artikel 59
	Artikel 35	Artikel 60
Artikel 34		Artikel 42
	Artikel 36, stk. 1	Artikel 86, stk. 1
	Artikel 36, stk. 2	Artikel 86, stk. 2
	Artikel 36, stk. 3	Artikel 86, stk. 3
	Artikel 36, stk. 5	Artikel 86, stk. 4
Artikel 22a, stk. 1, indledningen samt litra a) og b)		Artikel 87, stk. 1, første afsnit, indledningen samt litra a) og b)
Artikel 22a, stk. 2		Artikel 87, stk. 1, andet afsnit
Artikel 22a, stk. 2 og 3		Artikel 87, stk. 2 og 3
Artikel 22b		Artikel 88
Artikel 22c		Artikel 89
Artikel 23, stk. 1, 2 og 3		Artikel 90, stk. 1, 2 og 3
Artikel 23, stk. 4, første afsnit		Artikel 90, stk. 4, første punktum
Artikel 23, stk. 4, andet afsnit		Artikel 90, stk. 5
Artikel 23b, stk. 1		Artikel 92, stk. 2
Artikel 23b, stk. 2		Artikel 92, stk. 3, første og andet punktum
Artikel 23b, stk. 2a		Artikel 92, stk. 4, indledningen samt litra a) og b)
Artikel 35		Artikel 93
	Artikel 45, stk. 1	Artikel 94, stk. 1
	Artikel 46, stk. 3	Artikel 94, stk. 3
	Artikel 46, stk. 4	Artikel 94, stk. 4
	Artikel 46, stk. 5	Artikel 94, stk. 5
Artikel 31, stk. 1, første afsnit		Artikel 95, stk. 1, første afsnit, første punktum
		Artikel 95, stk. 1, første afsnit, andet punktum
Artikel 31, stk. 1, andet til femte afsnit		Artikel 95, stk. 1, andet til femte afsnit
Artikel 31, stk. 2, 3 og 4		Artikel 95, stk. 2, 3 og 4
Artikel 101		Artikel 96
Artikel 102, stk. 1, litra a) til e)		Artikel 97, stk. 1

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 102, stk. 2		Artikel 97, stk. 2
Artikel 103		Artikel 98
Artikel 104, stk. 1 og 2		Artikel 99, stk. 1, 2 og 3
Artikel 104, stk. 3, første afsnit		Artikel 99, stk. 4
Artikel 104, stk. 3, andet afsnit		Artikel 99, stk. 5
Artikel 104, stk. 4		Artikel 99, stk. 6
Artikel 104a		Artikel 100
Artikel 105		Artikel 101
Artikel 106		Artikel 102, stk. 1, indledningen samt litra a) til c) og litra e)
Artikel 107l		Artikel 103
Artikel 106a		Artikel 104
Artikel 107		Artikel 105, stk. 1 til 5
Artikel 107a, stk. 1, første afsnit, første punktum		Artikel 106, stk. 1, første afsnit, første punktum
Artikel 107a, stk. 1, første afsnit, andet punktum		Artikel 106, stk. 1, første afsnit, tredje punktum
Artikel 107a, stk. 1, andet afsnit		Artikel 106, stk. 1, andet afsnit
Artikel 107a, stk. 2 til 6		Artikel 106, stk. 2 til 6
Artikel 107b, stk. 1, første afsnit		Artikel 107, stk. 1, første afsnit
Artikel 107b, stk. 1, andet og tredje afsnit		Artikel 107, stk. 2
Artikel 107b, stk. 2 og 3		Artikel 107, stk. 3 og 4
Artikel 107c		Artikel 108
Artikel 107d		Artikel 109
Artikel 107e		Artikel 110
Artikel 107f		Artikel 111
Artikel 107g		Artikel 112
Artikel 107h		Artikel 113
Artikel 107i		Artikel 114
Artikel 107j		Artikel 115
Artikel 107k		Artikel 116
Artikel 107m		Artikel 117
Artikel 107n		Artikel 118
Artikel 107o		Artikel 119
Artikel 107p		Artikel 120
Artikel 107q		Artikel 121
Artikel 108		Artikel 122
Artikel 108a		Artikel 123
Artikel 108b		Artikel 124

