C/2025/1328

13.3.2025

P9_TA(2024)0220

Unionsregler för humanläkemedel

Europaparlamentets lagstiftningsresolution av den 10 april 2024 om förslaget till Europaparlamentets och rådets direktiv om unionsregler för humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/83/EG och direktiv 2009/35/EG (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Ordinarie lagstiftningsförfarande: första behandlingen)

(C/2025/1328)

Europaparlamentet utfärdar denna resolution

— med beaktande av kommissionens förslag till Europaparlamentet och rådet (COM(2023)0192),

— med beaktande av artiklarna 294.2 och 114.1 samt artikel 168.4 led c i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, i enlighet med vilka kommissionen har lagt fram sitt förslag för parlamentet (C9-0143/2023),

— med beaktande av artikel 294.3 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

— med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande av den 25 oktober 2023 ([1]),

— efter att ha hört Regionkommittén,

— med beaktande av artikel 59 i arbetsordningen,

— med beaktande av yttrandet från utskottet för industrifrågor, forskning och energi,

— med beaktande av skrivelsen från utskottet för rättsliga frågor,

— med beaktande av betänkandet från utskottet för miljö, folkhälsa och livsmedelssäkerhet (A9-0140/2024).

1. Europaparlamentet antar nedanstående ståndpunkt vid första behandlingen.

2. Europaparlamentet uppmanar kommissionen att på nytt lägga fram ärendet för parlamentet om den ersätter, väsentligt ändrar eller har för avsikt att väsentligt ändra sitt förslag.

3. Europaparlamentet uppdrar åt talmannen att översända parlamentets ståndpunkt till rådet, kommissionen och de nationella parlamenten.

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

P9_TC1-COD(2023)0132

Europaparlamentets ståndpunkt fastställd vid första behandlingen den 10 april 2024 inför antagandet av Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2024/… om unionsregler för humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/83/EG och direktiv 2009/35/EG

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, särskilt artiklarna 114.1 och 168.4 c,

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande,

med beaktande av Regionkommitténs yttrande,

i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet, och

av följande skäl:

(1) Unionens allmänna läkemedelslagstiftning upprättades 1965 med det dubbla målet att skydda folkhälsan och harmonisera den inre marknaden för läkemedel. Den har utvecklats avsevärt sedan dess, men dessa övergripande mål har väglett alla översyner. Lagstiftningen reglerar beviljandet av godkännanden för försäljning av alla humanläkemedel genom att fastställa villkor och förfaranden för att komma in på och stanna kvar på marknaden. En grundläggande princip är att ett godkännande för försäljning endast beviljas läkemedel med ett positivt nytta/riskförhållande efter en bedömning av deras kvalitet, säkerhet och effekt.

(2) Den senaste omfattande översynen ägde rum 2001–2004. Därefter har det skett riktade översyner av övervakningen efter godkännandet (farmakovigilans) och av förfalskade läkemedel. Under de nästan 20 år som gått sedan den senaste omfattande översynen har läkemedelssektorn förändrats och blivit mer globaliserad, både när det gäller utveckling och tillverkning. Dessutom har vetenskap och teknik utvecklats i snabb takt. Det finns dock fortfarande icke tillgodosedda medicinska behov, dvs. sjukdomar utan eller med endast suboptimala ***eller mycket betungande*** behandlingar ***eller behandlingar som endast riktar in sig på undergrupper av en sjukdom***. Dessutom kan det hända att vissa patienter inte kan dra nytta av innovationer eftersom läkemedlen kan vara för dyra eller också släpps de inte ut på marknaden i den berörda medlemsstaten. Det finns också en större medvetenhet om läkemedels miljöpåverkan. På senare tid har covid-19-pandemin stresstestat lagstiftningen. **[Ändr. 1]**

(2a) Detta direktiv bör bidra till genomförandet av One Health-modellen och betona den väletablerade sammanlänkningen mellan människors, djurs och ekosystems hälsa samt behovet av att inkludera dessa tre dimensioner när folkhälsohot hanteras. Miljöstress och miljöförstöring, inbegripet förlust av biologisk mångfald, bidrar till överföring av sjukdomar mellan och sjukdomsbelastningen hos människor och djur. Dessutom påverkar föroreningar från aktiva farmaceutiska substanser kvaliteten på vatten och ekosystem negativt, vilket utgör en global risk för folkhälsan. **[Ändr. 2]**

(3) Denna översyn är en del av genomförandet av läkemedelsstrategin för Europa och syftar till att främja innovation, särskilt vad gäller icke tillgodosedda medicinska behov, samtidigt som regelbördan och läkemedlens miljöpåverkan minskas. ***Den syftar också till att skapa en attraktiv miljö för forskning, utveckling och tillverkning av läkemedel i unionen.*** Dessutom är syftet att säkerställa tillgången till***, inbegripet prisöverkomligheten hos,*** innovativa och etablerade läkemedel för patienter, med särskild tonvikt på att förbättra försörjningstryggheten för läkemedel och hantera risken för brister, med beaktande av utmaningarna på unionens mindre marknader, samt att skapa ett balanserat och konkurrenskraftigt system som tillhandahåller läkemedel till rimligt pris till hälso- och sjukvårdssystemen och ***patienter och*** samtidigt belönar innovation. **[Ändr. 3]**

(3a) Parallellt med denna översyn bör unionen stärka det europeiska läkemedelsekosystemet för att påskynda forskning och utveckling av ett nytt läkemedel och stödja innovation genom att inrätta offentlig-privata partnerskap samt öka antalet universitetssjukhus, kompetenscentrum och biokluster. **[Ändr. 4]**

(3b) En rad unionsprogram kan användas för att finansiera läkemedelsforskningsprojekt, såsom Horisont Europa, InvestEU, EU för hälsa, sammanhållningspolitiken och programmet för ett digitalt Europa. Unionen bör också i sin forskningsagenda prioritera deltagande i gränsöverskridande samarbete som möjliggör gränsöverskridande forskning för att tillgodose folkhälsobehov. **[Ändr. 5]**

(4) Denna översyn är inriktad på bestämmelser som är relevanta för att uppnå de specifika målen och därför omfattar den allt utom bestämmelser om förfalskade läkemedel, ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** och traditionella växtbaserade läkemedel. För tydlighetens skull är det dock nödvändigt att ersätta Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG ([1]) med ett nytt direktiv. Bestämmelserna om förfalskade läkemedel, ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** och traditionella växtbaserade läkemedel bibehålls därför i detta direktiv utan att deras innehåll ändras jämfört med tidigare harmoniseringar. Mot bakgrund av förändringarna i läkemedelsmyndighetens styrning ersätts dock kommittén för växtbaserade läkemedel med en arbetsgrupp. **[Ändr. 6]**

(5) Skyddet av folkhälsan måste vara det främsta syftet med regler avseende godkännande, tillverkning, tillsyn, distribution och användning av läkemedel. Sådana regler bör också säkerställa fri rörlighet för läkemedel och undanröja hinder för handeln med läkemedel för alla patienter i unionen.

(6) Regelverket för ~~läkemedelsanvändningen~~***humanläkemedel*** bör också ta hänsyn till behoven hos företagen inom läkemedelssektorn och till handeln med läkemedel inom unionen, utan att läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt äventyras. **[Ändr. 7]**

(7) EU och alla medlemsstaterna är, som parter i FN:s konvention om rättigheter för personer med funktionsnedsättning, bundna av dess bestämmelser så långt deras befogenheter sträcker sig. Detta omfattar rätten till tillgång till information enligt artikel 21 och rätten att åtnjuta bästa möjliga hälsa utan diskriminering på grund av funktionsnedsättning enligt artikel 25.

(8) Vid denna översyn bibehålls den harmoniseringsnivå som har uppnåtts. Där så är nödvändigt och lämpligt minskas de återstående skillnaderna ytterligare genom att det fastställs regler om tillsyn och kontroll av läkemedel och om de rättigheter och skyldigheter som åligger medlemsstaternas behöriga myndigheter i syfte att säkerställa att de rättsliga kraven efterlevs. Mot bakgrund av erfarenheterna av tillämpningen av unionens läkemedelslagstiftning och en utvärdering av hur den har fungerat behöver regelverket anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, de rådande marknadsvillkoren och den ekonomiska verkligheten inom unionen. Den vetenskapliga och tekniska utvecklingen leder till innovation och utveckling av läkemedel, även på terapeutiska områden där det fortfarande finns icke tillgodosedda medicinska behov. För att kunna dra nytta av denna utveckling bör unionens läkemedelsram anpassas till den vetenskapliga utvecklingen (t.ex. genomik), till nyskapande läkemedel (t.ex. individanpassade läkemedel)***, till nya hälsobehandlingar*** och till den tekniska omvandlingen (t.ex. dataanalys, digitala verktyg och användning av artificiell intelligens). Dessa anpassningar främjar också läkemedelsindustrins konkurrenskraft i unionen. **[Ändr. 8]**

(8a) Detta direktiv bör syfta till att stärka unionens öppna strategiska oberoende när det gäller dess folkhälsomål. En ökning av antalet EU-baserade kliniska prövningar och den lokala tillverkningen av aktiva farmaceutiska substanser skulle bidra till ett mer resilient och hållbart europeiskt hälsoekosystem. **[Ändr. 9]**

(9) Läkemedel för sällsynta sjukdomar och för barn bör omfattas av samma villkor avseende kvalitet, säkerhet och effekt som alla andra läkemedel, till exempel när det gäller förfaranden för godkännande för försäljning och krav avseende farmakovigilans och kvalitet. Emellertid gäller även särskilda krav för dessa läkemedel med tanke på deras unika egenskaper. Sådana krav, som för närvarande anges i olika rättsakter, bör integreras i den allmänna läkemedelslagstiftningen för att säkerställa tydlighet och konsekvens vad gäller alla de åtgärder som är tillämpliga på dessa läkemedel. Eftersom vissa läkemedel för barn har godkänts av medlemsstaterna bör dessutom särskilda bestämmelser fastställas i detta direktiv. ***Det bör vidtas åtgärder för att avhjälpa problemen vad gäller läkemedel***

([1]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67).

för barn, såsom underlåtenheten att i tid utföra pediatriska kliniska studier och erhålla de data som krävs för godkännande för försäljning, vilket leder till betydande förseningar i godkännandet av läkemedel för barn jämfört med läkemedel för vuxna. **[Ändr. 10]**

(10) Systemet med ett direktiv och en förordning för den allmänna läkemedelslagstiftningen bör bibehållas för att undvika en fragmentering av den nationella lagstiftningen om humanläkemedel, med tanke på att lagstiftningen bygger på ett system med godkännanden för försäljning på medlemsstatsnivå och på unionsnivå. Medlemsstaternas nationella godkännanden för försäljning beviljas och hanteras på grundval av nationell lagstiftning som genomför unionens läkemedelslagstiftning. Utvärderingen av den allmänna läkemedelslagstiftningen har inte visat att valet av rättsligt instrument har orsakat särskilda problem eller lett till bristande harmonisering. Dessutom visade ett yttrande från Refit-plattformen ([2]) 2019 att det inte fanns något stöd bland medlemsstaterna för att omvandla direktiv 2001/83/EG till en förordning.

(11) Direktivet bör fungera i samverkan med förordningen för att möjliggöra innovation och främja konkurrenskraften hos unionens läkemedelsindustri, särskilt vad gäller små och medelstora företag. I detta avseende föreslås ett balanserat incitamentssystem som belönar innovation, särskilt inom områden med icke tillgodosedda medicinska behov ~~och~~***,*** innovation som når patienter och förbättrar tillgången i hela ***unionen och innovation som härrör från utvecklingen i*** unionen. För att göra regelverket mer effektivt och innovationsvänligt syftar direktivet också till att minska den administrativa bördan och förenkla förfarandena för företagen. **[Ändr. 11]**

(11a) Detta direktiv bör vara förenligt med unionens mål när det gäller att främja forskning, innovation, digitalisering, handel, internationell utveckling och industriell konkurrenskraft. **[Ändr. 12]**

(12) Definitionerna i och tillämpningsområdet för direktiv 2001/83/EG bör förtydligas för att uppnå höga krav i fråga om läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt samt för att åtgärda eventuella luckor i lagstiftningen, utan att det övergripande tillämpningsområdet ändras ***eller nationella befogenheter i det avseendet påverkas*** på grund av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, t.ex. när det gäller produkter i små volymer, patientnära tillverkning eller individanpassade läkemedel som inte inbegriper någon industriell tillverkningsprocess. **[Ändr. 13]**

(13) För att undvika dubbla krav för läkemedel i detta direktiv och i förordningen bör de allmänna kraven i fråga om läkemedels kvalitet, säkerhet ~~och~~***,*** effekt ***och miljörisk*** som fastställs i detta direktiv vara tillämpliga på både läkemedel som omfattas av ett nationellt godkännande för försäljning och på läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning. Därför gäller kraven för en läkemedelsansökan båda typerna av godkännande, och även reglerna om receptstatus, produktinformation, rättsligt skydd, tillverkning, tillhandahållande, marknadsföring och tillsyn samt andra nationella krav bör vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning. **[Ändr. 14]**

(14) Bedömningen av om en produkt omfattas av definitionen av läkemedel måste göras från fall till fall med beaktande av de faktorer som anges i detta direktiv, såsom produktens utformning eller dess farmakologiska, immunologiska eller metaboliska egenskaper.

(15) För att ta hänsyn till såväl nya behandlingar som det ökande antalet gränsfallsprodukter som befinner sig mellan läkemedelssektorn och andra sektorer bör vissa definitioner och undantag ändras för att undvika varje tvivel i fråga om tillämplig lagstiftning***. I fall där det fortfarande råder oklarhet om en produkts rättsliga status bör de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten och de relevanta rådgivande organ som ansvarar för andra regelverk, såsom de som gäller medicintekniska produkter och ämnen av mänskligt ursprung, inleda samråd. I sådana fall bör det kompendium som avses i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/1938*** ([3]) ***vid behov konsulteras. Om det efter konsultationen av kompendiet fortfarande råder tvivel om den rättsliga***

([2]) EU:s insatser för enklare lagstiftning – 2019 års undersökning av regelbördorna (https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf).

([3]) ***Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/1938 av den 13 juni 2024 om kvalitets- och säkerhetsstandarder för humanbiologiskt material avsett för användning på människa och om upphävande av direktiven 2002/98/EG och 2004/23/EG (EUT L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

statusen bör de berörda organen ytterligare samråda för att fastställa den rättsliga statusen. Kommissionen och medlemsstaterna bör underlätta samarbetet mellan läkemedelsmyndigheten, nationella behöriga myndigheter och rådgivande organ som inrättats genom annan unionslagstiftning. Yttrandena och rekommendationerna från läkemedelsmyndigheten och relevanta rådgivande organ om produktens rättsliga status bör offentliggöras efter att samråden har ägt rum. I situationer när en produkt helt och hållet omfattas av definitionen av ett läkemedel men även motsvarar definitionen av andra reglerade produkter, bör det tydliggöras att reglerna för läkemedel enligt detta direktiv är tillämpliga. För att säkerställa att de tillämpliga reglerna är tydliga bör även terminologins enhetlighet i läkemedelslagstiftningen förbättras och det bör tydligt anges vilka produkter som inte omfattas av detta direktiv. **[Ändr. 15]**

(16) Den nya definitionen av ett ämne av mänskligt ursprung (även kallat humanmaterial eller SoHO) i [SoHO-förordningen] omfattar alla ämnen som tillvaratagits från människokroppen oavsett om det består av celler eller inte och oavsett om det motsvarar definitionen av blod, vävnad eller cell, exempelvis bröstmjölk från människa, tarmflora och annat humanmaterial som kan komma att användas på människor i framtiden. Sådana ämnen av mänskligt ursprung (utom vävnader och celler) kan bli andra SoHO-deriverade läkemedel än läkemedel för avancerad terapi, om humanmaterialet genomgår en industriell process som är systematiserad, reproducerbar och utförs rutinmässigt eller i satser, vilket resulterar i en produkt med standardiserad enhetlighet. När en process innebär att en aktiv substans extraheras från humanmaterial (utom vävnader och celler) eller att ett humanmaterial (utom vävnader och celler) omvandlas genom att dess inneboende egenskaper ändras, bör detta också betraktas som ett SoHO-deriverat läkemedel. När en process innebär koncentrering, separering eller isolering av beståndsdelar vid beredning av blodkomponenter, bör detta inte betraktas som att de inneboende egenskaperna ändras.

(17) För att undvika oklarheter regleras säkerheten hos och kvaliteten på mänskliga organ avsedda för transplantation endast genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU ([4]), och säkerheten hos och kvaliteten på ämnen av mänskligt ursprung avsedda för medicinskt assisterad befruktning endast genom [SoHO-förordningen eller, om denna inte är i kraft, direktiv 2004/23/EG].

(18) Läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsstandarder och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares ***och en sjukhusfarmaceuts*** exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient bör inte omfattas av detta direktiv, men det är samtidigt viktigt att se till att tillämpliga unionsregler om kvalitet och säkerhet inte undergrävs (sjukhusundantag). Erfarenheten har visat att det finns stora skillnader mellan medlemsstaterna när det gäller tillämpningen av sjukhusundantag. För att förbättra ***och harmonisera*** tillämpningen av sjukhusundantag införs genom detta direktiv åtgärder som innebär att uppgifter samlas in och rapporteras, att de behöriga myndigheterna varje år ser över dessa uppgifter och att läkemedelsmyndigheten offentliggör dem i en databas. Dessutom bör läkemedelsmyndigheten tillhandahålla en rapport om genomförandet av sjukhusundantag baserad på bidrag från medlemsstaterna i syfte att undersöka om lagstiftningen bör anpassas för vissa mindre komplexa läkemedel för avancerad terapi ~~som har utvecklats och använts inom ramen för sjukhusundantaget~~. När ett godkännande för tillverkning och användning av ett läkemedel för avancerad terapi enligt sjukhusundantaget upphävs på grund av säkerhetsproblem, bör de relevanta behöriga myndigheterna informera de behöriga myndigheterna i andra medlemsstater. ***De behöriga myndigheterna bör stödja akademiska institutioner och andra icke-vinstdrivande enheter genom kraven i klausulen om sjukhusundantag.*** **[Ändr. 16]**

(18a) Läkemedelsmyndigheten bör inrätta ett program i syfte att vägleda akademiska och andra icke-vinstdrivande enheter genom det centraliserade förfarandet för godkännande för försäljning. Programmet bör kunna utnyttja resultaten från läkemedelsmyndighetens pilotprogram för ökat stöd till akademiska och icke-vinstdrivande utvecklare av läkemedel för avancerad terapi, som inleddes i september 2022. **[Ändr. 17]**

(19) Detta direktiv bör inte påverka tillämpningen av bestämmelserna i rådets direktiv 2013/59/Euratom ([5]), inklusive när det gäller motivering och optimering av skyddet för patienter och andra personer som utsätts för medicinsk exponering för joniserande strålning. När det gäller radiofarmaka som används för terapi måste reglerna om godkännanden för försäljning, dosering och administrering särskilt respektera det direktivets krav på att exponering för målvolymer ska planeras individuellt och kontrolleras på lämpligt sätt, med beaktande av att doser

([4]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/45/EU av den 7 juli 2010 om kvalitets- och säkerhetsnormer för mänskliga organ avsedda för transplantation (EUT L 207, 6.8.2010, s. 14).

([5]) Rådets direktiv 2013/59/Euratom av den 5 december 2013 om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd mot de faror som uppstår till följd av exponering för joniserande strålning, och om upphävande av direktiven 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom och 2003/122/Euratom (EUT L 13, 17.1.2014, s. 1).

till volymen och vävnader utanför målvolymen ska vara så låga som rimligen är möjligt med hänsyn till det avsedda radioterapeutiska syftet med exponeringen.

(20) Av folkhälsoskäl bör ett läkemedel få släppas ut på marknaden i unionen först när godkännandet för försäljning har beviljats för läkemedlet och dess kvalitet, säkerhet ~~och,~~ effekt ***och miljörisk*** har påvisats. Undantag bör dock medges från detta krav i situationer som kännetecknas av ett akut behov av att administrera ett läkemedel för att tillgodose en patients särskilda behov eller vid bekräftad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller joniserande strålning som kan orsaka skada. För att tillgodose speciella behov bör en medlemsstat från bestämmelserna i detta direktiv få undanta läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning och som bereds i enlighet med en utförlig beskrivning från en behörig person inom hälso- och sjukvården, under denna persons direkta personliga ansvar, för att användas av en enskild patient. Medlemsstaterna bör också få ge tillfälligt tillstånd till distribution av ett icke godkänt läkemedel med anledning av en misstänkt eller bekräftad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller joniserande strålning som kan orsaka skada. **[Ändr. 18]**

(21) Beslut om godkännande för försäljning bör grundas på objektiva vetenskapliga kriterier som avser läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt, och inte på ekonomiska eller andra faktorer. Medlemsstaterna bör dock i undantagsfall på det egna territoriet kunna förbjuda användningen av läkemedel.

(22) De uppgifter och handlingar som åtföljer en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel visar att läkemedlets terapeutiska effekt överväger de potentiella riskerna. Nytta/riskförhållandet för alla läkemedel kommer att bedömas när de släpps ut på marknaden och närhelst den behöriga myndigheten anser det lämpligt.

(22a) Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt sammansättningen av kliniska prövningar för att säkerställa jämställdhet och omfattande kliniska data. **[Ändr. 19]**

(23) Eftersom marknadskrafterna har visat sig otillräckliga för att stimulera lämplig forskning om samt utveckling och godkännande av läkemedel för barnpopulationen har ett system med skyldigheter, belöningar och incitament införts.