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 13		Artikel 125
Artikel 14		Artikel 126
Artikel 15		Artikel 127
Artikel 39		Artikel 128
Artikel 68		Artikel 129
Artikel 69		Artikel 130
Artikel 100		Artikel 131
Artikel 124		Artikel 132
Artikel 16, stk. 1 og 2		Artikel 133
Artikel 16, stk. 3, samt artikel 53, 85 og 119		Artikel 133, stk. 3
Artikel 16a		Artikel 134
Artikel 16b		Artikel 135
Artikel 16c		Artikel 136
Artikel 16d		Artikel 137
Artikel 16e		Artikel 138
Artikel 16f		Artikel 139
Artikel 16g		Artikel 140
Artikel 16h, stk. 1		Artikel 141, stk. 1
Artikel 16h, stk. 2		Artikel 141, stk. 2, første og andet afsnit
Artikel 16h, stk. 2, femte afsnit		Artikel 141, stk. 2, tredje afsnit
Artikel 16h, stk. 3 og 4		Artikel 141, stk. 3 og 4
Artikel 40, stk. 1		Artikel 142, stk. 1
Artikel 40, stk. 2, første afsnit		Artikel 142, stk. 2
Artikel 40, stk. 2, andet afsnit		Artikel 142, stk. 3, indledningen og litra a)
Artikel 40, stk. 3		Artikel 142, stk. 4
Artikel 40, stk. 4		Artikel 142, stk. 5
Artikel 41, stk. 1		Artikel 143, stk. 1, indledningen samt litra a), b) og c)
Artikel 41, stk. 2		Artikel 143, stk. 2
Artikel 42		Artikel 144, stk. 1, første afsnit, samt artikel 144, stk. 2 og 3
Artikel 43		Artikel 144, stk. 1, andet afsnit
Artikel 44		Artikel 145
Artikel 45		Artikel 146
Artikel 46		Artikel 147, stk. 1 og 2
Artikel 47a		Artikel 149
Artikel 52b, stk. 1		Artikel 150, stk. 1
Artikel 118b		Artikel 150, stk. 2

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 52b, stk. 2		Artikel 150, stk. 3
Artikel 48, stk. 1 og 2		Artikel 151, stk. 1 og 2
Artikel 49, stk. 1		Artikel 152, stk. 1
Artikel 51		Artikel 153, stk. 1, 2 og 3
Artikel 52		Artikel 154
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 47, stk. 1 til 4		Artikel 160
Artikel 47, stk. 5		Artikel 161
Artikel 127		Artikel 155
Artikel 46a		Artikel 156
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 46b, stk. 1, 2 og 3		Artikel 158, stk. 1, 2 og 3
Artikel 46b, stk. 4		Artikel 158, stk. 4
Artikel 111b		Artikel 159
Artikel 76		Artikel 162
Artikel 77		Artikel 163
Artikel 78		Artikel 165, stk. 1, andet punktum
Artikel 79		Artikel 164
Artikel 80		Artikel 166, stk. 1 til 4
Artikel 81		Artikel 167
Artikel 82		Artikel 168
Artikel 83		Artikel 169
Artikel 85a		Artikel 170
Artikel 85b, stk. 1		Artikel 171, stk. 1
Artikel 85b, stk. 2, første og tredje afsnit		Artikel 171, stk. 2
Artikel 85b, stk. 3 og 4		Artikel 171, stk. 3 og 4
Artikel 85c, stk. 1 og 2		Artikel 172, stk. 1 og 2
Artikel 85c, stk. 6		Artikel 172, stk. 3
Artikel 85c, stk. 3		Artikel 173, stk. 1 og 2
Artikel 85c, stk. 4		Artikel 174, stk. 1
Artikel 85c, stk. 5		Artikel 174, stk. 2
Artikel 85d		Artikel 174, stk. 3
Artikel 86		Artikel 175
Artikel 87		Artikel 176, stk. 1, 2 og 3
Artikel 88		Artikel 177
Artikel 89		Artikel 178
Artikel 90		Artikel 179
Artikel 91		Artikel 180