(24) När det gäller nya läkemedel eller vid utvecklingen av pediatriska indikationer för redan godkända läkemedel som omfattas av ett patent eller ett tilläggsskydd, är det därför nödvändigt att införa ett krav på att det läggs fram antingen resultat av studier på barnpopulationen i enlighet med ett godkänt pediatriskt prövningsprogram eller bevis på att undantag eller uppskov beviljats, vid tidpunkten för inlämning av en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om en ny terapeutisk indikation, en ny läkemedelsform eller en ny administreringsväg. Detta krav bör dock inte gälla för generiska läkemedel eller biosimilarer och läkemedel som godkänts genom förfarandet för väletablerad medicinsk användning, eller för ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** och traditionella växtbaserade läkemedel som godkänts genom de förenklade registreringsförfarandena i detta direktiv, för att undvika att barn utsätts för onödiga kliniska prövningar eller på grund av läkemedlens särart. **[Ändr. 20]**

(25) För att säkerställa att de uppgifter om användningen av ett läkemedel på barn som ligger till grund för ett godkännande för försäljning enligt denna lagstiftning har tagits fram på ett korrekt sätt, bör de behöriga myndigheterna kontrollera efterlevnaden av det godkända pediatriska prövningsprogrammet och eventuella undantag och uppskov i valideringssteget för ansökningar om godkännande för försäljning.

(26) För att belöna efterlevnaden av alla åtgärder som ingår i det godkända pediatriska prövningsprogrammet för produkter som omfattas av ett tilläggsskydd bör, om relevant information om resultaten av de utförda studierna ingår i produktinformationen, en belöning beviljas i form av en sex månaders förlängning av det tilläggsskydd som införts genom [Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 ([6]) – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med ett nytt instrument när det antas].

([6]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (EUT L 152, 16.6.2009, s. 10).

(27) Vissa uppgifter och handlingar som normalt sett ska lämnas tillsammans med en ansökan om godkännande för försäljning bör inte krävas för ett läkemedel som är ett generiskt läkemedel eller en biosimilar som är eller har varit godkänt/godkänd i unionen. Både generiska läkemedel och biosimilarer är viktiga för att säkerställa tillgången till läkemedel för en bredare patientgrupp ***till mer överkomliga priser*** och skapa en konkurrenskraftig inre marknad. I ett gemensamt uttalande bekräftade medlemsstaternas myndigheter att erfarenheterna av godkända biosimilarer under de senaste 15 åren har visat att de i fråga om effekt, säkerhet och immunogenicitet är jämförbara med deras referensläkemedel och att de därför är utbytbara och kan användas i stället för referensläkemedlet (eller vice versa) eller ersättas med en annan biosimilar av samma referensläkemedel. **[Ändr. 21]**

(28) Erfarenheten har visat att det är lämpligt att ange exakt när resultaten av toxikologiska och farmakologiska tester eller kliniska studier inte behöver lämnas in för att erhålla godkännande för ett läkemedel som i allt väsentligt är jämförbart med ett godkänt läkemedel, samtidigt som det säkerställs att innovativa företag inte missgynnas. För dessa angivna läkemedelskategorier gör ett förenklat förfarande det möjligt för sökande att förlita sig på uppgifter som lämnats av tidigare sökande och därför endast lämna in vissa specifika handlingar.

(29) För generiska läkemedel behöver det endast visas att det generiska läkemedlet är ekvivalent med referensläkemedlet. För biologiska läkemedel behöver endast resultaten av tester och studier av jämförbarheten lämnas in till de behöriga myndigheterna. För hybridläkemedel, dvs. när läkemedlet inte omfattas av definitionen av ett generiskt läkemedel eller har annan styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutisk indikation jämfört med referensläkemedlet, bör resultaten av lämpliga prekliniska tester eller kliniska studier lämnas in i den utsträckning som krävs för att skapa en vetenskaplig koppling till de uppgifter som ligger till grund för godkännandet för försäljning av referensläkemedlet. Detsamma gäller biohybrider, dvs. när en biosimilar har en annan styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutisk indikation jämfört med det biologiska referensläkemedlet. När det gäller hybridläkemedel och biohybrider visar den vetenskapliga kopplingen att egenskaperna hos den aktiva substansen i hybriden inte avviker väsentligt i fråga om säkerhet eller effekt. Om dessa egenskaper avviker väsentligt måste sökanden lämna in en fullständig ansökan.

(30) Regleringsbeslut om utveckling av, godkännande av och tillsyn över läkemedel kan stödjas genom åtkomst till och analys av hälsodata, i förekommande fall inklusive real world-data, dvs. hälsodata som genererats utanför kliniska studier. De behöriga myndigheterna bör kunna använda sådana data, bland annat via det europeiska hälsodataområdets driftskompatibla infrastruktur. ***Data som genereras via in silico-metoder, såsom datormodellering och datorsimulering, molekylär modellering, mekanistisk modellering, digital tvillingteknik och artificiell intelligens, skulle när så är lämpligt också kunna användas till stöd för regleringsbeslut.*** **[Ändr. 22]**

(31) Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU ([7]) innehåller bestämmelser om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål, på grundval av principerna för ersättning, begränsning och förfining. Varje studie som omfattar användning av djur och som tillhandahåller väsentlig information om ett läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt bör ta hänsyn till principerna för ersättning, begränsning och förfining, där de berör skötsel och användning av levande djur för vetenskapliga ändamål, och bör ***endast användas vid behov och*** optimeras för att ge de bästa resultaten samtidigt som det minsta antalet djur används***. Den som ansöker om godkännande för försäljning bör inte utföra djurförsök om det finns vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök. Om vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök inte är tillgängliga ska sökande som använder djurförsök säkerställa att principen för ersättning, begränsning och förfining av djurförsök för vetenskapliga ändamål har tillämpats med avseende på alla djurförsök som utförts till stöd för ansökan***. Förfarandena för sådana försök bör utformas på så sätt att man undviker att vålla djuren smärta, lidande, ångest eller bestående men, och de bör följa tillgängliga riktlinjer från läkemedelsmyndigheten och internationella konferensen om harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel. Sökanden av godkännandet för försäljning och innehavaren av godkännande för försäljning bör särskilt ta hänsyn till principerna i direktiv 2010/63/EU, när så är möjligt inklusive användningen av nya metoder som ersätter djurförsök. Dessa kan omfatta bland annat in vitro-modeller, såsom mikrofysiologiska system inklusive organ-på-chip, cellodlingsmodeller (2D och 3D), modeller baserade på organoider och mänskliga stamceller samt in silico-verktyg eller ***gruppering och*** jämförelse med andra ämnen i en grupp (interpolering)***, modeller med vattenlevande ägg samt ryggradslösa djurarter***. **[Ändr. 23]**

([7]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU av den 22 september 2010 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål (EUT L 276, 20.10.2010, s. 33).

(32) Det bör finnas förfaranden för att underlätta gemensamma djurförsök, när så är möjligt, för att undvika onödiga ~~upprepningar av~~ försök på levande djur som omfattas av direktiv 2010/63/EU. Sökande av godkännande för försäljning och innehavare av godkännande för försäljning bör göra allt de kan för att återanvända resultat av djurförsök och offentliggöra sådana resultat. För förenklade ansökningar om godkännande för försäljning bör sökandena hänvisa till de relevanta studier som gjorts avseende referensläkemedlet. **[Ändr. 24]**

(33) När det gäller kliniska prövningar, särskilt sådana som utförs utanför unionen, av läkemedel som är avsedda att godkännas i unionen, bör det vid tidpunkten för utvärderingen av ansökan om godkännande för försäljning kontrolleras att dessa prövningar har utförts i enlighet med principerna för god klinisk sed och de etiska krav som är likvärdiga med bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 ([8]).

(34) Under vissa omständigheter kan godkännanden för försäljning beviljas under förutsättning att särskilda skyldigheter eller villkor iakttas, på villkorlig basis eller i undantagsfall. Lagstiftningen bör under liknande omständigheter tillåta att läkemedel med ett standardgodkännande för försäljning för nya terapeutiska indikationer godkänns på villkorlig basis eller i undantagsfall. Läkemedel som godkänns på villkorlig basis eller i undantagsfall bör i princip uppfylla kraven för ett standardgodkännande för försäljning, med undantag för de särskilda undantag eller villkor som anges i det relevanta villkorliga godkännandet för försäljning eller godkännandet för försäljning i undantagsfall, samt vara föremål för en särskild prövning av om de särskilda villkoren eller skyldigheterna iakttas. Grunderna för avslag på godkännande för försäljning bör gälla i tillämpliga delar i sådana fall.

(34a) Om miljöriskbedömningen är ofullständig eller otillräckligt underbyggd för ett läkemedel som godkänts före den 30 oktober 2005 bör det vara möjligt att upphäva det nationella godkännandet för försäljning. Vederbörlig hänsyn bör dock tas till att undvika att begränsa patienternas tillgång till sådana läkemedel innan ett beslut om upphävande fattas. **[Ändr. 25]**

(35) Med undantag för de läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för godkännande som fastställs i [reviderad förordning (EU) nr 726/2004] bör ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas av en behörig myndighet i en medlemsstat. För att de sökande och de behöriga myndigheterna ska slippa onödiga administrativa och ekonomiska bördor bör en fullständig och ingående bedömning av en ansökan om godkännande för ett läkemedel endast göras en gång. Därför bör det fastställas särskilda förfaranden för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden. Dessutom bör det vara möjligt att lämna in samma ansökan parallellt i flera medlemsstater för en gemensam bedömning under ledning av en av de berörda medlemsstaterna.

(36) Regler bör också fastställas för dessa förfaranden för att man utan onödigt dröjsmål ska kunna lösa eventuella tvister mellan de behöriga myndigheterna i en samordningsgrupp för förfarandet för ömsesidigt erkännande och det decentraliserade förfarandet för läkemedel (samordningsgrupp). I händelse av avvikande ståndpunkter mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras enligt en unionsstandard, vilken resulterar i ett enda beslut avseende de avvikande ståndpunkterna som är bindande för de berörda medlemsstaterna. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.

(37) I vissa fall av större tvister som inte kan lösas bör ärendet gå vidare och bli föremål för ett vetenskapligt yttrande från läkemedelsmyndigheten, som sedan genomförs genom ett kommissionsbeslut.

(38) För att förbättra skyddet av folkhälsan och undvika onödigt dubbelarbete vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel bör medlemsstaterna systematiskt utarbeta utredningsrapporter för varje läkemedel som de godkänner och på begäran utbyta rapporter. Vidare bör en medlemsstat tillfälligt kunna avbryta granskningen av en ansökan om godkännande för att släppa ut ett läkemedel på marknaden, om samma läkemedel samtidigt är föremål för en pågående bedömning i en annan medlemsstat, i syfte att senare erkänna det beslut som fattats av denna medlemsstat.

([8]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EUT L 158, 27.5.2014, s. 1).

(39) För att främja en så bred tillgång till läkemedel som möjligt bör en medlemsstat som är intresserad av att få tillgång till ett visst läkemedel som är föremål för en bedömning enligt det decentraliserade förfarandet eller enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande ha möjlighet att delta i det förfarandet.

(40) För att göra läkemedel mer tillgängliga, särskilt på mindre marknader, bör det, då en sökande inte ansöker om godkännande för ett läkemedel enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande i en viss medlemsstat, vara möjligt för den medlemsstaten att av motiverade folkhälsoskäl godkänna att läkemedlet släpps ut på marknaden.

(41) När det gäller generiska läkemedel vars referensläkemedel har godkänts för försäljning enligt det centraliserade förfarandet, bör den som ansöker om ett godkännande för försäljning kunna välja mellan de båda förfarandena på vissa villkor. På samma sätt bör förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarandet kvarstå som ett möjligt alternativ för vissa läkemedel, även om de utgör en terapeutisk innovation eller medför nytta för samhället eller patienterna. Eftersom generiska läkemedel utgör en stor del av läkemedelsmarknaden bör deras tillträde till unionsmarknaden underlättas mot bakgrund av gjorda erfarenheter, och därför bör förfarandena för att inkludera andra berörda medlemsstater i ett sådant förfarande ytterligare förenklas.

(42) Förenklingen av förfarandena bör inte påverka standarder eller kvaliteten på den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som garanterar kvalitet, säkerhet och effekt, och därför bör den vetenskapliga utvärderingsperioden kvarstå. Dock planeras en förkortning av den totala perioden för förfarandet för godkännande för försäljning från 210 dagar till 180 dagar.

(43) Medlemsstaterna bör säkerställa tillräcklig finansiering så att de behöriga myndigheterna kan utföra sina uppgifter enligt detta direktiv och [reviderad förordning (EU) nr 726/2004]. Dessutom bör medlemsstaterna säkerställa att tillräckliga resurser tilldelas de behöriga myndigheterna så att de kan bidra till läkemedelsmyndighetens arbete, med beaktande av den kostnadsbaserade ersättning de mottar från läkemedelsmyndigheten.

(44) När det gäller tillgången till läkemedel har tidigare ändringar av unionens läkemedelslagstiftning inriktats på att hantera denna fråga genom att påskynda bedömningen av ansökningar om godkännande för försäljning eller genom att tillåta villkorligt godkännande för försäljning för läkemedel för icke tillgodosedda medicinska behov. Även om dessa åtgärder har påskyndat godkännandet av innovativa och lovande behandlingar ~~när~~***på vissa områden, har vissa folkhälsoprioriteringar fortfarande inte hanterats och*** dessa läkemedel ***når*** inte alltid patienterna, som fortfarande har ojämlik tillgång till läkemedel i unionen. Patienternas tillgång till läkemedel beror på många olika faktorer. Exempelvis är innehavare av godkännande för försäljning inte skyldiga att saluföra ett läkemedel i alla medlemsstater, eller så kan de besluta att inte saluföra sina läkemedel i, eller dra tillbaka dem från, en eller flera medlemsstater***, ofta av kommersiella skäl***. Nationell prissättnings- och ersättningspolitik, befolkningens storlek, hälso- och sjukvårdssystemens organisation och nationella administrativa förfaranden är andra faktorer som påverkar marknadsintroduktion och patienters tillgång. ***Dessutom kan ett komplext regelverk och därmed förknippade administrativa bördor hindra små och medelstora företag, forskningsinstitut och akademiska institutioner från att utveckla lovande innovativa behandlingar och från att ansöka om villkorligt godkännande för försäljning.*** **[Ändr. 26]**

(44a) För att öka tillgången till läkemedel och bidra till att minska ojämlikheten i tillgången inom unionen bör innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel på begäran lämna in en ansökan om prissättning och ersättning i medlemsstaterna. **[Ändr. 27]**

(45) Att ta itu med patienternas ojämlika tillgång till läkemedel och deras prisöverkomlighet har blivit en central prioritering i läkemedelsstrategin för Europa, vilket även har betonats i rådets slutsatser ([9]) och i en resolution från Europaparlamentet ([10]). Medlemsstaterna har efterlyst reviderade mekanismer och incitament för utveckling av läkemedel som är anpassade till nivån av icke tillgodosedda medicinska behov, samtidigt som man säkerställer sjukvårdssystemens hållbarhet, patienternas tillgång till och tillgängligheten på läkemedel till rimliga priser i alla medlemsstater. ***Att övervaka och utvärdera tillgången till läkemedel på unionsnivå är viktigt för att förstå de resultat som uppnås genom incitament.*** **[Ändr. 28]**

([9]) Rådets slutsatser om att stärka balansen i läkemedelssystemen i Europeiska unionen och dess medlemsstater (EUT C 269, 23.7.2016, s. 31) och rådets slutsatser om tillgång till läkemedel och medicintekniska produkter för ett starkare och mer resilient EU (2021/C 269 I/02).

([10]) Europaparlamentets resolution av den 2 mars 2017 om EU:s alternativ för att förbättra tillgången till läkemedel (2016/2057(INI)) och om läkemedelsbrist (2020/2071(INI)).

(46) Tillgång inbegriper också överkomliga priser. I det avseendet respekterar unionens läkemedelslagstiftning medlemsstaternas behörighet i fråga om prissättning och ersättning. Den syftar till att på ett kompletterande sätt ha en positiv inverkan på priset och på hälso- och sjukvårdssystemens hållbarhet med åtgärder som främjar konkurrens från generiska läkemedel och biosimilarer. Konkurrensen från generiska läkemedel och biosimilarer bör också i sin tur öka patienternas tillgång till läkemedel.

(46a) Medlemsstaterna tillämpar olika förfaranden och åtgärder för prissättning och ersättning av läkemedel. Dessa förfaranden och åtgärder påverkar i hög grad tillgången till läkemedel, särskilt när det gäller hur snabbt tillgången uppnås. På samma sätt tillämpar medlemsstaterna särskilda förfaranden och åtgärder för att främja konkurrensen från generiska läkemedel och biosimilarer. Med beaktande av medlemsstaternas behörighet och de skillnader som kan konstateras när det gäller tillgången till läkemedel inom unionen, bör utbytet av bästa praxis mellan nationella behöriga myndigheter på detta område ges högre prioritet. I detta avseende bör kommissionen spela en särskild roll när det gäller att underlätta utbytet av bästa praxis. **[Ändr. 29]**

(47) För att säkerställa dialog mellan alla aktörer i läkemedlens livscykel bör politiska frågor som rör tillämpningen av reglerna om förlängning av det lagstadgade uppgiftsskyddet ~~för marknadsintroduktion~~ diskuteras i farmaceutiska kommittén. Kommissionen får vid behov bjuda in sådana organ med ansvar för utvärdering av medicinsk teknik som avses i förordning (EU) 2021/2282 eller nationella organ med ansvar för prissättning och ersättning att delta i farmaceutiska kommitténs överläggningar. **[Ändr. 30]**

(48) Beslut om prissättning och ersättning faller under medlemsstaternas behörighet, men i läkemedelsstrategin för Europa aviserades åtgärder för att främja medlemsstaternas samarbete vad gäller att förbättra prisöverkomligheten***. Det pris som betalas i en viss medlemsstat återspeglar det nationella hälso- och sjukvårdssystemets preferenser, men mer samordning av prissättning och upphandling skulle kunna bidra till en mer jämlik tillgång till läkemedel i rätt tid, även för medlemsstater med lägre köpkraft. Kommissionen kan stödja sådana initiativ som Beneluxa-initiativet om läkemedelspolitik och Vallettaförklaringen***. Kommissionen har omvandlat nätverket av nationella behöriga myndigheter för prissättning och ersättning (Network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement, NCAPR) från ett tillfälligt forum till en plattform för kontinuerligt frivilligt samarbete som syftar till att utbyta information och bästa praxis om prissättnings-, betalnings- och upphandlingspolitik för att förbättra läkemedlens prisöverkomlighet och kostnadseffektivitet samt hälso- och sjukvårdssystemens hållbarhet. Kommissionen är fast besluten att intensifiera detta samarbete och ytterligare stödja informationsutbytet mellan nationella myndigheter, bland annat om offentlig upphandling av läkemedel, samtidigt som medlemsstaternas befogenheter på detta område respekteras fullt ut. Kommissionen ***bör utfärda riktlinjer för hur man bäst genomför kriterierna för det ekonomiskt mest fördelaktiga anbudet i offentlig upphandling, i syfte att säkerställa bästa valuta för pengarna i stället för att enbart ta hänsyn till lägsta pris. Kommissionen*** får också bjuda in medlemmar ur nätverket NCAPR att delta i farmaceutiska kommitténs överläggningar om frågor som kan påverka prissättnings- eller ersättningspolitiken, såsom incitament för marknadsintroduktion. ***Gemensam upphandling bör syfta till att inte ha en negativ inverkan på tillgången till läkemedel för länder som inte deltar i det berörda upphandlingsförfarandet.*** **[Ändr. 31]**

(49) Gemensam upphandling, antingen inom ett land eller mellan länder, kan förbättra tillgången på, prisöverkomligheten hos och försörjningstryggheten för läkemedel, särskilt för mindre länder. Medlemsstater som är intresserade av gemensam upphandling av läkemedel kan använda sig av direktiv 2014/24/EU ([11]) där det fastställs inköpsförfaranden för offentliga upphandlare, avtalet om gemensam upphandling ([12]) och den föreslagna reviderade budgetförordningen ([13]). På begäran av medlemsstaterna får kommissionen stödja intresserade medlemsstater genom att underlätta samordningen för att möjliggöra tillgång till läkemedel för patienter i unionen

([11]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2014/24/EU av den 26 februari 2014 om offentlig upphandling och om upphävande av direktiv 2004/18/EG (EUT L 94, 28.3.2014, s. 65).

([12]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/2371 av den 23 november 2022 om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa och om upphävande av beslut nr 1082/2013/EU.

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

och för informationsutbyte, särskilt i fråga om läkemedel mot sällsynta och kroniska sjukdomar. ***Vid gemensam upphandling av läkemedel som en medicinsk motåtgärd vid allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa ska Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/2371*** [14] ***tillämpas.*** **[Ändr. 32]**

(50) Det behövs en kriteriebaserad definition av icke tillgodosedda medicinska behov för att stimulera utvecklingen av läkemedel inom terapeutiska områden som för närvarande är missgynnade. För att säkerställa att begreppet icke tillgodosedda medicinska behov återspeglar den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och aktuella rön om missgynnade sjukdomar ***och förhindrar oavsiktliga utökningar av dataskyddet som inte stämmer överens med detta mål på grund av oklar tolkning av icke tillgodosedda medicinska behov,*** bör kommissionen, ~~genom genomförandeakter, och~~ efter en vetenskaplig bedömning av läkemedelsmyndigheten, specificera ~~och uppdatera~~ kriterierna för tillfredsställande diagnosmetod, förebyggande metod eller behandlingsmetod samt för fortsatt hög sjuklighet eller dödlighet och för relevant patientgrupp. Läkemedelsmyndigheten kommer att inhämta synpunkter från ett stort antal myndigheter eller organ som är verksamma under läkemedels livscykel som en del av det samrådsförfarande som upprättats genom [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] och även beakta vetenskapliga initiativ på EU-nivå eller mellan medlemsstater som rör analys av icke tillgodosedda medicinska behov, sjukdomsbörda och fastställande av prioriteringar för forskning och utveckling. ***Läkemedelsmyndigheten bör också inhämta synpunkter från andra berörda parter, inbegripet berörda patientgrupper.*** Medlemsstaterna kan därefter använda kriterierna för icke tillgodosedda medicinska behov för att identifiera specifika terapeutiska intresseområden***, men de behöver inte automatiskt påverka medlemsstaternas beslut om prissättning och ersättning för läkemedel, som bör ta hänsyn till andra faktorer, särskilt utvärderingen av medicinsk teknik, än den definition som fastställs i detta direktiv***. **[Ändr. 33]**

(50a) Begreppet sjuklighet i definitionen av icke tillgodosedda medicinska behov bör omfatta en mängd olika faktorer. Sjuklighet bör förstås som att den omfattar aspekter av patienternas livskvalitet, en stor sjukdomsbörda och behandlingsbörda och oförmåga att utföra dagliga aktiviteter i livet. Bedömningen av icke tillgodosedda medicinska behov bör därför ta hänsyn till relevanta uppgifter om patienterfarenhet. **[Ändr. 34]**

(51) Att nya terapeutiska indikationer läggs till ett godkänt läkemedel bidrar till patienternas tillgång till ytterligare behandlingar och bör därför uppmuntras.

(51a) Ny användning av läkemedel som inte är patentskyddade för att utveckla nya terapeutiska alternativ bör stödjas, eftersom det kan öka tillgången till läkemedel till överkomliga priser och ge patienterna betydande fördelar. **[Ändr. 35]**

(52) När det gäller ~~den ursprungliga~~ ansökan om godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller en ny aktiv substans bör inlämning av kliniska prövningar som innehåller en evidensbaserad befintlig behandling som jämförelseprodukt uppmuntras, i syfte att främja framtagandet av jämförande klinisk evidens som är relevant och som därigenom kan stödja senare utvärderingar av medicinsk teknik och medlemsstaternas beslut om prissättning och ersättning. ***Nationella behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten bör när så är möjligt främja användning av jämförande studier som jämför den nya aktiva substansen med den befintliga behandlingen när de ger rättslig rådgivning före beviljande av godkännande för försäljning för läkemedel.*** **[Ändr. 36]**

(53) En innehavare av ett godkännande för försäljning bör ***inom ramen för sitt ansvar*** säkerställa en lämplig och kontinuerlig leverans av ett läkemedel under hela dess livslängd~~, oavsett om läkemedlet omfattas av ett leveransincitament eller inte~~. **[Ändr. 37]**

(54) Mikroföretag samt små och medelstora företag, icke-vinstdrivande enheter eller enheter med begränsad erfarenhet av unionssystemet bör få ytterligare tid på sig för att ~~saluföra~~***lämna in en ansökan om prissättning och ersättning för*** ett läkemedel i de medlemsstater där godkännandet för försäljning är giltigt ~~genom att få ytterligare lagstadgat uppgiftsskydd~~***och där en medlemsstat har begärt det***. **[Ändr. 38]**

(55) ~~Vid tillämpningen av bestämmelserna om incitament för marknadsintroduktion bör~~ Innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna ***bör*** göra sitt yttersta för att uppnå en ömsesidigt överenskommen leverans av läkemedel i enlighet med den berörda medlemsstatens behov, utan att i onödan fördröja eller hindra den andra parten från att åtnjuta sina rättigheter enligt detta direktiv. **[Ändr. 39]**

[14] ***Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/2371 av den 23 november 2022 om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa och om upphävande av beslut nr 1082/2013/EU (EUT L 314, 6.12.2022, s. 26).***

~~(56) Medlemsstaterna kommer att ha möjlighet att frångå villkoret om marknadsintroduktion på sitt territorium i syfte att förlänga uppgiftsskyddet för marknadsintroduktion. Detta kan göras genom ett uttalande om att man inte har några invändningar mot att förlänga perioden av lagstadgat uppgiftsskydd. Detta förväntas vara fallet särskilt i situationer där introduktionen i en viss medlemsstat är praktiskt omöjlig eller på grund av att det finns särskilda skäl till att en medlemsstat vill att introduktionen ska äga rum senare.~~ **[Ändr. 40]**

(57) ~~Utfärdandet av handlingar från~~***Ansökan om prissättning och ersättning i*** medlemsstaterna ~~vad gäller förlängning av uppgiftsskyddet för tillhandahållande av läkemedel i alla medlemsstater där ett godkännande för försäljning är giltigt, särskilt undantaget från villkoren för en sådan förlängning,~~ påverkar inte vid något tillfälle medlemsstaternas befogenheter i fråga om tillhandahållande, fastställande av läkemedelspriser eller huruvida de omfattas av de nationella sjukförsäkringssystemen. ~~Medlemsstaterna avstår inte från möjligheten att begära att den berörda produkten frisläpps eller tillhandahålls när som helst före, under eller efter förlängningen av perioden av uppgiftsskydd.~~ **[Ändr. 41]**

(58) Ett alternativt sätt att visa tillhandahållande är att läkemedel tas upp i en särskild förteckning över läkemedel som omfattas av det nationella sjukförsäkringssystemet i enlighet med ***rådets*** direktiv 89/105/EEG ([15]). De därmed sammanhängande förhandlingarna mellan företagen och medlemsstaten bör ~~genomföras~~***föras*** i god tro***, och alla parter bör hålla sig till de tidsfrister som fastställs i direktiv 89/105/EEG***. **[Ändr. 42]**

(58a) Gränsöverskridande hälso- och sjukvård är en viktig väg för patienter att få tillgång till läkemedel som annars kanske inte skulle vara tillgängliga för dem. För att stödja tillgången till läkemedel, särskilt när det gäller små patientgrupper, såsom vid barnsjukdomar eller sällsynta sjukdomar som ofta är de mest missgynnade när det gäller tillgång till läkemedel, eller där administreringen av ett läkemedel kräver särskild kompetens eller infrastruktur, bör ett fullständigt genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2011/24/EU ([16]) ***stödjas. Det är i detta avseende viktigt att beakta alla alternativa sätt att tillhandahålla läkemedel till patienter. Medlemsstaternas behöriga myndigheter bör därför använda nätverket NCAPR (Network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement) för att utbyta och dela bästa praxis när det gäller genomförandet av avtal och förhandlingar om gränsöverskridande tillgång.*** **[Ändr. 43]**

~~(59) En medlemsstat som anser att villkoren för tillhandahållande inte har uppfyllts på dess territorium bör senast i ständiga kommittén för humanläkemedel, som ett led i förfarandet avseende den ändring som är kopplad till tillhandahållandet av det relevanta incitamentet, lämna ett motiverat uttalande om bristande överensstämmelse.~~ **[Ändr. 44]**

(60) Kommissionen och medlemsstaterna måste kontinuerligt övervaka alla uppgifter och lärdomar från tillämpningen av incitamentssystemet för att förbättra tillämpningen av dessa bestämmelser, bl.a. genom genomförandeakter. Kommissionen måste upprätta en förteckning över nationella kontaktpunkter i detta avseende.

(61) När en berörd myndighet i unionen***, under villkor som fastställts i unionsrätten och i enlighet med internationella överenskommelser,*** har beviljat en tvångslicens ~~för att hantera ett hot mot folkhälsan~~ kan det lagstadgade uppgiftsskyddet, om det fortfarande är i kraft, förhindra en effektiv användning av tvångslicensen eftersom det hindrar godkännandet av generiska läkemedel och därmed tillgången till de läkemedel som behövs för att hantera krisen. Därför bör uppgiftsskyddet och marknadsskyddet tillfälligt återkallas ~~när en tvångslicens har utfärdats för att hantera ett hot mot folkhälsan~~. Ett sådant tillfälligt återkallade av det lagstadgade uppgiftsskyddet bör endast vara tillåtet när det gäller den beviljade tvångslicensen och dess förmånstagare. Det tillfälliga återkallandet kommer att vara förenligt med den beviljade tvångslicensens syfte, territoriella tillämpningsområde, varaktighet och innehåll. **[Ändr. 45]**

(62) Det tillfälliga återkallandet av det lagstadgade uppgiftsskyddet bör endast beviljas för den tid som tvångslicensen gäller ***i de medlemsstater där den beviljats***. Ett tillfälligt återkallade av uppgiftsskyddet och marknadsskyddet ~~vid hot mot folkhälsan~~***i enlighet med en tvångslicens som beviljats av en berörd myndighet i unionen under villkor som fastställts i unionsrätten och i enlighet med internationella överenskommelser*** innebär att uppgiftsskyddet

([15]) ***Rådets direktiv 89/105/EEG av den 21 december 1988 om insyn i de åtgärder som reglerar prissättningen på humanläkemedel och deras inordnande i de nationella sjukförsäkringssystemen (EGT L 40, 11.2.1989, s. 8).***

([16]) ***Europaparlamentets och rådets direktiv 2011/24/EU av den 9 mars 2011 om tillämpningen av patienträttigheter vid gränsöverskridande hälso- och sjukvård (EUT L 88, 4.4.2011, s. 45).***

och marknadsskyddet inte ska ha någon verkan på den särskilda licenstagaren till tvångslicensen medan tvångslicensen är i kraft. När tvångslicensen upphör att gälla bör uppgiftsskyddet och marknadsskyddet återfå sin verkan. Det tillfälliga återkallandet bör inte leda till en förlängning av den ursprungliga giltighetstiden. **[Ändr. 46]**

(63) Det är för närvarande möjligt för dem som ansöker om godkännande för försäljning av generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel och biohybridläkemedel att utföra de studier, prövningar och efterföljande praktiska krav som krävs för att erhålla lagstadgade godkännanden för dessa läkemedel under giltighetstiden för referensläkemedlets patent eller tilläggsskydd, utan att detta betraktas som patentintrång eller intrång i tilläggsskyddet. Tillämpningen av detta begränsade undantag är dock splittrad i unionen, och för att underlätta marknadsinträdet för generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel och biohybridläkemedel som är beroende av ett referensläkemedel måste undantagets tillämpningsområde klargöras så att en harmoniserad tillämpning kan säkerställas i alla medlemsstater, både när det gäller förmånstagare och när det gäller vilka verksamheter som omfattas. Undantaget måste begränsas till utförandet av de studier, prövningar och annan verksamhet som krävs för det lagstadgade godkännandeförfarandet, utvärderingen av medicinsk teknik och begäran om prissättning och ersättning, även om detta kan kräva betydande testproduktion för att visa en tillförlitlig tillverkning. Under giltighetstiden för referensläkemedlets patent eller tilläggsskydd får de resulterande färdiga läkemedel som framställs för det lagstadgade godkännandeförfarandet inte användas kommersiellt.

(64) Detta kommer ~~bl.a.~~ att göra det möjligt ***att vidta alla nödvändiga steg till stöd för en snabb tillgång till generiska läkemedel, bl.a.*** att utföra studier till stöd för prissättning och ersättning samt tillverkning eller inköp av patentskyddade aktiva substanser i syfte att ansöka om godkännande för försäljning under den perioden, vilket bidrar till ~~att~~***snabbt marknadsinträde för läkemedel, i synnerhet*** marknadsinträdet för generiska läkemedel och biosimilarer ~~kan ske~~ den dag då patentet eller tilläggsskyddet upphör. **[Ändr. 47]**

(65) ***En snabb tillgång till generiska läkemedel och biosimilarer framhölls som prioriteringar i rådets slutsatser om att stärka balansen i läkemedelssystemen i Europeiska unionen och dess medlemsstater*** [17]***, i rådets slutsatser om tillgång till läkemedel och medicintekniska produkter för ett starkare och mer resilient EU*** [18] ***och i Europaparlamentets resolution av den 2 mars 2017 om EU:s alternativ för att förbättra tillgången till läkemedel*** [19]***.*** De behöriga myndigheterna bör vägra att validera en ansökan om godkännande för försäljning i vilken det hänvisas till uppgifter om ett referensläkemedel endast på de grunder som anges i detta direktiv. Detsamma gäller alla beslut om att bevilja, ändra, tillfälligt återkalla, begränsa eller upphäva godkännandet för försäljning. De behöriga myndigheterna får inte basera sitt beslut på några andra grunder. Dessa beslut kan i synnerhet inte baseras på referensläkemedlets status vad gäller patent eller tilläggsskydd. ***Det är därför lämpligt att uttryckligen förbjuda denna praxis.*** **[Ändr. 48]**

(65a) One Health-modellen behövs för att avhjälpa antimikrobiell resistens, ett av de största aktuella hälsohoten. Mer än 35 000 personer i unionen/Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och mer än 1,2 miljoner personer världen över beräknas varje år dö som en direkt följd av en infektion på grund av bakterier som är resistenta mot antibiotika [20]***. Det krävs en hög grad av samarbete mellan olika sektorer och globalt. Genom detta direktiv införs samordnade åtgärder för att säkerställa förebyggande och minimering av miljörisker i hela leveranskedjan, användning och bortskaffande, ökad medvetenhet bland patienter, konsumenter samt hälso- och sjukvårdspersonal liksom återhållsam och ansvarsfull användning av antimikrobiella medel.*** **[Ändr. 49]**

(66) För att hantera utmaningen med antimikrobiell resistens bör storleken på förpackningar av antimikrobiella medel vara lämplig för en relevant behandlingscykel med det medlet, ***om möjligt inbegripet dosdispensering,*** och nationella regler om receptbelagda antimikrobiella medel bör säkerställa att de mängder som lämnas ut överensstämmer med de mängder som anges i receptet. ***Att lämna ut det exakta antalet enheter som behövs skulle kunna bidra till att hantera antimikrobiell resistens samt miljöpåverkan.*** **[Ändr. 50]**

---

[17] ***EUT C 269, 23.7.2016, s. 31.***
[18] ***EUT C 269I, 7.7.2021, s. 3.***
[19] ***EUT C 263, 25.7.2018, s. 4.***
[20] ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., m.fl. "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis", Lancet, Vol. 399, nr 10325, s. 629-655.***

(67) Tillhandahållandet av information till hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om lämplig användning, förvaring och bortskaffande av antimikrobiella medel är ett gemensamt ansvar för innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna~~, som~~. ***Medlemsstaterna*** bör säkerställa ~~ett lämpligt insamlingssystem för~~***lämpliga system för insamling och bortskaffande av*** alla läkemedel. **[Ändr. 51]**

(67a) Apotekare och annan hälso- och sjukvårdspersonal bör spela en roll i antimikrobiell läkemedelsbehandling, bland annat genom att ge råd om en återhållsam användning av antibiotika och andra antimikrobiella medel samt om det korrekta bortskaffandet av dem. **[Ändr. 52]**

(68) Även om detta direktiv ~~begränsar användningen av antimikrobiella medel,~~ på grund av den ökande antibiotikaresistensen i unionen~~,~~ ***begränsar användningen av antimikrobiella medel*** genom att ~~fastställa vissa kategorier av~~***receptbelägga antibiotika och*** antimikrobiella medel som ~~är receptbelagda~~***har en identifierad risk för resistens***, bör medlemsstaternas behöriga myndigheter överväga ytterligare ***ett antal*** åtgärder, ~~exempelvis~~***inbegripet*** att utöka antalet antimikrobiella medel som är receptbelagda***, begränsa användningen av vissa antimikrobiella medel till sjukhus, obligatorisk utbildning av hälso- och sjukvårdspersonal om miljöpåverkan av användning av läkemedel och antimikrobiell läkemedelsbehandling*** eller den obligatoriska användningen av diagnostiska tester före förskrivning. ***Medlemsstaterna bör också se till att det finns åtgärder för att skydda förskrivningen av antibiotikaprodukter från påverkan från alla former av ekonomiska incitament som direkt eller indirekt ges till personer som förskriver läkemedel, med tanke på de risker som är förknippade med antimikrobiell resistens och för att undvika risker för miljön, i linje med Europeiska unionens strategi om läkemedel i miljön. Dessutom kan kombinerad användning av flera antimikrobiella aktiva substanser utgöra en särskild risk för utveckling av antimikrobiell resistens. En sådan kombinerad användning bör därför endast förskrivas i undantagsfall där kombinationens nytta/riskförhållande är gynnsamt.*** Medlemsstaternas behöriga myndigheter ***bör främja tillgången till snabba diagnostiska tester i medlemsstaterna och*** bör överväga sådana ytterligare åtgärder i enlighet med nivån på antimikrobiell resistens inom deras territorium och patienternas behov. **[Ändr. 53]**

(69) Förorening av vatten och mark med läkemedelsrester är ett växande miljöproblem, och det finns vetenskaplig evidens för att förekomsten av dessa ämnen i miljön från tillverkning, användning och bortskaffande av dem utgör en risk för miljön och folkhälsan. En utvärdering av lagstiftningen visade att det krävs en förstärkning av de befintliga åtgärderna för att minska effekterna av läkemedlens livscykel på miljön och folkhälsan. Åtgärderna i ~~den här förordningen~~***det här direktivet*** kompletterar den viktigaste miljölagstiftningen, särskilt vattendirektivet (2000/60/EG ([21])), direktivet om miljökvalitetsnormer (2008/105/EG ([22])), grundvattendirektivet (2006/118/EG ([23])), direktivet om rening av avloppsvatten från tätbebyggelse (91/271/EEG ([24])), dricksvattendirektivet (2020/2184 ([25])) ~~och~~***,*** direktivet om industriutsläpp (2010/75/EU ([26])) ***och ramdirektivet om avfall (2008/98/EG)*** ([27]). **[Ändr. 54]**

(69a) Utsläppen av aktiva substanser under tillverkningen kan utgöra ett hot mot miljön och folkhälsan. Miljöriskerna bör därför bedömas och avhjälpas under läkemedlens hela livscykel, från tillverkning till användning och bortskaffande. **[Ändr. 55]**

(69b) Enhetliga läkemedelsförpackningar, särskilt på sjukhusapotek, när sådana produkter förpackas och distribueras i bulk, skulle kunna leda till en minskning av de förpackningsmaterial som används och därigenom minska läkemedlens miljöavtryck, inbegripet dess avfall. Det kan också bidra till att minska läkemedelsbrist och

([21]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/60/EG av den 23 oktober 2000 om upprättande av en ram för gemenskapens åtgärder på vattenpolitikens område (EGT L 327, 22.12.2000, s. 1).

([22]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/105/EG av den 16 december 2008 om miljökvalitetsnormer inom vattenpolitikens område och ändring och senare upphävande av rådets direktiv 82/176/EEG, 83/513/EEG, 84/156/EEG, 84/491/EEG och 86/280/EEG, samt om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/60/EG (EUT L 348, 24.12.2008, s. 84).

([23]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/118/EG av den 12 december 2006 om skydd för grundvatten mot föroreningar och försämring (EUT L 372, 27.12.2006, s. 19).

([24]) Rådets direktiv 91/271/EEG av den 21 maj 1991 om rening av avloppsvatten från tätbebyggelse (EGT L 135, 30.5.1991, s. 40).

([25]) Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2020/2184 av den 16 december 2020 om kvaliteten på dricksvatten (omarbetning) (EUT L 435, 23.12.2020, s. 1).

([26]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/75/EU av den 24 november 2010 om industriutsläpp (samordnade åtgärder för att förebygga och begränsa föroreningar) (omarbetning) (EUT L 334, 17.12.2010, s. 17).

([27]) ***Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/98/EG av den 19 november 2008 om avfall och om upphävande av vissa direktiv (EUT L 312, 22.11.2008, s. 3).***

antimikrobiell resistens. Användning av enheter med en engångsdos som innehåller all relevant information, i sjukhusmiljö, skulle dessutom kunna innebära en minskad risk för läkemedelsfel och därmed öka patientskyddet. Medlemsstaterna bör främja användningen av förskurna tryckförpackningar med enhetsdoser i sjukhusmiljöer och, vid behov, successivt vid utdelning på apotek. **[Ändr. 56]**

(69c) Användningen av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel, inbegripet antimikrobiella medel, har ökat deras koncentrationer i många miljöreservoarer såsom mark, sediment och vattenförekomster under de senaste 20 åren och miljökoncentrationen ökar sannolikt ytterligare i takt med att befolkningen ökar och åldras. Utsläpp av läkemedel i miljön kan inte bara skada ekosystem och vilda djur och växter, utan kan också undergräva effekten hos dessa läkemedel. Vissa läkemedels kemiska och metaboliska stabilitet innebär att upp till 90 % av deras aktiva substanser släpps ut i miljön i ursprunglig form efter användning. **[Ändr. 57]**

(70) Ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel i unionen måste innehålla en miljöriskbedömning och riskreducerande åtgärder. Om sökanden inte lämnar in en fullständig eller tillräckligt underbyggd miljöriskbedömning eller inte föreslår riskreducerande åtgärder som i tillräcklig utsträckning hantera de risker som identifierats i miljöriskbedömningen, bör godkännandet för försäljning avslås. Miljöriskbedömningen bör uppdateras när nya uppgifter eller nya rön om relevanta risker blir tillgängliga.