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 92		Artikel 181
Artikel 93		Artikel 182
Artikel 94		Artikel 183
Artikel 95		Artikel 184
Artikel 96, stk. 1		Artikel 185, stk. 1
Artikel 96, stk. 2		Artikel 185, stk. 3
Artikel 97		Artikel 186
Artikel 98		Artikel 187
Artikel 111, stk. 1		Artikel 188, stk. 1, 2 og 6
Artikel 111, stk. 1a		Artikel 188, stk. 3, litra a)
Artikel 111, stk. 1b, første afsnit		Artikel 188, stk. 3, litra b)
Artikel 111, stk. 1b, andet afsnit, litra a) og b)		Artikel 188, stk. 5, litra b), d) og f)
Artikel 111, stk. 1c		Artikel 188, stk. 6
Artikel 111, stk. 1d		Artikel 188, stk. 5, litra g)
Artikel 111, stk. 1g		Artikel 188, stk. 7
Artikel 111, stk. 1h		Artikel 188, stk. 8
Artikel 111, stk. 3, første afsnit		Artikel 188, stk. 9
Artikel 111, stk. 3, andet afsnit		Artikel 188, stk. 10
Artikel 111, stk. 3, tredje afsnit		Artikel 188, stk. 11
Artikel 111, stk. 4		Artikel 188, stk. 12
Artikel 111, stk. 5, første afsnit		Artikel 188, stk. 13
Artikel 111, stk. 6		Artikel 188, stk. 15
Artikel 111, stk. 7		Artikel 188, stk. 16
Artikel 111, stk. 8		Artikel 188, stk. 17
Artikel 111a, stk. 1		Artikel 190, stk. 1
Artikel 111a, stk. 2		Artikel 190, stk. 2
Artikel 112		Artikel 191
Artikel 113		Artikel 192
Artikel 114		Artikel 193
Artikel 115		Artikel 194
Artikel 116, stk. 1		Artikel 195, stk. 1
Artikel 116, andet og tredje afsnit		Artikel 195, stk. 3 og 4
Artikel 118, stk. 1		Artikel 195, stk. 5
Artikel 117, stk. 1		Artikel 196, stk. 1, indledningen samt litra a) til e)
Artikel 117, stk. 2 og 3		Artikel 196, stk. 2 og 3
Artikel 117a, stk. 1 til 3		Artikel 197
Artikel 118, stk. 2		Artikel 198

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 126		Artikel 199
Artikel 118a		Artikel 206
Artikel 118, litra c)		Artikel 201, stk. 2
Artikel 122		Artikel 202
Artikel 123		Artikel 203
Artikel 125		Artikel 204
Artikel 126a, stk. 1 til 4		Artikel 205
Artikel 126b		Artikel 208
Artikel 127b		Artikel 207
Artikel 5a		Artikel 209, stk. 1
Artikel 8, stk. 2a og stk. 2b, første afsnit		Artikel 209, stk. 2, første afsnit
Artikel 8, stk. 2b, andet afsnit		Artikel 209, stk. 2, andet afsnit
Artikel 18a, stk. 1 og 2		Artikel 209, stk. 3 og 4
Artikel 20, stk. 2		Artikel 209, stk. 5
Artikel 40, stk. 1a, første afsnit		Artikel 209, stk. 6
Artikel 40, stk. 3a		Artikel 209, stk. 7
Artikel 48, stk. 3		Artikel 209, stk. 8
Artikel 104, stk. 3, tredje afsnit		Artikel 209, stk. 9
Artikel 127d, stk. 1		Artikel 209, stk. 10
Artikel 111c		Artikel 210
Artikel 8, stk. 2b		Artikel 211, stk. 1
Artikel 20, stk. 2		Artikel 211, stk. 2
Artikel 40, stk. 1a		Artikel 211, stk. 3
Artikel 40, stk. 3a		Artikel 211, stk. 4
Artikel 126c		Artikel 211, stk. 5
Artikel 127d		Artikel 211, stk. 9
Artikel 127c		Artikel 212
Artikel 120		Artikel 213
Artikel 121, stk. 1		Artikel 214, stk. 1
Artikel 121, stk. 2, første afsnit		Artikel 214, stk. 2
Artikel 121, stk. 3, første afsnit		Artikel 214, stk. 3
Artikel 121, stk. 4		Artikel 214, stk. 4
Artikel 121a		Artikel 215
Artikel 8, stk. 3, litra a)-c)		Bilag I, punkt 1, 2 og 3
Artikel 8, stk. 3, litra d) til i)		Bilag I, punkt 6 til 12
Artikel 8, stk. 3, litra ia) til m)		Bilag I, punkt 14 til 20
Artikel 9		Bilag I, punkt 22
Bilag I		Bilag II
Artikel 49, stk. 2		Bilag IV, punkt 1

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 49, stk. 2		Bilag IV, punkt 4
Artikel 49, stk. 3, første afsnit		Bilag IV, punkt 5
Artikel 50, stk. 1		Bilag IV, punkt 6
Artikel 50, stk. 2, første afsnit		Bilag IV, punkt 7
Artikel 54		Artikel 65 Bilag V
Artikel 11		Bilag VI
Artikel 59		Bilag VII, punkt 1 til 7