(70a) I undantagsfall då miljöriskbedömningen är ofullständig på grund av att uppgifter saknas, och detta vederbörligen kan berättigas och motiveras av innehavaren av godkännandet för försäljning, bör det av folkhälsoskäl vara möjligt att släppa ut läkemedlet på marknaden förenat med vissa villkor och skyldigheter efter godkännandet. Om ett läkemedel har godkänts och miljöriskbedömningen är ofullständig på grund av att uppgifter saknas bör innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in den ifyllda miljöriskbedömningen inom den tidsfrist som överenskommits med myndigheterna och fullgöra eventuella andra skyldigheter efter godkännandet. **[Ändr. 58]**

(71) De som ansöker om godkännande för försäljning bör beakta förfaranden för miljöriskbedömning i andra EU-rättsliga ramar som kan vara tillämpliga på kemikalier, beroende av deras användning. Det finns utöver den här förordningen ytterligare fyra viktiga ramar: i) industrikemikalier (Reach, förordning (EG) nr 1907/2006), ii) biocider (förordning (EG) nr 528/2012), iii) bekämpningsmedel (förordning (EG) nr 1107/2009), och iv) veterinärmedicinska läkemedel (förordning (EU) 2019/6). Som en del av den gröna given har kommissionen föreslagit en strategi för kemikalier som innebär en kemikalie – en bedömning ([28]), i syfte att öka registreringssystemets effektivitet, minska kostnaderna och minska onödiga djurförsök. ***Miljöriskbedömningen täcker riskerna i samband med tillverkning. Efterlevnad av relevant unionslagstiftning och nationell lagstiftning i fråga om miljöskydd i tillverkningsledet bör i allmänhet betraktas som en relevant riskreducerande åtgärd när det gäller tillverkning. Detta bör också gälla för tillverkning i tredjeländer med en miljöskyddsnivå som är likvärdig med unionens. Mer miljövänliga läkemedel skulle bidra positivt till människors hälsa.*** **[Ändr. 59]**

(72) Utsläpp av antimikrobiella medel till miljön från tillverkningsanläggningar kan leda till antimikrobiell resistens, vilket är ett globalt problem oavsett var utsläppen äger rum. Därför bör miljöriskbedömningens tillämpningsområde utvidgas till att omfatta risken för selektion för antimikrobiell resistens under hela livscykeln för antimikrobiella medel, inklusive tillverkning. ***Vid tidpunkten för antagandet av detta direktiv finns det för miljöriskbedömningen ingen vetenskapligt erkänd metod för att mäta annan antimikrobiell resistens än antibiotikaresistens. Kommissionen bör därför, efter samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), Europeiska centrumet för förebyggande och kontroll av sjukdomar (ECDC) och Europeiska miljöbyrån (EEA), utfärda riktlinjer för hur miljöriskbedömningar ska genomföras för selektion för antimikrobiell resistens för andra mikroorganismer än bakterier.*** **[Ändr. 60]**

(73) Förslaget innehåller också bestämmelser om en riskbaserad strategi när det gäller de skyldigheter som innehavare av godkännande för försäljning hade i fråga om miljöriskbedömning före oktober 2005 och inrättandet av ett monografisystem över miljöriskbedömningar av aktiva substanser. Sökande bör ha tillgång till detta monografisystem över miljöriskbedömningar vid utförandet av en miljöriskbedömning för en ny ansökan.

([28]) Meddelande från kommissionen till Europaparlamentet, Europeiska rådet, rådet, Europeiska ekonomiska och sociala kommittén samt Regionkommittén, Den europeiska gröna given, Bryssel 2019 (COM(2019) 640 final).

(74) För läkemedel som godkänts före oktober 2005 och som inte har genomgått en miljöriskbedömning bör särskilda bestämmelser införas för att inrätta ett riskbaserat prioriteringsprogram för inlämning eller uppdatering av miljöriskbedömningar av innehavarna av godkännande för försäljning.

(74a) Enligt Århuskonventionen om tillgång till information, allmänhetens deltagande i beslutsprocesser och tillgång till rättslig prövning i miljöfrågor [29] ***har allmänheten rätt att få information om miljöfrågor, inbegripet om miljöriskbedömningen av en läkemedelsprodukt.*** **[Ändr. 61]**

(75) Cypern, Irland, Malta och Nordirland har historiskt sett förlitat sig på leveranser av läkemedel från eller genom andra delar av Förenade kungariket än Nordirland. Efter Förenade konungariket Storbritannien och Nordirlands utträde ur Europeiska unionen och Europeiska atomenergigemenskapen måste särskilda undantag från detta direktiv införas för läkemedel som levereras till Cypern, Irland, Malta och Nordirland från eller genom andra delar av Förenade kungariket än Nordirland, för att förhindra brist på läkemedel och i slutändan säkerställa en hög folkhälsoskyddsnivå. För att säkerställa enhetlig tillämpning av unionsrätten i medlemsstaterna bör de undantag som är tillämpliga i Cypern, Irland och Malta endast vara tillfälliga.

(76) När ett godkänt pediatriskt prövningsprogram har lett till godkännandet av en pediatrisk indikation för en produkt som redan saluförs för andra terapeutiska indikationer, bör innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att släppa ut produkten på samma marknader inom två år från den dag då indikationen godkändes, i syfte att säkerställa att alla barn i unionen har tillgång till de produkter som särskilt godkänts för pediatrisk användning.

(77) Av folkhälsoskäl är det nödvändigt att säkerställa fortsatt tillgång till säkra och effektiva läkemedel som godkänts för pediatriska indikationer. Därför bör det, om innehavaren av ett godkännande för försäljning avser att dra tillbaka ett sådant läkemedel från marknaden, finnas arrangemang så att barnpopulationen även fortsättningsvis kan få tillgång till det berörda läkemedlet. För att bidra till detta bör läkemedelsmyndigheten underrättas i god tid om varje sådan avsikt och den bör offentliggöra den informationen.

(78) För att både innehavarna av godkännande för försäljning och de behöriga myndigheterna ska slippa onödiga administrativa och ekonomiska bördor bör vissa rationaliseringsåtgärder införas, i enlighet med principen ”digitalt som standard”. Det bör införas en elektronisk ansökan om godkännande för försäljning och om ändring av villkoren för godkännande för försäljning.

(79) I allmänhet bör riskhanteringsplaner för generiska läkemedel och biosimilarer inte utarbetas och lämnas in, med tanke på att referensläkemedlet har en sådan plan, utom i särskilda fall då en riskhanteringsplan bör tillhandahållas. Dessutom bör ett godkännande för försäljning i allmänhet beviljas utan tidsbegränsning. I undantagsfall kan det fattas beslut om en förnyelse, men endast av motiverade skäl som rör läkemedlets säkerhet.

(80) I händelse av risk för folkhälsan bör innehavaren av godkännandet för försäljning eller de behöriga myndigheterna på eget initiativ kunna vidta brådskande begränsningsåtgärder av säkerhets- eller effektskäl. I sådana fall bör dubbla bedömningar undvikas när hänskjutningsförfarandet inleds.

(81) För att tillgodose patienternas behov härrör ett ökande antal innovativa läkemedel från eller kombineras med andra produkter som kan tillverkas eller testas och regleras enligt mer än en unionsrättslig ram. På liknande sätt utövar myndigheter, som inrättats enligt olika unionsrättsliga ramar, i allt högre grad tillsyn över samma anläggningar. För att säkerställa säker och effektiv produktion av och tillsyn över sådana produkter och för att möjliggöra en lämplig leverans till patienterna är det viktigt att säkerställa samstämmighet. Samstämmighet och tillräcklig anpassning kan endast säkerställas genom lämpligt samarbete vid utvecklingen av de metoder och principer som tillämpas enligt de olika unionsrättsliga ramarna. Därför bör det ingå ett lämpligt samarbete i flera bestämmelser i detta direktiv, t.ex. vad gäller bestämmelser om rådgivning om klassificering, tillsyn eller utarbetande av riktlinjer.

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

(82) För produkter där ett läkemedel kombineras med en medicinteknisk produkt bör tillämpligheten av de två olika regelverken anges, och det bör säkerställas att de två tillämpliga regelverken samverkar på lämpligt sätt. Detsamma bör gälla när läkemedel kombineras med andra produkter än medicintekniska produkter.

(83) För att säkerställa att de behöriga myndigheterna har all den information som de behöver för bedömningen när det gäller integrerade kombinationer av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt eller kombinationer av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt, bör den som ansöker om godkännande för försäljning lämna uppgifter om säker och effektiv användning av den integrerade kombinationen av läkemedlet och den medicintekniska produkten eller av kombinationen av läkemedlet och den andra produkten. Den behöriga myndigheten bör bedöma nytta/riskförhållandet för den integrerade kombinationen med beaktande av hur lämpligt det är att läkemedlets används tillsammans med den medicintekniska produkten eller den andra produkten.

(84) För att säkerställa att de behöriga myndigheterna har all den information som behövs för bedömningen av läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt (dvs. läkemedel som tillhandahålls i en förpackning tillsammans med en medicinteknisk produkt eller som är avsett att användas tillsammans med en medicinteknisk produkt till vilken hänvisas i produktresumén) bör den som ansöker om godkännande för försäljning lämna uppgifter om säker och effektiv användning av läkemedlet, med beaktande av dess användning tillsammans med den medicintekniska produkten. Den behöriga myndigheten bör bedöma nytta/riskförhållandet för läkemedlet, även med beaktande av användningen av läkemedlet tillsammans med den medicintekniska produkten.

(85) I direktivet klargörs också att en medicinteknisk produkt som ingår i en integrerad kombination måste uppfylla de allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 ([30]). En medicinteknisk produkt endast för användning med en medicinteknisk produkt måste uppfylla alla krav i förordning (EU) 2017/745. Ett läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt som inte understöder den medicintekniska produkten bör uppfylla kraven i detta direktiv och i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], med beaktande av dess användning tillsammans med den medicintekniska produkten, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i förordning (EU) 2017/745.

(86) När det gäller alla dessa produkter (integrerade kombinationer av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt, läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt och kombinationer av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt) bör den behöriga myndigheten också kunna begära att den som ansöker om godkännande för försäljning översänder all nödvändig ytterligare information, och den som ansöker om godkännande för försäljning bör vara skyldig att på begäran lämna in all sådan information. När det gäller läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt som inte understöder den medicintekniska produkten bör den som ansöker om godkännande för försäljning också, på begäran av den behöriga myndigheten, lämna in all ytterligare information om den medicintekniska produkten, med beaktande av dess användning tillsammans med läkemedlet, som är relevant för övervakningen av läkemedlet efter godkännandet, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

(87) För en integrerad kombination av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt och för kombinationer av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt bör innehavaren av godkännandet för försäljning även ha det övergripande ansvaret för hela produkten när det gäller läkemedlets överensstämmelse med kraven i detta direktiv och i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] och säkerställa att informationsflödet samordnas mellan sektorerna under bedömningsförfarandet och under läkemedlets livscykel.

(88) För att säkerställa läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt i alla tillverknings- och distributionsled måste innehavaren av godkännandet för försäljning vid behov ansvara för att spåra en aktiv substans, ett hjälpämne eller varje annan substans som används vid tillverkningen av läkemedlet och som är avsedd att ingå i läkemedlet eller förväntas förekomma i läkemedlet, t.ex. föroreningar, nedbrytningsprodukter eller främmande ämnen.

([30]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, om ändring av direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och om upphävande av rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG (EUT L 117, 5.5.2017, s. 1).

(89) Av folkhälsoskäl bör innehavare av godkännande för försäljning kunna säkerställa spårbarheten för varje substans som används, är avsedd att eller förväntas förekomma i ett läkemedel i alla tillverknings- och distributionsled, och kunna identifiera varje fysisk eller juridisk person som har levererat dessa substanser till dem. Därför bör det finnas förfaranden och system för att tillhandahålla den informationen om det skulle behövas med tanke på läkemedlens kvalitet, säkerhet eller effekt.

(90) Utvecklingen av läkemedel är ett område där varken vetenskapen eller tekniken står stilla. Under de senaste årtiondena har det kommit fram nya kategorier av läkemedel, t.ex. biologiska läkemedel, biosimilarer och läkemedel för avancerad terapi, och i framtiden fagterapier. Dessa produktkategorier kan i vissa fall kräva anpassade regler för att full ut beakta deras särskilda egenskaper. Därför bör en framtidsinriktad rättslig ram innehålla bestämmelser som möjliggör sådana anpassade ramar enligt stränga kriterier och enligt en befogenhet för kommissionen som vägleds av Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga bidrag.

(91) Anpassningarna kan innebära anpassade, förbättrade, undantagna eller uppskjutna krav jämfört med standardläkemedel. De kan omfatta ändringar av dokumentationskraven för sådana läkemedel, hur sökandena påvisar läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt eller krav på skräddarsydda kontroller av tillverkningen och på god tillverkningssed, samt ytterligare kontrollmetoder före och under läkemedlens administrering och användning. Anpassningarna bör dock inte gå utöver vad som är nödvändigt för att uppnå målet med anpassningen till de särskilda egenskaperna.

(92) För att öka beredskapen och insatserna vid hälsohot, särskilt utvecklingen av antimikrobiell resistens, kan anpassade ramar vara relevanta för att underlätta en snabb förändring av antimikrobiella medels sammansättning för att bibehålla deras effekt. Användningen av etablerade plattformar skulle möjliggöra en effektiv och snabb anpassning av dessa läkemedel till det kliniska sammanhanget.

(93) För att optimera resursanvändningen både för dem som ansöker om godkännande för försäljning och för behöriga myndigheter och för att undvika dubbla bedömningar av kemiska aktiva substanser i läkemedel***, vilket inbegriper cell- och genterapier,*** bör de som ansöker om godkännande för försäljning kunna förlita sig på ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen eller en monografi i Europeiska farmakopén, i stället för att lämna in de relevanta uppgifter som krävs i enlighet med bilaga II. Ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen kan beviljas av läkemedelsmyndigheten om de relevanta uppgifterna om den berörda aktiva substansen inte redan omfattas av en monografi i Europeiska farmakopén eller av ett annat certifikat för masterfilen för den aktiva substansen. Kommissionen bör ges befogenhet att fastställa förfarandet för den enda bedömningen av masterfilen för den aktiva substansen. För att ytterligare optimera resursanvändningen bör kommissionen ges befogenhet att tillåta användningen av ett certifieringssystem även för ***ytterligare masterfiler, inbegripet*** masterfiler för ~~ytterligare~~ kvalitetsbegrepp, dvs. när det gäller andra aktiva substanser än kemiska aktiva substanser eller andra substanser som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel och som krävs enligt bilaga II, t.ex. nya hjälpämnen, adjuvanser, ***råvaror, virala vektorer och andra utgångsmaterial, odlingsmedier,*** prekursorer till radiofarmaka och mellanprodukter till aktiva substanser, när mellanprodukten är en kemisk aktiv substans i sig eller används tillsammans med en biologisk substans***, och när det gäller råvaror och utgångsmaterial som används för tillverkning av cellterapi och genterapi***. **[Ändr. 62]**

(94) Med hänsyn till folkhälsan och den rättsliga enhetligheten samt för att minska administrativa bördor och stärka förutsägbarheten för de ekonomiska aktörerna bör ändringar av alla typer av godkännanden för försäljning omfattas av harmoniserade regler.

(95) Villkoren för ett godkännande för försäljning av ett humanläkemedel kan ändras efter att det har beviljats. Samtidigt som de viktigaste delarna av en ändring fastställs i detta direktiv bör kommissionen ges befogenhet att komplettera dessa delar genom fastställande av ytterligare nödvändiga delar, att anpassa systemet till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, inklusive digitalisering, samt att säkerställa att onödiga administrativa bördor undviks för både innehavare av godkännande för försäljning och behöriga myndigheter.

(96) Den vetenskapliga och tekniska utvecklingen inom dataanalys och datainfrastruktur ger värdefullt stöd till utvecklingen av, godkännandet av och tillsynen över läkemedel. Den digitala omvandlingen har påverkat hur regleringsbeslut fattas genom att processen har blivit mer datadriven och tillsynsmyndigheternas möjligheter att få tillgång till evidens under ett läkemedels hela livscykel har ökat. I detta direktiv erkänns att medlemsstaternas

behöriga myndigheter har möjlighet att få tillgång till och analysera uppgifter som lämnats in oberoende av den som ansöker om godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning. På grundval av detta bör medlemsstaterna behöriga myndigheter ta initiativ till att uppdatera produktresumén om nya uppgifter om effekt eller säkerhet påverkar nytta/riskförhållandet för ett läkemedel.

(97) Tillgång till enskilda patientuppgifter från kliniska studier i ett strukturerat format som möjliggör statistisk analys är värdefull för att hjälpa tillsynsmyndigheter att förstå den inlämnade evidensen och för att ge underlag för regleringsbeslut om ett läkemedels nytta/riskförhållande. Det är viktigt att denna möjlighet införs i lagstiftningen för att ytterligare möjliggöra datadrivna bedömningar av nytta/riskförhållandet i alla skeden av ett läkemedels livscykel. Genom detta direktiv ges därför medlemsstaternas behöriga myndigheter befogenhet att begära sådana uppgifter som en del av bedömningen av ursprungliga ansökningar och ansökningar efter godkännandet för försäljning. På grund av hälsodatas känsliga karaktär bör de behöriga myndigheterna skydda sin uppgiftsbehandling och säkerställa att den respekterar uppgiftsskyddsprinciperna om laglighet, korrekthet och öppenhet, ändamålsbegränsning, uppgiftsminimering, riktighet, lagringsminimering, integritet och konfidentialitet. Om det vid tillämpningen av detta direktiv är nödvändigt att behandla personuppgifter bör sådan behandling ske i enlighet med unionsrätten om skydd av personuppgifter. All behandling av personuppgifter inom ramen för detta direktiv bör ske i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordningar (EU) 2016/679 ([31]) och (EU) 2018/1725 ([32]).

(98) Av folkhälsoskäl behövs det regler om farmakovigilans för att förhindra, upptäcka och bedöma biverkningar av läkemedel som har släppts ut på unionsmarknaden, eftersom läkemedlens säkerhetsprofil inte är fullständigt känd förrän de har släppts ut på marknaden.

(99) För att säkerställa läkemedel som används är fortsatt säkra, är det nödvändigt att säkerställa att systemen för farmakovigilans inom unionen kontinuerligt anpassas med beaktande av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

(100) Det är nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom området farmakovigilans.

(101) Syftet med den ökade användningen av elektroniska kommunikationsnät för information om biverkningar av läkemedel som saluförs inom unionen är att göra det möjligt för behöriga myndigheter att samtidigt dela informationen. ***I detta avseende bör medlemsstaterna sträva efter att direkt informera de berörda parter som rapporterar biverkningar om det finns någon uppdatering av läkemedlens säkerhetsprofil.*** **[Ändr. 63]**

(102) Det ligger i unionens intresse att säkerställa att systemen för farmakovigilans av centralt godkända läkemedel och av läkemedel som godkänns genom andra förfaranden överensstämmer med varandra.

(103) Innehavare av godkännande för försäljning bör vara proaktivt ansvariga för en fortlöpande farmakovigilans av de läkemedel som de släpper ut på marknaden.

(104) Användningen av färgämnen i humanläkemedel och i veterinärmedicinska läkemedel regleras för närvarande genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG ([33]) och är begränsad till dem som godkänts i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008 om livsmedelstillsatser ([34]), för vilka

([31]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679 av den 27 april 2016 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter och om upphävande av direktiv 95/46/EG (allmän dataskyddsförordning) (EUT L 119, 4.5.2016, s. 1).

([32]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/1725 av den 23 oktober 2018 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter som utförs av unionens institutioner, organ och byråer och om det fria flödet av sådana uppgifter samt om upphävande av förordning (EG) nr 45/2001 och beslut nr 1247/2002/EG (EUT L 295, 21.11.2018, s. 39).

([33]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG av den 23 april 2009 om färgämnen som får tillsättas läkemedel (EUT L 109, 30.4.2009, s. 10).

([34]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008 av den 16 december 2008 om livsmedelstillsatser (EUT L 354, 31.12.2008, s. 16).

specifikationer fastställs i kommissionens förordning (EU) nr 231/2012 ([35]). Användningen av andra hjälpämnen än färgämnen i läkemedel omfattas av unionsreglerna om läkemedel och ingår i utvärderingen av ett läkemedels sammantagna nytta/riskförhållande.

(105) Erfarenheten har visat att det är nödvändigt att i viss utsträckning bibehålla principen om att använda färgämnen som godkänts som livsmedelstillsatser i läkemedel. Dock bör det föreskrivas en särskild bedömning vad gäller användningen av ett färgämne i läkemedel när den livsmedelstillsatsen stryks från unionsförteckningen över livsmedelstillsatser. I detta specifika fall bör därför läkemedelsmyndigheten göra en egen bedömning vad gäller användningen av färgämnet i läkemedel, med beaktande av livsmedelsmyndighetens yttrande och den bakomliggande vetenskapliga evidensen samt av eventuell ytterligare vetenskaplig evidens och med särskild hänsyn till användningen i läkemedel. Läkemedelsmyndigheten bör också ansvara för att uppmärksamma eventuell vetenskaplig evidens om de färgämnen som endast får användas i läkemedel. Direktiv 2009/35/EG bör därför upphävas.

(106) När det gäller tillsyn och inspektioner måste tillverkning och import av utgångsmaterial eller mellanprodukter, och även av funktionella hjälpämnen, stå under tillsyn på grund av deras understödjande verkan med avseende på den aktiva substansen och på grund av deras eventuella påverkan på läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt.

(107) Det främsta syftet med alla föreskrifter som rör tillverkning och distribution av läkemedel bör vara att skydda folkhälsan.

(108) Det bör säkerställas att i medlemsstaterna genomförs tillsynen och kontrollen av läkemedlens tillverkning och distribution av den behöriga myndighetens officiella företrädare som uppfyller vissa minimivillkor på kompetens.

(109) I vissa fall måste kanske tillverkningen eller testningen av läkemedel ske på anläggningar nära patienterna, till exempel i fråga om läkemedel för avancerad terapi med kort hållbarhetstid. I sådana fall måste kanske dessa tillverknings- eller testningsled decentraliseras till flera anläggningar för att nå patienter i hela unionen. När tillverknings- eller testningsleden är decentraliserade bör de utföras under ansvar av en sakkunnig person vid en auktoriserad central anläggning***. För att säkerställa att de decentraliserade anläggningarna inom denna ram fungerar smidigt med den verksamhet som är relevant för unionens övriga rättsliga ramar, bör dessutom de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som övervakar de decentraliserade anläggningarna samordna sina verksamheter och tillsynsuppgifter med de relevanta myndigheter som ansvarar för tillsynen av tillverkning eller testning inom ramen för andra unionsakter***. De decentraliserade anläggningarna bör inte behöva ett separat tillverkningstillstånd annat än det som beviljats den berörda centrala anläggningen, men de bör registreras av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är etablerad. När det gäller läkemedel som innehåller, består av eller härrör från autologt humanmaterial måste de decentraliserade anläggningarna registreras som en SoHO-enhet enligt definitionen i och i enlighet med [SoHO-förordningen] för översyn av SoHO-donatorer och bedömning av lämplighet, testning av donatorer och tillvaratagande, eller enbart för tillvaratagande när det gäller produkter som tillverkas för autolog användning. **[Ändr. 64]**

(110) Kvaliteten på de läkemedel som tillverkas eller finns tillgängliga i unionen bör garanteras genom att det krävs att de aktiva substanser som ingår i deras sammansättning överensstämmer med principerna för god tillverkningssed när det gäller dessa läkemedel. Det har visat sig nödvändigt att stärka unionens bestämmelser om inspektioner och att i en unionsdatabas sammanställa resultaten av dessa inspektioner.

(111) Kontrollen av att relevanta enheter efterlever de rättsliga kraven vad gäller tillverkning, distribution och användning av läkemedel genom ett tillsynssystem är av grundläggande betydelse för att säkerställa att målen i detta direktiv uppnås på ett effektivt sätt. Medlemsstaternas behöriga myndigheter bör därför ha befogenhet att utföra inspektioner på plats eller på distans, som en del av tillsynssystemet i alla led av tillverkning, distribution och användning av läkemedel eller aktiva substanser, och förlita sig på resultaten av inspektioner som utförs av betrodda tredjeländers behöriga myndigheter. För att inspektionerna ska förbli effektiva bör de behöriga myndigheterna få göra gemensamma inspektioner och vid behov även oanmälda inspektioner.

([35]) Kommissionens förordning (EU) nr 231/2012 av den 9 mars 2012 om fastställande av specifikationer för de livsmedelstillsatser som förtecknas i bilagorna II och III till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008 (EUT L 83, 22.3.2012, s. 1).

(112) De behöriga myndigheterna bör bestämma hur ofta kontrollerna ska ske, med beaktande av risken och den förväntade efterlevnaden i olika situationer. På så sätt bör de behöriga myndigheterna kunna fördela resurserna där risken är högst. I vissa fall bör dock tillsynssystemet tillämpas utan hänsyn till riskerna eller den misstänkta bristande efterlevnaden, t.ex. innan ett tillverkningstillstånd beviljas.

(113) Inom ramen för förfarandet för certifiering enligt ”Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia” kontrollerar Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM), som upprättats av Europarådet, genom inspektioner om de uppgifter som lämnats av sökanden bekräftar monografiernas lämplighet för att kontrollera kemisk renhet, mikrobiologisk kvalitet och TSE-risk (i förekommande fall). Genom förfarandet kontrolleras också om tillverkningen överensstämmer med god tillverkningssed för aktiva substanser. Beroende på resultatet av inspektionen utfärdas ett intyg om överensstämmelse eller bristande överensstämmelse med god tillverkningssed av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård eller av den medlemsstat som deltar i inspektionen.

(114) Varje företag som tillverkar eller importerar läkemedel bör införa metoder för att säkerställa att all information som ges om ett läkemedel överensstämmer med de godkända användningsvillkoren.

(115) Villkoren för att lämna ut läkemedel till allmänheten bör harmoniseras.

(116) Personer som förflyttar sig inom unionen har rätt att medföra en skälig mängd läkemedel som de lagligen erhållit och som är avsedd för personligt bruk. Det bör också vara möjligt för en person som är bosatt i en medlemsstat att från en annan medlemsstat erhålla en skälig mängd läkemedel för personligt bruk.

(117) Enligt [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] omfattas vissa läkemedel av ett unionsgodkännande för försäljning. I detta sammanhang behöver det fastställas receptstatus för läkemedel som omfattas av unionsgodkännande för försäljning. Det är därför viktigt att fastställa kriterierna på grundval av de unionsbeslut som kommer att fattas.

(118) De grundläggande principer som är tillämpliga på receptstatusen för läkemedel i unionen eller i berörda medlemsstater bör därför harmoniseras, med utgångspunkt i de principer som Europarådet redan fastslagit på detta område och det harmoniseringsarbete som utförts inom ramen för FN i fråga om narkotiska eller psykotropa substanser (FN:s allmänna narkotikakonvention från 1961 och konventionen om psykotropa ämnen från 1971).

(119) Många av de förfaranden som berör partihandel med läkemedel kan omfatta flera medlemsstater samtidigt.

(120) För att garantera att dessa produkter lagras, transporteras och hanteras under lämpliga förhållanden är det nödvändigt att kontrollera hela distributionskedjan för läkemedel, från tillverkning i eller import till unionen fram tills de lämnas ut till allmänheten. De krav som bör antas för detta kommer att avsevärt underlätta tillbakadragande av produkter med säkerhetsbrister från marknaden och tillåta effektivare insatser mot förfalskningar.

(121) Varje person som bedriver partihandel med läkemedel bör inneha ett särskilt tillstånd. Apotek och personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten och som uteslutande ägnar sig åt denna verksamhet bör undantas från kravet på särskilt tillstånd. För att kontrollera hela distributionskedjan för läkemedel är det dock nödvändigt för apotek och personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten att föra register över transaktioner avseende mottagna produkter.

(122) Ett godkännande för försäljning bör omfattas av vissa grundläggande villkor och det är den berörda medlemsstatens ansvar att säkerställa att dessa villkor uppfylls. Alla medlemsstater bör erkänna godkännanden som beviljats av andra medlemsstater.

(123) Vissa medlemsstater inför vissa allmännyttiga skyldigheter för partihandlare som tillhandahåller läkemedel till apotek och för personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten. Dessa medlemsstater bör även i fortsättningen kunna införa dessa skyldigheter för partihandlare som är etablerade inom deras territorium. De bör även kunna införa samma skyldigheter för partihandlare i andra medlemsstater, förutsatt att de inte föreskriver

strängare skyldigheter än de som de har infört för sina egna partihandlare och förutsatt att dessa skyldigheter kan anses vara motiverade med hänsyn till skyddet av folkhälsan och står i proportion till syftet med detta skydd.

(123a) Apotekare och annan hälso- och sjukvårdspersonal har en viktig roll inom primärvården, särskilt när det gäller att sätta samman, lämna ut och sälja läkemedel som patienterna behöver, ge råd om korrekt användning och eventuella biverkningar och stödja patienter som lider av akuta och kroniska sjukdomar. I sjukhusmiljö anordnar sjukhusapotekare farmaceutiska samråd och utformar individanpassade läkemedelsplaner, i samarbete med annan hälso- och sjukvårdspersonal, patienter och vårdgivare. Sjukhusapotekare och lokala apotekare kan spela en viktig roll för användningen av elektroniska bipacksedlar och för förståelsen av informationen i pappersbroschyrer. **[Ändr. 65]**

(124) Det bör fastställas regler om utformningen av märkning och bipacksedlar. ***Bipacksedeln bör vara lättläst och lättförståelig för användarna, särskilt för de avsedda patientgrupperna, och outplånlig. Bipacksedlar ingår i kategorin konsulterande läsning, vilket innebär att relevant information bör hittas utan att hela bipacksedeln läses. För bättre läsbarhet kan bipacksedeln ha en typografisk hierarki och ett läsbart typsnitt. Vid utformningen bör ledstjärnan i första hand vara funktion och läsbarhet snarare än estetik.*** **[Ändr. 66]**

(125) ***Det är avgörande att utbyta korrekt information med allmänheten för att främja förtroendet för vetenskapen och regelverket och stödja patienternas och konsumenternas hälsokompetens. De behöriga myndigheterna bör när så är lämpligt också dela aktuell information med hälso- och sjukvårdspersonal, inbegripet apotekare, och med forskarvärlden.*** Bestämmelserna om den information som tillhandahålls användare bör ge ett omfattande konsumentskydd så att läkemedlen kan användas korrekt på grundval av fullständig och begriplig information. **[Ändr. 67]**

(126) Saluföringen av läkemedel vilkas märkning och bipacksedlar följer bestämmelserna i detta direktiv bör inte förbjudas eller hindras av skäl som har samband med märkningen eller bipacksedeln.

(127) Användningen av elektroniska och tekniska alternativ, och inte bara tryckta bipacksedlar***, som kompletterar de tryckta bipacksedlar som är avgörande för patienter med begränsad digital hälsokompetens***, kan underlätta tillgången till läkemedel och distributionen av läkemedel och bör alltid garantera alla patienter likvärdig ~~eller bättre~~ information jämfört med produktinformationen i pappersform. ***I detta avseende är det nödvändigt att säkerställa skyddet av personuppgifter enligt förordning (EU) 2016/679 och förhindra identifiering, profilering eller spårning av enskilda personer.*** **[Ändr. 68]**

(128) Medlemsstaterna har varierande nivåer av digital kompetens och tillgång till internet. Dessutom kan patienternas och hälso- och sjukvårdspersonalens behov skilja sig åt. Det är därför nödvändigt att medlemsstaterna har ett utrymme för skönsmässig bedömning när det gäller att anta åtgärder som möjliggör produktinformation i elektronisk form samtidigt som det säkerställs att ingen patient lämnas utanför, med beaktande av behoven hos olika åldersgrupper och de olika nivåerna av digital kompetens hos befolkningen, och med säkerställande av att produktinformationen är lättillgänglig för alla patienter. ~~Medlemsstaterna bör successivt införa elektronisk produktinformation, samtidigt som de säkerställer~~***En bipacksedel bör göras tillgänglig elektroniskt och ingå i pappersformat, utom i de fall då medlemsstaten efter samråd beslutar att endast göra den elektroniska produktinformationen tillgänglig. Den elektroniska produktinformationen bör göras tillgänglig i*** full överensstämmelse med reglerna om skydd av personuppgifter och ~~följer~~***följa*** harmoniserade standarder som tagits fram på EU-nivå. ***Den digitala informationen bör vara lättillgänglig för alla patienter. På grundval av resultaten från pilotförsök på sjukhus bör skyldigheten att tillhandahålla en tryckt bipacksedel inte gälla för läkemedel som inte är avsedda för patientens egenvård.*** **[Ändr. 69]**

(129) ~~Om~~ Medlemsstaterna ~~beslutar att~~***bör göra*** bipacksedeln ***tillgänglig elektroniskt och i pappersformat, utom i de fall då medlemsstaten beslutar att*** ~~i princip~~ endast ~~ska finnas~~***göra den elektroniska produktinformationen tillgänglig. Om bipacksedeln bara finns tillgänglig*** elektroniskt bör ~~de~~***medlemsstaterna*** också säkerställa att det finns en pappersversion av bipacksedeln som patienterna kan få på begäran och utan extra kostnad. De bör också säkerställa att den digitala informationen är lättillgänglig för alla patienter, till exempel genom att det på produktens yttre förpackning finns en digitalt läsbar streckkod som leder patienten till den elektroniska versionen av bipacksedeln. **[Ändr. 70]**

(130) Användningen av flerspråkiga förpackningar kan vara ett sätt att få tillgång till läkemedel, särskilt på små marknader och vid hot mot folkhälsan. Om flerspråkiga förpackningar används får medlemsstaterna tillåta att märkningen och bipacksedeln är på ett av unionens officiella språk som allmänt förstås i de medlemsstater där den flerspråkiga förpackningen saluförs. ***Elektronisk läkemedelsinformation kan underlätta omfördelningen av förpackningar mellan medlemsstaterna, men språkkraven på etiketter kan förbli en utmaning. Att bevilja undantag till kravet på ett officiellt språk samt skyldigheten att använda det internationella generiska namnet för läkemedel som inte är avsedda för patienters egenvård skulle, utöver tillhandahållandet av elektronisk produktinformation, kunna förbättra tillgången till läkemedel och underlätta omfördelningen mellan medlemsstaterna.*** **[Ändr. 71]**

(131) För att säkerställa en hög grad av insyn i det offentliga stödet till forskning om och utveckling av läkemedel bör det för alla läkemedel vara ett krav att rapportera det offentliga bidraget till utvecklingen av ett visst läkemedel. Med tanke på de praktiska svårigheterna att ***i tredjeländer*** fastställa stödet till en viss produkt från indirekta offentliga finansieringsinstrument, såsom skatteförmåner, bör rapporteringsskyldigheten ***om ekonomiskt stöd från enheter utanför unionen*** endast gälla direkt offentligt ekonomiskt stöd, såsom direkta bidrag eller kontrakt. Bestämmelserna i detta direktiv säkerställer därför, utan att det påverkar tillämpningen av reglerna om skydd av konfidentiella uppgifter och personuppgifter, insyn när det gäller ~~allt direkt~~ ekonomiskt stöd från offentliga myndigheter eller offentliga organ ***eller filantropisk eller icke-vinstdrivande organisation eller fond*** för forskning om och utveckling av läkemedel. **[Ändr. 72]**

(132) För att säkerställa att den information som innehavaren av godkännandet för försäljning offentliggör är korrekt måste den uppgivna informationen granskas av en oberoende revisor.

(133) För att säkerställa en harmoniserad och konsekvent rapportering av offentliga bidrag till utvecklingen av ett visst läkemedel bör kommissionen kunna anta genomförandeakter för att klargöra de principer och det format som innehavaren av godkännandet för försäljning bör följa vid rapporteringen av denna information.

(134) Detta direktiv påverkar inte tillämpningen av åtgärder som antagits i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/114/EG ([36]) eller Europaparlamentets och rådets direktiv 2005/29/EG ([37]). Bestämmelserna om marknadsföring av läkemedel i detta direktiv bör därför i förekommande fall betraktas som lex specialis i förhållande till direktiv 2005/29/EG.

(135) Marknadsföring kan, även om den gäller receptfria läkemedel, påverka folkhälsan och leda till snedvridning av konkurrensen. Därför bör marknadsföring av läkemedel uppfylla vissa kriterier. Den som är behörig att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel kan bedöma den information som marknadsföringen innehåller tack vare sin kunskap, utbildning och erfarenhet. Marknadsföring av läkemedel som riktar sig till personer som inte i tillräckligt hög grad kan bedöma riskerna med att använda läkemedlen kan leda till felaktig användning eller överkonsumtion som kan skada folkhälsan. Därför bör marknadsföring riktad till allmänheten för receptbelagda läkemedel förbjudas. Dessutom är det förbjudet att i reklamsyfte dela ut gratisprover till allmänheten, och även teleshopping för läkemedel är förbjuden i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/13/EU ([38]). Det bör vara möjligt att, enligt vissa restriktiva villkor, lämna ut gratisprover av läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut sådana så att dessa personer kan bli förtrogna med nya produkter och skaffa sig erfarenhet av att hantera dem.

([36]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/114/EG av den 12 december 2006 om vilseledande och jämförande reklam (EUT L 376, 27.12.2006, s. 21).

([37]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2005/29/EG av den 11 maj 2005 om otillbörliga affärsmetoder som tillämpas av näringsidkare gentemot konsumenter på den inre marknaden och om ändring av rådets direktiv 84/450/EEG och Europaparlamentets och rådets direktiv 97/7/EG, 98/27/EG och 2002/65/EG samt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 2006/2004 (direktiv om otillbörliga affärsmetoder) (EUT L 149, 11.6.2005, s. 22).

([38]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/13/EU av den 10 mars 2010 om samordning av vissa bestämmelser som fastställs i medlemsstaternas lagar och andra författningar om tillhandahållande av audiovisuella medietjänster (direktiv om audiovisuella medietjänster) (EUT L 95, 15.4.2010, s. 1).

(135a) Tydlig, opartisk och oberoende information från hälso- och sjukvårdspersonal till allmänheten om ett läkemedel och dess korrekta användning kan spela en viktig roll för att informera medborgarna och motverka felaktig information, särskilt vid hälsokriser som covid-19-pandemin. Medlemsstaterna bör säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal utan hinder kan dela tydlig, opartisk och oberoende information, oavsett om det sker i ett direkt samtal med patienten eller i en bredare kommunikation. **[Ändr. 73]**

(136) Marknadsföring av läkemedel bör syfta till att sprida objektiv och opartisk information om läkemedlet. Därför bör det vara uttryckligen förbjudet att negativt framhäva ett annat läkemedel eller att antyda att det marknadsförda läkemedlet kan vara säkrare eller effektivare än ett annat läkemedel. Jämförelser mellan läkemedel får endast göras om den informationen anges i produktresumén för det marknadsförda ~~läkemedlet~~***läkemedlets relevanta indikationer och patientpopulation***. Detta förbud omfattar alla läkemedel, även biosimilarer, och det skulle därför vara vilseledande att i marknadsföringen hänvisa till att en biosimilar inte skulle vara utbytbar mot det ursprungliga biologiska läkemedlet eller någon annan biosimilar för samma ursprungliga biologiska läkemedel. Ytterligare stränga regler om negativ och jämförande reklam för konkurrerande läkemedel kommer att förbjuda påståenden som kan vilseleda personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut dem. **[Ändr. 74]**

(137) Spridning av information som uppmuntrar till inköp av läkemedel bör betraktas som marknadsföring av läkemedel, även om informationen inte avser ett visst läkemedel utan ospecificerade läkemedel.

(138) Marknadsföringen av läkemedel bör omfattas av stränga villkor och en effektiv och ändamålsenlig övervakning. I detta syfte bör de övervakningsmekanismer som fastställts genom direktiv 2006/114/EG beaktas.

(138a) På grund av sociala mediers globala räckvidd utsätts patienter och konsumenter i allt högre grad för marknadsföringsmetoder såsom att kändisar används för att marknadsföra läkemedel. Kommissionen bör bedöma exponeringen för och effekterna av marknadsföring av och reklam för läkemedel online och anta särskilda regler för att reglera sådana reklam- och marknadsföringsmetoder. **[Ändr. 75]**

(139) Läkemedelsrepresentanter spelar en betydande roll när det gäller reklam för läkemedel. Vissa skyldigheter bör därför införas för dem, i synnerhet skyldigheten att lämna en produktresumé till de personer de besöker.

(139a) Även minimala incitament kan leda till partiska beslut beträffande läkares förskrivning. För att undvika intressekonflikter bör medlemsstaterna därför föra ett öppenhetsregister över värdeöverföring avseende marknadsföring som riktar sig till personer som är behöriga att förskriva läkemedel. Kommissionen bör inrätta en webbportal med en förteckning över alla nationella register över värdeöverföringar till personer som är behöriga att förskriva läkemedel. **[Ändr. 76]**

(140) Innovativa kombinationsläkemedel och andra utvecklade läkemedel är komplexa när det gäller sammansättning och administrering. Utöver de personer som är behöriga att förskriva läkemedel måste därför även de personer som är behöriga att administrera läkemedel vara förtrogna med alla egenskaper hos dessa läkemedel, särskilt vad gäller säker administrering och användning, inklusive de omfattande anvisningarna till patienterna. Därför bör det även vara tillåtet att informera om receptbelagda läkemedel till personer som är behöriga att administrera dem.

(141) De personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel bör ha tillgång till en neutral och objektiv informationskälla vad gäller de produkter som är tillgängliga på marknaden. Det är dock medlemsstaternas uppgift att vidta alla åtgärder i detta syfte mot bakgrund av förhållandena i det egna landet.

(142) För att säkerställa att information om användningen av läkemedel på barn har beaktats på lämpligt sätt vid godkännandet för försäljning måste det, när det gäller nya läkemedel eller vid utvecklingen av pediatriska indikationer för redan godkända läkemedel som omfattas av ett patent eller ett tilläggsskydd, införas ett krav på att det läggs fram antingen resultat av studier på barnpopulationen i enlighet med ett godkänt pediatriskt prövningsprogram eller bevis på att undantag eller uppskov beviljats, vid tidpunkten för inlämning av en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om en ny terapeutisk indikation, en ny läkemedelsform eller en ny administreringsväg. För att säkerställa att de uppgifter om användningen av ett läkemedel på barn som ligger till

grund för ett godkännande för försäljning, bör de behöriga myndigheter som ansvarar för godkännandet av ett läkemedel kontrollera efterlevnaden av det godkända pediatriska prövningsprogrammet och eventuella undantag och uppskov i valideringssteget för ansökningar om godkännande för försäljning.

(143) För att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter ska få information om säker och effektiv användning av läkemedel i barnpopulationen och om resultaten av de studier som utförts i enlighet med ett pediatriskt prövningsprogram, oavsett om de stöder användningen av läkemedlet på barn, bör lämplig information ingå i produktresumén och, i förekommande fall, på bipacksedeln. Information om undantag bör också ingå i produktinformationen. När alla delar av det pediatriska prövningsprogrammet har genomförts, bör detta anges i godkännandet för försäljning, och det bör sedan utgöra grunden för de belöningar som kan tilldelas företag.

(144) Relevanta uppgifter och relevant information som samlats in genom kliniska studier som utförts före införandet i unionen av en förordning om läkemedel för barn och som mottagits av de behöriga myndigheterna, bör bedömas utan onödigt dröjsmål och beaktas vid eventuella ändringar av befintliga godkännanden för försäljning.

(145) För att säkerställa enhetliga villkor för genomförandet av ~~denna förordning~~***detta direktiv*** bör kommissionen tilldelas genomförandebefogenheter. Dessa befogenheter bör utövas i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011 ([39]). **[Ändr. 77]**

(146) På grund av behovet av att minska den totala tiden för godkännande av läkemedel bör tiden mellan yttrandet från kommittén för humanläkemedel (CHMP) och det slutliga beslutet om ett beslut från kommissionen om nationella godkännanden för försäljning, särskilt vid hänskjutanden, i princip inte vara längre än 46 dagar.

(147) På grundval av läkemedelsmyndighetens yttrande bör kommissionen anta ett beslut om hänskjutande genom genomförandeakter. I motiverade fall kan kommissionen skicka tillbaka yttrandet för ytterligare granskning eller avvika från läkemedelsmyndighetens yttrande i sitt beslut. För att ta hänsyn till behovet av att snabbt göra läkemedel tillgängliga för patienterna bör det erkännas att ordföranden för ständiga kommittén för humanläkemedel kommer att använda de mekanismer som finns tillgängliga enligt förordning (EU) nr 182/2011 och särskilt möjligheten att inhämta kommitténs yttrande genom skriftligt förfarande och inom snabba tidsfrister som i princip inte kommer att överstiga tio kalenderdagar.

(148) Kommissionen bör bemyndigas att anta alla nödvändiga ändringar av bilaga II för att beakta den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

(149) I syfte att komplettera eller ändra vissa icke väsentliga delar av detta direktiv bör befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt delegeras till kommissionen med avseende på följande: fastställande av förfarandet för granskning av ansökan om certifikat för masterfilen för den aktiva substansen, offentliggörandet av sådana certifikat, förfarandet för ändringar av masterfilen för den aktiva substansen och av dess certifikat samt tillgång till masterfilen för den aktiva substansen och till dess utredningsrapport; fastställande av ~~masterfiler för~~ ytterligare ~~kvalitetsbegrepp~~***masterfiler*** för att lämna information om en beståndsdel i ett läkemedel, förfarandet för granskning av ansökan om ett certifikat för masterfilen för ~~ytterligare~~ kvalitetsbegrepp ***eller ett certifikat för masterfilen för plattformsteknik***, offentliggörandet av sådana certifikat, förfarandet för ändringar av masterfilen ~~för ytterligare kvalitetsbegrepp~~ och av dess certifikat samt tillgång till masterfilen ~~för ytterligare kvalitetsbegrepp~~ och till dess utredningsrapport; fastställande i vilka situationer det kan krävas effektstudier efter det att läkemedlet godkänts; fastställande av de läkemedelskategorier för vilka det bör beviljas ett godkännande för försäljning som omfattas av särskilda skyldigheter samt fastställande av förfaranden och krav för att bevilja ett sådant godkännande för försäljning och för att förnya det; fastställande av undantag för ändringar och av de kategorier i vilka ändringar bör klassificeras, fastställande av förfaranden för granskning av ansökningar om ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning samt fastställande av villkor och förfaranden för samarbete med tredjeländer och internationella organisationer för granskning av

([39]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011 av den 16 februari 2011 om fastställande av allmänna regler och principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter (EUT L 55, 28.2.2011, s. 13).

ansökningar om sådana ändringar. Det är särskilt viktigt att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå, och att dessa samråd genomförs i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning ([40]). För att säkerställa lika stor delaktighet i förberedelsen av delegerade akter erhåller Europaparlamentet och rådet alla handlingar samtidigt som medlemsstaternas experter, och deras experter ges systematiskt tillträde till möten i kommissionens expertgrupper som arbetar med förberedelse av delegerade akter. **[Ändr. 78]**

(150) Syftet med detta direktiv är att möjliggöra rätten till tillgång till förebyggande hälsovård och till medicinsk vård på de villkor som fastställs i nationell lagstiftning och praxis samt att säkerställa en hög nivå av skydd för människors hälsa vid utformning och genomförande av all unionspolitik och alla unionsåtgärder, vilket fastställs i artikel 35 i Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna.

(151) Eftersom målen för detta direktiv, nämligen att fastställa regler för läkemedel som skyddar folkhälsan och miljön samt säkerställer en fungerande inre marknad, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna – eftersom nationella regler skulle leda till bristande harmonisering, ojämlik tillgång till läkemedel för patienterna och hinder på den interna marknaden – utan snarare på grund av sin omfattning kan uppnås bättre på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen. I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går detta direktiv inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå dessa mål.

(152) I enlighet med den gemensamma politiska förklaringen av den 28 september 2011 från medlemsstaterna och kommissionen om förklarande dokument ([41]), har medlemsstaterna åtagit sig att, när det är motiverat, låta anmälan av införlivandeåtgärder åtföljas av ett eller flera dokument som förklarar förhållandet mellan de olika delarna i direktivet och motsvarande delar i de nationella instrumenten för införlivande. Lagstiftaren anser att det är motiverat att sådana dokument översänds avseende detta direktiv.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Kapitel I:

Innehåll, tillämpningsområde och definitioner

Artikel 1

Innehåll och tillämpningsområde

1. I detta direktiv fastställs regler för utsläppande på marknaden, tillverkning, import, export, tillhandahållande, distribution, farmakovigilans, kontroll och användning av humanläkemedel.

2. Detta direktiv ska tillämpas på humanläkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden ***i medlemsstaterna***. **[Ändr. 79]**

3. Kapitel XI ska, förutom på de produkter som avses i punkt 2, även tillämpas på utgångsmaterial, aktiva substanser, hjälpämnen och mellanprodukter.

4. Om en produkt, med beaktande av alla dess egenskaper, omfattas av definitionen av ett läkemedel och av definitionen av en produkt som omfattas av annan unionsrätt och det föreligger en konflikt mellan detta direktiv och annan unionsrätt ska bestämmelserna i det här direktivet ha företräde.

I fall där det uppstår frågor om ett ämnes eller en produkts rättsliga status, med beaktande av alla dess egenskaper, ska den behöriga myndigheten eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, läkemedelsmyndigheten samråda med andra relevanta rådgivande organ och tillsynsorgan i syfte att fatta ett beslut om den det berörda ämnets eller den berörda produktens rättsliga status. I varje beslut i en sådan fråga ska den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten offentliggöra synpunkter från andra myndigheter eller organ med vilka samråd ägt rum. **[Ändr. 80]**

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

5. Direktivet ska inte tillämpas på

a) läkemedel som bereds på apotek enligt ett recept som utfärdats för en enskild patient (magistral beredning),

b) läkemedel som bereds på apotek enligt en farmakopé och som ska lämnas ut direkt till de patienter som betjänas av det berörda apoteket ***eller till ett annat apotek som avser att lämna ut läkemedlet direkt till patienten*** (officinell beredning), **[Ändr. 81]**

c) prövningsläkemedel enligt definitionen i artikel 2.5 i förordning (EU) nr 536/2014.

ca) läkemedel som i vederbörligen motiverade fall har framställts i förväg av läkemedelsavdelningen på ett sjukhus (sjukhusberedning) och som tillhandahålls på recept av sjukhusets läkemedelsavdelning till en eller flera patienter. **[Ändr. 82]**

6. Läkemedel som avses i punkt 5 a ***och b*** får i vederbörligen motiverade fall beredas i förväg av ett apotek som betjänar ett sjukhus, på grundval av de beräknade förskrivningarna på sjukhuset under de följande sju dagarna ***eller, i vederbörligen motiverade fall på grundval av läkemedlets hållbarhet inom en annan tidsfrist***. **[Ändr. 83]**

7. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att utveckla produktionen och användningen av läkemedel som härrör från ämnen av mänskligt ursprung från frivilliga obetalda donationer***, i enlighet med förordning (EU) 2024/1938.*** **[Ändr. 84]**

8. Detta direktiv och samtliga förordningar som anges i detta direktiv ska inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som, av skäl som inte tas upp i ovannämnda unionslagstiftning, förbjuder eller begränsar användning av särskilda typer av ämnen av mänskligt ursprung eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från dessa djurceller eller ämnen av mänskligt ursprung. Medlemsstaterna ska meddela kommissionen uppgifter om relevant nationell lagstiftning.

9. Bestämmelserna i detta direktiv ska inte påverka de befogenheter som medlemsstaternas myndigheter har vare sig i fråga om prissättning på läkemedel eller i fråga om att låta läkemedel omfattas av nationella sjukförsäkringssystem på grundval av hälsorelaterade, ekonomiska och sociala förhållanden.

10. Detta direktiv ska inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar

~~a) försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som preventivmedel eller abortframkallande medel,~~ **[Ändr. 85]**

b) användning av särskilda typer av ämnen av mänskligt ursprung eller djurceller, av skäl som inte tas upp i ovannämnda unionslagstiftning,

c) försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från dessa djurceller eller ämnen av mänskligt ursprung, av skäl som inte tas upp i unionslagstiftningen.

Artikel 2

Läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag

1. Genom undantag från artikel 1.1 ska endast denna artikel tillämpas på läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med kraven i punkt 3 och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares ***och eventuellt en sjukhusfarmaceuts*** exklusiva yrkesmässiga ansvar***. För att uppfylla kriteriet om ett icke-rutinmässigt förfarande ska undantaget endast göras*** i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för ***att tillgodose*** en enskild ~~patient~~***patients särskilda behov*** (läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag). **[Ändr. 86]**

2. För tillverkning av ett läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag ska det krävas ett godkännande av den behöriga myndigheten i medlemsstaten (godkännande av sjukhusundantag). Medlemsstaterna ska anmäla alla sådana godkännanden och senare ändringar till läkemedelsmyndigheten.

En ansökan om godkännande av sjukhusundantag ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sjukhuset ligger. ***Ansökan ska innehålla belägg för kvalitet, säkerhet och förväntad effekt hos de läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantaget.*** **[Ändr. 87]**

3. Medlemsstaterna ska säkerställa att läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag uppfyller ~~krav som är likvärdiga~~***en till sjukhusprocesser anpassad god praxis för apoteksberedningar som samtidigt fortfarande är likvärdig*** med sådan god tillverkningssed och spårbarhet för läkemedel för avancerad terapi som avses i artiklarna 5 och 15 i ***Europaparlamentets och rådets*** förordning (EG) nr 1394/2007 ([42]), och med krav avseende farmakovigilans som är likvärdiga med dem som fastställs på unionsnivå enligt [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. ***Detta ska omfatta platsinspektioner samt planer för spårbarhet och farmakovigilans samt utvärdering av prekliniska och kliniska data som tagits fram av sökanden.*** **[Ändr. 88]**

4. Medlemsstaterna ska säkerställa att uppgifter om användning av och säkerhet och effekt hos läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag ***samt alla relevanta uppgifter från patientuppföljning under en tillräcklig tid efter det att läkemedlet för avancerad terapi har administrerats,*** samlas in och rapporteras av innehavaren av godkännandet av sjukhusundantag till medlemsstatens behöriga myndighet minst en gång per år***. Uppgifterna ska samlas in och rapporteras på ett strukturerat och standardiserat sätt som möjliggör exakta, tillförlitliga och jämförbara resultat och slutsatser***. Medlemsstatens behöriga myndighet ska granska dessa uppgifter och kontrollera att läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag uppfyller de krav som avses i punkt 3. ***De behöriga myndigheterna ska se till att ideella och akademiska institutioner ges vetenskaplig och rättslig rådgivning för att säkerställa lämpliga rapporteringsmekanismer.*** **[Ändr. 89]**

5. Om ett sjukhusundantag upphävs på grund av säkerhets- eller effektrisker ska den behöriga myndigheten i de medlemsstater som har godkänt sjukhusundantaget underrätta läkemedelsmyndigheten och de behöriga myndigheterna i övriga medlemsstater.

6. Medlemsstatens behöriga myndighet ska årligen till läkemedelsmyndigheten översända uppgifter om användning av och säkerhet och effekt hos ett läkemedel för avancerad terapi som beretts enligt godkännandet av sjukhusundantag Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaternas behöriga myndigheter och kommissionen, inrätta och ***genom regelbundna uppdateringar*** upprätthålla en databas för de uppgifterna ***samt för information om beviljande, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännanden av sjukhusundantag, som ska uppdateras regelbundet***. ***Databasen ska vara allmänt tillgänglig, med undantag för personuppgifter och konfidentiell affärsinformation.*** **[Ändr. 90]**

7. Kommissionen ska anta genomförandeakter för att fastställa följande:

~~a) Närmare uppgifter om den ansökan om godkännande av sjukhusundantag som avses i punkt 1 andra stycket, inklusive belägg för kvalitet, säkerhet och effekt hos de läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag, med avseende på godkännandet och senare ändringar.~~ **[Ändr. 91]**

b) Format för insamling och rapportering av de uppgifter som avses i punkt 4.

c) Former för kunskapsutbyte mellan innehavare av godkännande av sjukhusundantag i samma medlemsstat eller olika medlemsstater.

ca) Formerna för vägledning för akademiska och andra icke-vinstdrivande enheter för att hjälpa dem att uppfylla kraven i klausulen om sjukhusundantag. **[Ändr. 92]**

~~d) Former för beredning och användning av läkemedel för avancerad terapi enligt sjukhusundantaget och ett icke-rutinmässigt förfarande.~~ **[Ändr. 93]**

Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2.

Senast den... [24 månader efter dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen anta genomförandeakter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa

a) närmare uppgifter för den ansökan om godkännande av sjukhusundantag som avses i punkt 1 andra stycket, inklusive belägg för kvalitet, säkerhet och effekt hos de läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag, med avseende på godkännandet och senare ändringar,

b) former för ett harmoniserat genomförande av beredning och användning av läkemedel för avancerad terapi enligt sjukhusundantaget och ett icke-rutinmässigt förfarande. **[Ändr. 94]**

([42]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 1).

8. Läkemedelsmyndigheten ska till kommissionen överlämna en rapport om erfarenheterna av godkännanden av sjukhusundantag på grundval av bidrag från medlemsstaterna och de uppgifter som avses i punkt 4. ***Rapporten ska offentliggöras.*** Den första rapporten ska överlämnas tre år efter den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader från datumet för detta direktivs ikraftträdande] och därefter vart femte år. **[Ändr. 95]**

8a. Genom undantag från punkt 1 får medlemsstaterna tillåta gränsöverskridande utbyte av läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag i motiverade fall av medicinska behov och i avsaknad av andra lösningar för den enskilda patienten. En andra läkare och en sjukhusfarmaceut i den mottagande medlemsstaten ska utses för det exklusiva yrkesmässiga ansvaret för användning och insamling av uppföljningsuppgifter för läkemedlet för avancerad terapi. Information om det gränsöverskridande utbytet ska lämnas till de behöriga myndigheterna i båda medlemsstaterna och ska delas i den offentliga databas som avses i punkt 6 av den behöriga myndigheten i ursprungsmedlemsstaten för läkemedlet för avancerad terapi. **[Ändr. 96]**

Artikel 3

Undantag under vissa omständigheter

1. För att tillgodose speciella behov får en medlemsstat från tillämpningsområdet för detta direktiv undanta läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning och som bereds i enlighet med en utförlig beskrivning från en behörig person inom hälso- och sjukvården, under denna persons direkta personliga ansvar, för att användas av en enskild patient***, eller som bereds i enlighet med en behörig myndighets specifikationer***. I sådana fall ska medlemsstaterna dock uppmana ***och upprätta kanaler för*** hälso- och sjukvårdspersonal och patienter ~~att rapportera~~***för rapportering av*** uppgifter om säkerheten vid användningen av sådana produkter till den behöriga myndigheten i medlemsstaten i enlighet med artikel 97. **[Ändr. 97]**

För allergenläkemedel som tillhandahålls i enlighet med denna punkt får medlemsstatens behöriga myndigheter begära att relevant information lämnas in i enlighet med bilaga II.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 30 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] får medlemsstaterna tillfälligt godkänna användning och distribution av ett icke godkänt läkemedel med anledning av misstänkt eller konstaterad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller joniserande strålning som kan orsaka skada.

3. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavare av godkännande för försäljning, tillverkare och hälso- och sjukvårdspersonal inte ställs till civilrättsligt eller administrativt ansvar för konsekvenser som beror på användning av ett läkemedel för andra än godkända terapeutiska indikationer eller på användning av ett icke godkänt läkemedel, när denna användning rekommenderas eller krävs av en behörig myndighet för att hantera misstänkt eller konstaterad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller joniserande strålning som kan orsaka skada. Dessa bestämmelser ska tillämpas oavsett om ett nationellt eller centraliserat godkännande för försäljning har beviljats.

4. Skadeståndsansvaret för produkter med säkerhetsbrister, enligt vad som föreskrivs i [rådets direktiv 85/374/EEG ([43]) – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med det nya instrumentet COM(2022) 495 när det är antaget], ska inte påverkas av punkt 3.

Artikel 4

Definitioner

1. I detta direktiv gäller följande definitioner:

1. läkemedel: varje substans eller kombination av substanser som uppfyller minst ett av följande villkor:

   a) Varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor.

([43]) Rådets direktiv 85/374/EEG av den 25 juli 1985 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skadeståndsansvar för produkter med säkerhetsbrister (EGT L 210, 7.8.1985, s. 29).

b) Varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller administreras till människor i syfte att antingen återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan, eller för att ställa diagnos.

2. substans: varje ämne oavsett ursprung, såsom

a) humant, t.ex. vävnader och celler, blod från människa, sekret från människa och blodprodukter från människa,

b) animaliskt, t.ex. hela djur, djurorgan och delar av djurorgan, djurvävnader, djurceller, sekret från djur, toxiner, extrakt, djurblod och blodprodukter från djur,

c) vegetabiliskt, t.ex. växter (inklusive alger), växtdelar, växtsekret, växtexsudat och växtextrakt,

d) kemiskt, t.ex. grundämnen, naturligt förekommande kemiska material och kemiska produkter erhållna genom kemisk förändring eller syntes,

e) mikroorganismer, t.ex. bakterier, virus och protozoer,

f) svampar, inklusive mikrosvampar (jäst).

3. aktiv substans: varje substans eller blandning av substanser som är avsedd att användas vid tillverkningen av ett läkemedel och som, när den används vid tillverkningen av ett läkemedel, blir en aktiv substans i det läkemedlet som är avsett att utöva farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner, eller för att ställa diagnos.

4. utgångsmaterial: varje material som en aktiv substans tillverkas av eller extraheras från.

5. hjälpämne: varje innehållsämne som ingår i ett läkemedel utöver den aktiva substansen.

6. funktionellt hjälpämne: hjälpämne som bidrar till eller förstärker ett läkemedels verkan eller som understöder den aktiva substansens verkan men som inte i sig bidrar terapeutiskt.

7. läkemedel för avancerad terapi: läkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 a i förordning (EG) nr 1394/2007.

8. allergenprodukt: varje läkemedel som är avsett att identifiera eller framkalla en specifik förvärvad förändring av den immunologiska reaktionen på ett allergen.

9. behöriga myndigheter: läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter.

10. läkemedelsmyndigheten: Europeiska läkemedelsmyndigheten.

11. preklinisk: studie eller test som utförs in vitro***, ex vivo***, in silico eller in chemico, eller icke-humant in vivo-test i samband med prövningen av ett läkemedels säkerhet och effekt. Ett sådant test kan omfatta enkla och komplexa metoder baserade på mänskliga celler, mikrofysiologiska system inklusive organ-på-chip, datormodellering ***och andra in silico-metoder***, andra metoder baserade på människans biologi eller annan biologi***, inbegripet modeller som bygger på vattenlevande ägg och ryggradslösa djurarter*** samt djurbaserade försök. **[Ändr. 98]**

12. referensläkemedel: läkemedel som är eller har varit godkänt i unionen enligt artikel 5, i enlighet med artikel 6.

13. generiskt läkemedel: läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensläkemedlet.

14. biologiskt läkemedel: läkemedel vars aktiva substans framställs av eller extraheras från en biologisk källa och som på grund av sin komplexitet, karakterisering och kvalitetsbestämning kan kräva en kombination av fysikalisk-kemisk-biologisk testning, tillsammans med tillämplig kontrollstrategi.

15. tillstånd om tillgång: originalhandling som är undertecknad av ägaren till uppgifterna eller av dennes företrädare, där det anges att uppgifterna får användas till förmån för en tredje part av en behörig myndighet eller kommissionen för tillämpning av detta direktiv.

16. läkemedel med fast doskombination: läkemedel som består av en kombination av aktiva substanser och som är avsett att släppas ut på marknaden som en enda läkemedelsform.

17. kombinationsförpackning: förpackning som innehåller fler än ett läkemedel med ett enda fantasinamn och som är avsedd att användas vid en medicinsk behandling där de enskilda läkemedlen i förpackningen administreras samtidigt eller efter varandra för medicinska ändamål.

18. radiofarmakon (radioaktivt läkemedel): varje läkemedel som i bruksfärdig form innehåller en eller flera radionuklider (radioaktiva isotoper) för medicinskt ändamål.

19. radionuklidgenerator: varje system där det ingår en fast modernuklid ur vilken det framställs en dotternuklid, som avlägsnas genom eluering eller genom någon annan metod och som används i ett radiofarmakon.

20. kit: varje preparat som ska rekonstrueras eller kombineras med radionuklider i det slutliga radiofarmakonet, i regel innan det administreras.

21. radionuklidprekursor: varje annan radionuklid som framställts för radioaktiv märkning av annan substans innan det administreras.

22. antimikrobiellt medel: varje läkemedel som har direkt verkan på mikroorganismer och används för behandling eller förebyggande av infektioner eller infektionssjukdomar, inklusive antibiotika, antivirala medel ~~och~~***,*** antimykotika ***och medel mot protozoer***. **[Ändr. 99]**

23. integrerad kombination av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt: kombination av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt enligt definitionen i förordning (EU) 2017/745 där

    a) dessa två utgör en integrerad enhet och där läkemedlets verkan är huvudsaklig och inte understöder den medicintekniska produktens verkan, eller

    b) den medicintekniska produkten är avsedd att administrera läkemedlet och båda två släpps ut på marknaden på ett sådant sätt att de utgör en enda integrerad enhet, vilken uteslutande är avsedd att användas i den givna kombinationen och där den medicintekniska produkten inte går att återanvända.

24. kombinationsläkemedel för avancerad terapi: läkemedel enligt definitionen i artikel 2 i förordning (EG) nr 1394/2007, inklusive när ett läkemedel för genterapi ingår i kombinationsläkemedlet för avancerad terapi.

25. läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt: läkemedel som tillhandahålls i en förpackning tillsammans med en medicinteknisk produkt eller som är avsett att användas tillsammans med en viss medicinteknisk produkt enligt definitionen i förordning (EU) 2017/745, och till vilket hänvisas i produktresumén.

26. kombination av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt: kombination av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt (enligt definitionen i förordning (EU) 2017/745 ***och Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/746*** ([44])) och där dessa två är avsedda att användas i den givna kombinationen i enlighet med produktresumén. **[Ändr. 100]**

27. immunologiskt läkemedel:

    a) varje vaccin eller allergenprodukt, eller

    b) varje läkemedel som består av toxiner eller sera som används för att framkalla passiv immunitet eller för att diagnostisera immunstatus.

28. vaccin: varje läkemedel som är avsett att framkalla ett immunsvar för förebyggande, inklusive postexponeringsprofylax, och för behandling av sjukdomar som orsakas av ett smittämne.

29. läkemedel för genterapi: läkemedel~~, utom vacciner mot infektionssjukdomar, som innehåller~~ ***av typ 1*** eller ~~består av~~***typ 2.***

    ~~a) en substans eller en kombination av substanser avsedda att redigera specifika sekvenser hos värdgenomet eller som innehåller eller består av celler som genomgått en sådan ändring, eller~~

    ~~b) en rekombinant eller syntetisk nukleinsyra som används på eller administreras till människor i syfte att reglera, ersätta eller lägga till en gensekvens som förmedlar dess effekt genom transkription eller translation av det överförda genetiska materialet eller som innehåller eller består av celler som genomgått dessa ändringar.~~ **[Ändr. 101]**

([44]) ***Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/746 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik och om upphävande av direktiv 98/79/EG och kommissionens beslut 2010/227/EU (EUT L 117, 5.5.2017, s. 176).***

29a. läkemedel för genterapi av typ 1: läkemedel som innehåller eller består av en substans eller en kombination av substanser som redigerar specifika sekvenser hos värdgenomet eller som innehåller eller består av celler som genomgått en sådan ändring. **[Ändr. 102]**

29b. läkemedel för genterapi av typ 2: ett läkemedel, utom vacciner mot infektionssjukdomar, som innehåller eller består av en rekombinant eller syntetisk nukleinsyra som används på eller administreras till människor i syfte att reglera, ersätta eller lägga till en gensekvens som förmedlar dess effekt genom transkription eller translation av det överförda genetiska materialet eller som innehåller eller består av celler som genomgått dessa ändringar. **[Ändr. 103]**

30. läkemedel för somatisk cellterapi: biologiskt läkemedel som har följande egenskaper:

    a) Det innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för väsentlig modifiering så att biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturella egenskaper som är relevanta för den avsedda kliniska användningen har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att användas för samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren och givaren.

    b) Det tillhandahålls med uppgift om att det har förmåga att eller används på eller administreras till människor i syfte att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan hos dess celler eller vävnader.

    Vid tillämpning av led a ska särskilt de modifieringar som förtecknas i bilaga I till förordning (EG) nr 1394/2007 inte anses vara väsentliga modifieringar.

30a. plattformsteknik: en teknik eller en samling tekniker som är omfattande, väldefinierad, reproducerbar och används till stöd för utvecklingen, tillverkningsprocessen, kvalitetskontroll eller undersökning av läkemedel eller deras komponenter som är beroende av tidigare kunskap och som fastställs enligt samma underliggande vetenskapliga principer. **[Ändr. 104]**

30b. masterfil för plattformsteknik: ett dokument som utarbetats av ägaren till plattformstekniken och som innehåller data om en plattformsteknik för vilken de underliggande vetenskapliga principerna som plattformstekniken bygger på föreligger rimlig vetenskaplig säkerhet att de förblir oförändrade för läkemedel och gäller, oavsett vilka komponenter som läggs till plattformen för ett läkemedel. **[Ändr. 105]**

31. andra SoHO-deriverade läkemedel än läkemedel för avancerad terapi: varje läkemedel som innehåller, består av eller härrör från ett ämne av mänskligt ursprung (även kallat humanmaterial eller SoHO) enligt definitionen i förordning [SoHO-förordningen], utom vävnader och celler, och som är av standardiserad enhetlighet och som bereds med hjälp av

    a) en industriell process som inbegriper poolning av donationer ***för andra ändamål än bearbetning av ämnen av mänskligt ursprung för koncentrat eller inaktivering av patogener***, eller **[Ändr. 106]**

    b) en process där en aktiv substans extraheras från ämnet av mänskligt ursprung eller där ämnet av mänskligt ursprung omvandlas genom att dess inneboende egenskaper ändras.

32. riskhanteringsplan: detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

33. miljöriskbedömning: utvärdering av de miljörisker eller folkhälsorisker som uppstår till följd av att läkemedlet släpps ut i miljön i samband med ***tillverkning,*** användning och bortskaffande av läkemedlet samt identifieringen av riskförebyggande, riskbegränsande och riskreducerande åtgärder. För läkemedel med en antimikrobiell verkningsmekanism omfattar miljöriskbedömning också en utvärdering av risken för selektion för antimikrobiell resistens i miljön på grund av tillverkning, användning och bortskaffande av det läkemedlet. **[Ändr. 107]**

34. antimikrobiell resistens: mikroorganismers förmåga att överleva eller växa vid en sådan koncentration av en antimikrobiell substans som vanligen är ***eller som tidigare var*** tillräcklig för att hämma tillväxten av eller döda sådana mikroorganismer. **[Ändr. 108]**

35. risk i samband med användning av ett läkemedel: varje risk

    a) som har att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt med avseende på patienthälsan eller folkhälsan,

    b) för oönskade miljöeffekter som läkemedlet medför,

    c) för oönskade folkhälsoeffekter till följd av utsläpp av läkemedlet i miljön, inklusive antimikrobiell resistens.

36. masterfil för den aktiva substansen: dokument som innehåller en detaljerad beskrivning av tillverkningsprocessen, kvalitetskontrollen under tillverkningen och valideringen av processen och som tillverkaren av den aktiva substansen har utarbetat i ett separat dokument.

37. pediatriskt prövningsprogram: forsknings- och utvecklingsprogram som syftar till att säkerställa att nödvändiga uppgifter erhålls för att fastställa villkoren för att ett läkemedel får godkännas för behandling av barnpopulationen.

38. barnpopulation: del av befolkningen som är mellan 0 (från födseln) och 18 år.

39. recept: varje recept på läkemedel som utfärdats av en yrkesverksam person med behörighet att göra det.

40. läkemedelsmissbruk: regelbunden eller sporadisk, avsiktlig och överdriven användning av läkemedel som ger skadliga fysiska eller psykiska effekter.

41. nytta/riskförhållande: utvärdering av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till riskerna enligt led 35 a.

42. företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning: person, vanligen kallad lokal företrädare, som innehavaren av godkännandet för försäljning har utsett till sin företrädare i den berörda medlemsstaten.

43. bipacksedel: information för användaren som åtföljer läkemedlet.

44. yttre förpackning: förpackning som läkemedelsbehållaren placerats i.

45. läkemedelsbehållare: behållare eller förpackning av annat slag som befinner sig i omedelbar kontakt med läkemedlet.

46. märkning: information på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen.

47. läkemedlets benämning: antingen ett fantasinamn som inte riskerar att förväxlas med den gängse benämningen, eller en gängse benämning eller ett vetenskapligt namn som åtföljs av ett varumärke eller namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning.

48. gängse benämning: internationellt generiskt namn som Världshälsoorganisationen rekommenderat för en aktiv substans.

49. läkemedlets styrka: halten av de aktiva substanserna i ett läkemedel uttryckt i mängd per dosenhet, volymenhet eller viktenhet beroende på läkemedelsform.

50. förfalskat läkemedel: varje läkemedel som betecknas oriktigt med avseende på

    a) dess identitet, inklusive dess förpackning och märkning, dess benämning eller dess sammansättning avseende något av dess innehållsämnen, inklusive hjälpämnen, eller dessa innehållsämnens styrka,

    b) dess ursprung, inklusive dess tillverkare, dess tillverkningsland, dess ursprungsland eller dess innehavare av godkännande för försäljning, eller

    c) dess historik, inklusive register och handlingar angående de använda distributionskanalerna.

    Denna definition omfattar inte oavsiktliga kvalitetsdefekter och påverkar inte intrång i immateriella rättigheter.

51. hot mot folkhälsan: hot mot folkhälsan som fastställts på unionsnivå av kommissionen i enlighet med artikel 23.1 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/2371 ([45]).

52. enhet som inte bedriver ekonomisk verksamhet: varje juridisk eller fysisk person som inte bedriver ekonomisk verksamhet och som

    a) inte är ett företag eller kontrolleras av ett företag, och

    b) inte har ingått några avtal med något företag om sponsring eller deltagande i läkemedelsutveckling.

53. mikroföretag samt små och medelstora företag: mikroföretag samt små och medelstora företag enligt definitionen i artikel 2 i kommissionens rekommendation 2003/361/EG ([46]).

([45]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/2371 av den 23 november 2022 om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa och om upphävande av beslut nr 1082/2013/EU (EUT L 314, 6.12.2022, s. 26).

([46]) Kommissionens rekommendation av den 6 maj 2003 om definitionen av mikroföretag samt små och medelstora företag (EUT L 124, 20.5.2003, s. 36).

54. ändring eller ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning: varje ändring av

    a) innehållet i de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 6.2, 9–14 och 62 och bilagorna I och II till detta direktiv samt i artikel 6 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], eller

    b) villkoren i beslutet om godkännande för försäljning av ett läkemedel, inklusive produktresumén och alla eventuella villkor, skyldigheter eller begränsningar som påverkar godkännandet för försäljning, eller ändringar av märkningen eller bipacksedeln som har att göra med ändringar av produktresumén.

55. säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts: varje studie som avser ett godkänt läkemedel som utförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta läkemedlets säkerhetsprofil, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.

56. system för farmakovigilans: system som används av innehavaren av godkännandet för försäljning och av medlemsstaterna för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i kapitel IX, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i nytta/riskförhållandet.

57. masterfil för systemet för farmakovigilans: detaljerad beskrivning av det system för farmakovigilans som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.

58. riskhanteringssystem: rad åtgärder och interventioner för farmakovigilans som utformats för att identifiera, karakterisera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, inklusive bedömningen av åtgärdernas och interventionernas effektivitet.

59. biverkning: skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel.

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

61. oförutsedd biverkning: biverkning som med avseende på karaktär, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med produktresumén.

62. ~~homeopatikum~~***homeopatisk produkt***: läkemedel som framställts av homeopatiska stammar enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna. **[Ändr. 109]**

63. traditionellt växtbaserat läkemedel: växtbaserat läkemedel som uppfyller kraven i artikel 134.1.

64. växtbaserat läkemedel: varje läkemedel som innehåller uteslutande ett eller flera växtbaserade material eller en eller flera växtbaserade beredningar som aktiva substanser eller ett eller flera sådana växtbaserade material i kombination med en eller flera växtbaserade beredningar.

65. växtbaserade material: alla i huvudsak hela, sönderdelade eller sönderskurna växter, växtdelar, alger, svampar eller lavar i obearbetad och vanligen torkad eller färsk form, och även vissa exudat som inte har genomgått någon särskild behandling. Växtbaserade material definieras exakt genom den växtdel som används och det botaniska namnet enligt det binomiala systemet (släkte, art, varietet och auktor).

66. växtbaserade beredningar: beredningar som erhålls genom att växtbaserade material genomgår behandlingar som extraktion, destillation, pressning, fraktionering, rening, koncentrering eller jäsning, inklusive finfördelade eller pulvriserade växtbaserade material, tinkturer, extrakt, eteriska oljor, pressad saft och bearbetade exudat.

67. motsvarande traditionellt växtbaserat läkemedel: traditionellt växtbaserat läkemedel med samma aktiva substanser, oavsett vilka hjälpämnen som använts, samma eller liknande avsedda ändamål, ekvivalent styrka och dosering samt samma eller liknande administreringsväg som det traditionella växtbaserade läkemedel som ansökan gäller.

68. partihandel med läkemedel: all verksamhet som utgörs av anskaffning, innehav, leverans eller export av läkemedel, med eller utan vinstsyfte, med undantag för tillhandahållande av läkemedel till allmänheten. Sådan verksamhet utförs gentemot tillverkare (eller dessas kommissionärer), importörer, andra partihandlare eller gentemot apotek och personer som har tillstånd eller är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten.

69. förmedling av läkemedel: all verksamhet som har att göra med försäljning eller köp av läkemedel, med undantag för partihandel, som inte inbegriper fysisk hantering och som består i att förhandla självständigt och på en juridisk eller fysisk persons vägnar.

70. allmännyttig skyldighet: skyldigheten att ~~garantera~~***säkerställa*** att ett tillfredsställande urval av läkemedel kontinuerligt hålls tillgängligt för att motsvara behoven inom ett avgränsat geografiskt område samt att inom mycket kort tid kunna utföra de begärda leveranserna inom hela detta område. **[Ändr. 110]**

2. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att ändra definitionerna i punkt 1.2–1.6, 1.8, 1.14 och 1.16–~~1.31~~***1.28 och 1.30*** till följd av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och med beaktande av de definitioner som fastställts på unionsnivå och internationell nivå, utan att definitionernas tillämpningsområde utvidgas. **[Ändr. 111]**

Kapitel II

Krav för ansökan om nationellt och centraliserat godkännande för försäljning

Avsnitt 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 5

Godkännande för försäljning

1. Ett läkemedel får släppas ut på marknaden i en medlemsstat endast om de behöriga myndigheterna i en medlemsstat har beviljat ett godkännande för försäljning i enlighet med kapitel III (nationellt godkännande för försäljning) eller om ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] (centraliserat godkännande för försäljning).

2. När ett ursprungligt godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med punkt 1 ska varje utveckling av det läkemedel som omfattas av godkännandet, såsom ytterligare terapeutisk indikation, styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar, utformningar och eventuella ändringar av godkännandet för försäljning, också beviljas ett godkännande i enlighet med punkt 1 eller omfattas av det ursprungliga godkännandet för försäljning. Alla dessa godkännanden för försäljning ska anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning, särskilt när det gäller ansökningar om godkännande för försäljning enligt artiklarna 9–12, inklusive när det gäller den tidpunkt då perioden av lagstadgat uppgiftsskydd löper ut för ansökningar som använder ett referensläkemedel.

Artikel 6

Allmänna krav för ansökningar om godkännande för försäljning

1. För att erhålla ett godkännande för försäljning ska en elektronisk ansökan om godkännande för försäljning lämnas in till den berörda behöriga myndigheten i ett gemensamt format. Läkemedelsmyndigheten ska tillhandahålla ett sådant format efter samråd med medlemsstaterna.

2. Ansökan om godkännande för försäljning ska innehålla de uppgifter och handlingar som anges i bilaga I och som lämnats in i enlighet med bilaga II.

2a. Ett godkännande för försäljning får beviljas för ett läkemedel på grundval av en masterfil för den aktiva substansen, en masterfil för ytterligare kvalitetsbegrepp eller en masterfil för plattformsteknik om en sådan fil finns och det hänvisas till den i ansökan. **[Ändr. 112]**

3. De handlingar och den information om resultaten av de farmaceutiska och prekliniska testerna och de kliniska studierna som avses i bilaga I ska åtföljas av detaljerade sammanfattningar i enlighet med artikel 7 och kompletterande rådata.

4. Det riskhanteringssystem som avses i bilaga I ska stå i proportion till de identifierade riskerna och de potentiella riskerna med läkemedlet ***för människors hälsa eller miljön*** och till behovet av uppgifter om säkerheten efter det att läkemedlet godkänts. **[Ändr. 113]**

5. En ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel som inte är godkänt i unionen vid tidpunkten för detta direktivs ikraftträdande och av nya terapeutiska indikationer (inklusive pediatriska indikationer), nya läkemedelsformer, nya styrkor och nya administreringsvägar för godkända läkemedel som skyddas antingen av ett tilläggsskydd enligt [förordning (EG) nr 469/2009 – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med det nya instrumentet när det är antaget] eller av ett patent som berättigar till ett tilläggsskydd, ska innehålla något av följande:

a) Resultaten av alla utförda studier och ett noggrant angivande av all information som samlats in i överensstämmelse med ett godkänt pediatriskt prövningsprogram.

b) Ett beslut av läkemedelsmyndigheten om beviljande av ett undantag för en enskild produkt i enlighet med artikel 75.1 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

c) Ett beslut av läkemedelsmyndigheten om beviljande av ett undantag för en kategori i enlighet med artikel 75.2 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

d) Ett beslut av läkemedelsmyndigheten om beviljande av ett uppskov i enlighet med artikel 81 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

e) Ett beslut av läkemedelsmyndigheten som fattats i samråd med kommissionen i enlighet med artikel 83 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] om att vid ett hot mot folkhälsan göra ett tillfälligt undantag från bestämmelserna i leden a–d ovan.

De handlingar som lämnas in enligt leden a–d ska sammantaget omfatta alla undergrupper av barnpopulationen.

I avsaknad av ett pediatriskt prövningsprogram i enlighet med första stycket led a, eller om en jämförande studie inte har genomförts i detta avseende, ska en motivering lämnas in och i förekommande fall även belägg hämtas från långtidsstudier efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden. **[Ändr. 114]**

6. Bestämmelserna i punkt 5 ska inte tillämpas på läkemedel som godkänts enligt artiklarna 9, 11, 13 och 125–141 eller på läkemedel som godkänts enligt artiklarna 10 och 12, vilka inte skyddas antingen av ett tilläggsskydd enligt [förordning (EG) nr 469/2009 – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med det nya instrumentet när det är antaget] eller av ett patent som berättigar till ett tilläggsskydd.

7. Den som ansöker om godkännande för försäljning ska visa att principen för ersättning, begränsning och förfining av djurförsök för vetenskapliga ändamål har tillämpats i enlighet med direktiv 2010/63/EU med avseende på alla djurförsök som utförts till stöd för ansökan.

Den som ansöker om godkännande för försäljning får inte utföra djurförsök om det finns vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök. ***Om vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök inte är tillgängliga ska sökande som använder djurförsök säkerställa att principen för ersättning, begränsning och förfining av djurförsök för vetenskapliga ändamål har tillämpats i enlighet med direktiv 2010/63/EU med avseende på alla djurförsök som utförts till stöd för ansökan.*** **[Ändr. 115]**

Artikel 7

Expertverifikation

1. Den som ansöker om godkännande för försäljning ska säkerställa att de detaljerade sammanfattningar som avses i artikel 6.3 har upprättats och undertecknats av experter med tillräckliga tekniska eller yrkeskvalifikationer innan de lämnas in till de behöriga myndigheterna. Experternas tekniska eller yrkeskvalifikationer ska redovisas i en kortfattad meritförteckning.

2. De experter som avses i punkt 1 ska motivera eventuella hänvisningar till vetenskaplig litteratur enligt artikel 13 i enlighet med de krav som fastställs i bilaga II.

Artikel 8

Läkemedel som tillverkas utanför unionen

Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa följande:

a) Medlemsstaternas behöriga myndigheter kontrollerar att tillverkare och importörer av läkemedel från tredjeländer kan genomföra tillverkningen i enlighet med uppgifterna i bilaga I, eller kan genomföra kontroller enligt de metoder som beskrivs i de uppgifter som åtföljer ansökan i enlighet med bilaga I.

b) Om det är befogat får medlemsstaternas behöriga myndigheter medge att tillverkare och importörer av läkemedel från tredjeländer överlåter vissa tillverkningsled eller vissa av de kontroller som avses i led a till tredje part. I sådana fall ska de kontroller som medlemsstaternas behöriga myndigheter utför även utföras i den utsedda anläggningen.

Avsnitt 2

Särskilda krav för förenklade ansökningar om godkännande för försäljning

Artikel 9

Ansökningar som gäller generiska läkemedel

1. Genom undantag från artikel 6.2 ska den som ansöker om godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel inte behöva lämna resultaten av prekliniska tester och kliniska studier till de behöriga myndigheterna om sökanden kan visa att det generiska läkemedlet är ekvivalent med referensläkemedlet.

2. För att visa den likvärdighet som avses i punkt 1 ska sökanden lämna in ekvivalensstudier till de behöriga myndigheterna, eller en motivering till varför sådana studier inte har utförts, och visa att det generiska läkemedlet uppfyller de relevanta kriterierna i de tillämpliga detaljerade riktlinjerna.

3. Punkt 1 ska också tillämpas om referensläkemedlet inte har godkänts i den medlemsstat där ansökan om det generiska läkemedlet lämnas in. I så fall ska sökanden i sin ansökan ange namnet på den medlemsstat där referensläkemedlet är eller har varit godkänt. På begäran av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan har lämnats in ska den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten inom en månad översända en bekräftelse på att referensläkemedlet är eller har varit godkänt tillsammans med en uppgift om referensläkemedlets fullständiga sammansättning och vid behov andra relevanta handlingar.

Olika perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning ska anses vara samma läkemedelsform.

4. Olika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat av en aktiv substans ska anses vara samma aktiva substans, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet eller effekt. I så fall ska sökanden lämna in ytterligare information för att visa att de olika salterna, estrarna, etrarna, isomererna, blandningarna av isomerer, komplexen eller derivaten av en aktiv substans inte har avsevärt skilda egenskaper.

5. Om egenskaperna skiljer sig avsevärt åt enligt punkt 4 ska sökanden i en ansökan enligt artikel 10 lämna in ytterligare information för att styrka säkerheten eller effekten hos de olika salterna, estrarna, etrarna, isomererna, blandningarna av isomerer, komplexen eller derivaten av den godkända aktiva substansen i referensläkemedlet.

Artikel 10

Ansökningar som gäller hybridläkemedel

När läkemedlet inte omfattas av definitionen av ett generiskt läkemedel eller har annan styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutisk indikation jämfört med referensläkemedlet, bör resultaten av lämpliga prekliniska tester eller kliniska studier lämnas in till de behöriga myndigheterna i den utsträckning som krävs för att skapa en vetenskaplig koppling till de uppgifter som ligger till grund för godkännandet för försäljning av referensläkemedlet och för att påvisa hybridläkemedlets säkerhets- och effektprofil. ***Läkemedelsmyndigheten ska anta riktlinjer för lämpliga tester och kliniska studier för godkännande för försäljning av hybridläkemedel.*** **[Ändr. 116]**

Artikel 11

Ansökningar som gäller biosimilarer

För ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel (biosimilar) ska resultaten av lämpliga tester och studier av jämförbarhet lämnas in till de behöriga myndigheterna. De kompletterande uppgifter som ska lämnas ska i fråga om typ och kvantitet uppfylla de relevanta kriterierna i bilaga II och de tillhörande detaljerade riktlinjerna. Resultaten av andra tester och studier från referensläkemedlets dokumentation ska inte tillhandahållas.

Artikel 12

Ansökningar som gäller biohybridläkemedel

När biosimilarer har annan styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutisk indikation jämfört med det biologiska referensläkemedlet (biohybrid), ska resultaten av lämpliga prekliniska tester eller kliniska studier lämnas in till de behöriga myndigheterna i den utsträckning som krävs för att skapa en vetenskaplig koppling till de uppgifter som ligger till grund för godkännandet för försäljning av det biologiska referensläkemedlet och för att påvisa biosimilarens säkerhets- och effektprofil. ***Läkemedelsmyndigheten ska anta riktlinjer för lämpliga tester och kliniska studier för godkännande för försäljning av biohybridläkemedel.*** **[Ändr. 117]**

Artikel 13

Ansökningar som bygger på bibliografiska uppgifter

När inget referensläkemedel är eller har varit godkänt för en aktiv substans i det berörda läkemedlet ska sökanden, genom undantag från artikel 6.2, inte behöva lämna resultaten av prekliniska tester eller kliniska studier om sökanden kan visa att läkemedlets aktiva substans har en väletablerad medicinsk användning i unionen sedan minst tio år tillbaka för samma terapeutiska användning och administreringsväg, samt en erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsnivå som motsvarar villkoren i bilaga II. Resultaten av sådana tester och prövningar ska i så fall ersättas med lämpliga bibliografiska uppgifter i form av vetenskaplig litteratur. ***En motivering ska ges till hur relevant denna litteratur är för läkemedlet.*** **[Ändr. 118]**

Artikel 14

Ansökningar som bygger på samtycke

När ett godkännande för försäljning har beviljats, får innehavaren av godkännandet genom ett tillstånd om tillgång ge sitt samtycke till att alla handlingar som avses i artikel 6.2 används vid granskningen av senare ansökningar som avser andra läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och med samma läkemedelsform.

Avsnitt 3

Särskilda krav för ansökningar som gäller vissa läkemedelskategorier

Artikel 15

Läkemedel med fast doskombination, ~~plattformsteknik~~***plattform för godkännande för försäljning*** och kombinationsförpackningar **[Ändr. 119]**

1. Om det är motiverat av terapeutiska skäl får ett godkännande för försäljning beviljas för ett läkemedel med fast doskombination.

2. Om det är motiverat av terapeutiska skäl får ett godkännande för försäljning ~~i undantagsfall~~ beviljas för ett läkemedel som består av en fast komponent och en rörlig komponent som är fördefinierad för att, i förekommande fall, rikta in sig på olika varianter av ett smittämne eller, vid behov, för att skräddarsy läkemedlet efter en enskild patients eller en patientgrupps egenskaper (~~plattformsteknik~~***plattform för godkännande för försäljning***). **[Ändr. 120]**

En sökande som avser att lämna in en ansökan om godkännande för försäljning av ett sådant läkemedel ska i förväg söka samtycke hos den berörda behöriga myndigheten vad gäller inlämningen av en sådan ansökan.

3. Om det är motiverat av folkhälsoskäl och om de aktiva substanserna inte kan kombineras i ett läkemedel med fast doskombination, får ett godkännande för försäljning i undantagsfall beviljas för en kombinationsförpackning.

En sökande som avser att lämna in en ansökan om godkännande för försäljning av ett sådant läkemedel ska i förväg söka samtycke hos den berörda behöriga myndigheten vad gäller inlämningen av en sådan ansökan.

Artikel 16

Radiofarmaka (radioaktiva läkemedel)

1. Ett godkännande för försäljning ska krävas för radionuklidgeneratorer, kit ***för radiofarmaceutiska beredningar*** och radionuklidprekursorer, såvida de inte används som utgångsmaterial, aktiv substans eller mellanprodukt för radiofarmaka och omfattas av ett godkännande för försäljning enligt artikel 5.1. **[Ändr. 121]**

2. Ett godkännande för försäljning ska inte krävas för ett radiofarmakon som vid den tidpunkt då det ska användas bereds av en person eller av en inrättning, som enligt nationell lagstiftning har tillstånd att använda sådana radiofarmaka inom en godkänd sjukvårdsinrättning, med användning av enbart godkända radionuklidgeneratorer, kit eller radionuklidprekursorer i enlighet med tillverkarens instruktioner.

Artikel 17

Antimikrobiella medel

1. Om ansökan om godkännande för försäljning gäller ett antimikrobiellt medel ska ansökan, utöver den information som avses i artikel 6, innehålla följande:

a) En strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling ***och tillgång*** enligt bilaga I. **[Ändr. 122]**

b) En beskrivning av de särskilda informationskrav som anges i artikel 69 och förtecknas i bilaga I.

1a. Medlemsstatens behöriga myndighet ska, efter det att ett godkännande för försäljning har beviljats, offentliggöra de handlingar som avses i punkt 1. **[Ändr. 123]**

2. Den behöriga myndigheten ~~får~~***ska granska den information som lämnats in i enlighet med punkt 1 b. Den behöriga myndigheten ska*** införa skyldigheter för innehavaren av godkännandet för försäljning om den finner att de riskreducerande åtgärderna i strategin för antimikrobiell läkemedelsbehandling ***och tillgång*** är otillfredsställande. **[Ändr. 124]**

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ***säkerställa att det antimikrobiella medlet får lämnas ut per enhet i ett antal som motsvarar de kvantiteter som överensstämmer med behandlingstiden. Om ett antimikrobiellt medel inte kan lämnas ut per enhet ska innehavaren av godkännandet för försäljning*** säkerställa att det antimikrobiella medlets förpackningsstorlek överensstämmer med den vanliga doseringen och behandlingstiden. **[Ändr. 125]**

Artikel 18

Integrerade kombinationer av läkemedel och medicintekniska produkter

1. För integrerade kombinationer av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt ska den som ansöker om godkännande för försäljning lämna uppgifter som påvisar säker och effektiv användning av den integrerade kombinationen av läkemedlet och den medicintekniska produkten.

Som en del av bedömningen, i enlighet med artikel 29, av den integrerade kombinationen av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt ska de behöriga myndigheterna bedöma nytta/riskförhållandet för den integrerade kombinationen av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt, med beaktande av hur lämpligt det är att använda läkemedlet tillsammans med den medicintekniska produkten***, vid behov särskilt när det gäller barn, och då inkludera aspekter såsom förvaring, montering, hygien och den teknik som krävs för användning eller intag***. **[Ändr. 126]**

2. De relevanta allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till förordning (EU) 2017/745 ska tillämpas avseende säkerheten och prestandan hos den medicintekniska produkt som ingår i den integrerade kombinationen av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt.

3. Ansökan om godkännande för försäljning av en integrerad kombination av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt ska, i enlighet med bilaga II, innehålla handlingar som styrker att den medicintekniska produkten uppfyller de allmänna krav på säkerhet och prestanda som avses i punkt 2, i förekommande fall inklusive ett anmält organs rapport om bedömning av överensstämmelse.

4. Vid utvärderingen av den integrerade kombinationen av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt ska de behöriga myndigheterna erkänna resultaten av bedömningen av överensstämmelse, vad gäller den medicintekniska produkten i den integrerade kombinationen, med de allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till förordning (EU) 2017/745, i förekommande fall inklusive resultaten av ett anmält organs bedömning.

5. Den som ansöker om godkännande för försäljning ska på den behöriga myndighetens begäran lämna all ytterligare information om den medicintekniska produkten som är relevant för bedömningen av nytta/riskförhållandet för den integrerade kombination av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt som avses i punkt 1.

Artikel 19

Läkemedel endast för användning med medicintekniska produkter

1. För läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt ska den som ansöker om godkännande för försäljning lämna uppgifter som påvisar säker och effektiv användning av läkemedlet, med beaktande av dess användning med den medicintekniska produkten.

Som en del av bedömningen, i enlighet med artikel 29, av det läkemedel som avses i första stycket ska de behöriga myndigheterna bedöma nytta/riskförhållandet för läkemedlet, med beaktande av användningen av läkemedlet tillsammans med den medicintekniska produkten.

2. För läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt ska den medicintekniska produkten uppfylla kraven i förordning (EU) 2017/745.

3. Ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel endast för användning med en medicinteknisk produkt ska, i enlighet med bilaga II, innehålla handlingar som styrker att den medicintekniska produkten uppfyller de allmänna krav på säkerhet och prestanda som avses i punkt 2, i förekommande fall inklusive ett anmält organs rapport om bedömning av överensstämmelse.

4. Vid utvärderingen av det läkemedel som avses i punkt 1 ska den behöriga myndigheten erkänna resultaten av bedömningen av överensstämmelse, vad gäller den medicintekniska produkten, med de allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till förordning (EU) 2017/745, i förekommande fall inklusive resultaten av ett anmält organs bedömning.

5. Den som ansöker om godkännande för försäljning ska på den behöriga myndighetens begäran lämna all ytterligare information om den medicintekniska produkten som är relevant för den bedömningen av nytta/riskförhållandet för det läkemedel som avses i punkt 1, med beaktande av användningen av läkemedlet tillsammans med den medicintekniska produkten.

6. Om läkemedlets verkan inte understöder den medicintekniska produkten ska läkemedlet uppfylla kraven i detta direktiv och i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], med beaktande av dess användning tillsammans med den medicintekniska produkten, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i förordning (EU) 2017/745.

I så fall ska den som ansöker om godkännande för försäljning, på begäran av de behöriga myndigheterna, lämna in all ytterligare information om den medicintekniska produkten, med beaktande av dess användning tillsammans med läkemedlet, som är relevant för övervakningen av läkemedlet efter godkännandet, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

Artikel 20

Kombinationer av läkemedel och andra produkter än medicintekniska produkter

1. För kombinationer av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt ska den som ansöker om godkännande för försäljning lämna uppgifter som påvisar säker och effektiv användning av kombinationen av läkemedlet och den andra produkten.

Som en del av bedömningen, i enlighet med artikel 29, av kombinationen av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt ska den behöriga myndigheten bedöma nytta/riskförhållandet för kombinationen av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt, med beaktande av användningen av läkemedlet tillsammans med den andra produkten.

2. Den som ansöker om godkännande för försäljning ska på den behöriga myndighetens begäran lämna all ytterligare information om den andra produkten än en medicinteknisk produkt som är relevant för den bedömningen av nytta/riskförhållandet för kombinationen av läkemedlet och den andra produkten än en medicinteknisk produkt, med beaktande av hur lämpligt det är att använda läkemedlet tillsammans med den produkt som avses i punkt 1.

Avsnitt 4

Särskilda dokumentationskrav

Artikel 21

Riskhanteringsplan

Den som ansöker om godkännande för försäljning av ett läkemedel enligt artiklarna 9 och 11 ska inte vara skyldig att lämna in en riskhanteringsplan och en sammanfattning av planen, förutsatt att det inte finns några ytterligare åtgärder för riskminimering vad gäller referensläkemedlet och förutsatt att godkännandet för försäljning av referensläkemedlet inte har dragits tillbaka innan ansökan lämnades in.

Artikel 22

Miljöriskbedömning och annan miljöinformation

1. Vid utarbetandet av den miljöriskbedömning som ska lämnas in i enlighet med artikel 6.2 ska sökanden beakta de vetenskapliga riktlinjer för miljöriskbedömning av humanläkemedel som avses i punkt ~~6~~***5***, eller i god tid ange ~~skälen~~***vederbörligen motiverade skäl*** för eventuella avvikelser från de vetenskapliga riktlinjerna till läkemedelsmyndigheten eller, i förekommande fall, till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten. I förekommande fall ska sökanden ta hänsyn till befintliga miljöriskbedömningar som utförts enligt annan unionslagstiftning. **[Ändr. 127]**

2. I miljöriskbedömningen ska det anges om läkemedlet eller något av dess innehållsämnen eller andra beståndsdelar är ett av följande ämnen enligt kriterierna i bilaga I till förordning (EG) nr 1272/2008:

a) Långlivat, bioackumulerande och toxiskt ämne (PBT).

b) Mycket långlivat och mycket bioackumulerande ämne (vPvB).

c) Långlivat, mobilt och toxiskt ämne (PMT), mycket långlivat och mycket mobilt ämne (vPvM),

eller ett hormonstörande ämne.

3. Sökanden ska också i miljöriskbedömningen inkludera riskreducerande åtgärder för att undvika eller, när det inte är möjligt, begränsa utsläpp till luft, vatten och mark av de föroreningar som förtecknas i direktiv 2000/60/EG, direktiv 2006/118/EG, direktiv 2008/105/EG och direktiv 2010/75/EU ***vid tillverkning, användning och bortskaffande av läkemedlet***. Sökanden ska lämna en detaljerad förklaring till att de föreslagna riskreducerande åtgärderna är lämpliga och tillräckliga för att hantera de identifierade miljöriskerna. ***Vid behov ska sökanden också inkludera information om tillgängliga tekniker och om de tekniker som kommer att användas för att minska utsläppen av läkemedlet, särskilt sådana utsläpp som förekommer i avloppsvattnet från tillverkningen innan detta avloppsvatten lämnar tillverkningsanläggningarna.*** **[Ändr. 128]**

4. Miljöriskbedömningen för antimikrobiella medel ska innehålla en utvärdering av risken för selektion för antimikrobiell resistens i miljön på grund av hela tillverkningskedjan inom och utanför unionen samt av användningen och bortskaffandet av antimikrobiella medel, ***däribland hälso- och sjukvårdspersonals och patienters användning och bortskaffande,*** i förekommande fall med beaktande av befintliga internationella standarder som har fastställt uppskattade nolleffektkoncentrationer (PNEC) som är specifika för antibiotika. **[Ändr. 129]**

4a. Senast den... [12 månader från och med dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen, efter samråd med läkemedelsmyndigheten, EEA och ECDC, utfärda riktlinjer för hur miljöriskbedömningen av andra antimikrobiella medel än antibiotika ska genomföras. **[Ändr. 130]**

5. Läkemedelsmyndigheten ska utarbeta vetenskapliga riktlinjer i enlighet med artikel 138 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] för att specificera de tekniska detaljerna vad gäller kraven på humanläkemedel i miljöriskbedömningen. Vid behov ska läkemedelsmyndigheten samråda med Europeiska kemikaliemyndigheten (Echa), Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa)***, EEA, ECDC samt andra berörda parter, inbegripet de aktörer som handhar dricksvattenförsörjning och rening av avloppsvatten,*** ~~och Europeiska miljöbyrån (EEA)~~ vid utarbetandet av dessa vetenskapliga riktlinjer. **[Ändr. 131]**

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i enlighet med artikel 90.2, utan onödigt dröjsmål uppdatera miljöriskbedömningen med ny information till de relevanta behöriga myndigheterna, om ny information om de bedömningskriterier som avses i artikel 29 blir tillgänglig och skulle kunna leda till en ändring av miljöriskbedömningens slutsatser. Uppdateringen ska innehålla all relevant information från miljöövervakning (inklusive övervakning enligt direktiv 2000/60/EG), från ekotoxicitetsstudier, från nya eller uppdaterade riskbedömningar enligt annan unionslagstiftning (som avses i punkt 1) och från uppgifter om miljöexponering.

När det gäller en miljöriskbedömning som utfördes före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader från datumet för detta direktivs ikraftträdande] ska den behöriga myndigheten begära att innehavaren av godkännandet för försäljning uppdaterar miljöriskbedömningen ***så att den inbegriper riskreducerande åtgärder i enlighet med punkt 3. Den behöriga myndigheten ska också begära att innehavaren av godkännandet för försäljning uppdaterar miljöriskbedömningen*** om saknad information har identifierats för läkemedel som är potentiellt miljöskadliga. **[Ändr. 132]**

7. När det gäller läkemedel som avses i artiklarna 9–12 får sökanden vid utarbetandet av miljöriskbedömningen hänvisa till miljöriskbedömningsstudier som utförts för referensläkemedlet ***och ska tillhandahålla alla andra uppgifter och de vetenskapliga riktlinjer som avses i punkt 1 i denna artikel.*** **[Ändr. 133]**

7a. Resultatet av bedömningen av miljöriskbedömningen, inbegripet de uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning, ska offentliggöras av läkemedelsmyndigheten eller, i förekommande fall, av medlemsstatens behöriga myndighet. **[Ändr. 134]**

7b. När den behöriga myndigheten offentliggör den information om miljöriskbedömningen, inbegripet den plan för antimikrobiell behandling och tillgång som avses i artikel 17, ska den radera all information som rör affärshemligheter. **[Ändr. 135]**

Artikel 23

Miljöriskbedömning för läkemedel som godkänts före den 30 oktober 2005

1. Senast den [Publikationsbyrån: för in datum = ~~30~~***24*** månader från datumet för detta direktivs ikraftträdande] ska läkemedelsmyndigheten, efter samråd med de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna***, ECDC***, Europeiska kemikaliemyndigheten (Echa), Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) och Europeiska miljöbyrån (EEA), inrätta ett program för den miljöriskbedömning som ska lämnas in i enlighet med artikel 22 för läkemedel som godkänts före den 30 oktober 2005, som inte har omfattats av någon miljöriskbedömning och som läkemedelsmyndigheten har identifierat som potentiellt miljöskadliga i enlighet med punkt 2. **[Ändr. 136]**

Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra det programmet.

2. Läkemedelsmyndigheten ska, med hjälp av en riskbaserad strategi, fastställa vetenskapliga kriterier för identifiering av läkemedel som potentiellt miljöskadliga och för prioritering av deras miljöriskbedömning. För detta ändamål ~~får~~***ska*** läkemedelsmyndigheten ***samråda med berörda parter, däribland aktörer som hanterar restsubstanser från läkemedel och produktionen av dem i miljön, och får*** begära att innehavare av godkännande för försäljning lämnar in relevanta uppgifter eller relevant information. **[Ändr. 137]**

3. Innehavare av godkännandet för försäljning av sådana läkemedel som identifieras i det program som avses i punkt 1 ska lämna in en miljöriskbedömning till läkemedelsmyndigheten. Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra resultatet av granskningen av miljöriskbedömningen, inklusive de uppgifter ***och en sammanfattning av miljöriskbedömningen och resultatet av den*** som innehavaren av godkännandet för försäljning har lämnat in. **[Ändr. 138]**

4. Om flera av de läkemedel som identifierats i det program som avses i punkt 1 innehåller samma aktiva substans och förväntas medföra samma risker för miljön, ska medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten uppmana innehavarna av godkännande för försäljning att utföra gemensamma studier för miljöriskbedömningen för att minimera onödig dubblering av uppgifter och användning av djur.

Artikel 24

System med monografier över miljöriskbedömningar innehållande uppgifter från miljöriskbedömningar av aktiva substanser

1. Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaternas behöriga myndigheter, inrätta ett system för granskning av uppgifter från miljöriskbedömningar baserat på aktiva substanser (monografier över miljöriskbedömningar) för godkända läkemedel ***och offentliggöra relevant information om systemet***. En monografi över miljöriskbedömningar ska innehålla en fullständig uppsättning fysikalisk-kemiska uppgifter, uppgifter om nedbrytning och bioackumulering i miljön samt uppgifter om verkan, och baseras på en behörig myndighets bedömning. **[Ändr. 139]**

2. Inrättandet av systemet med monografier över miljöriskbedömningar ska baseras på en riskbaserad prioritering av aktiva substanser ***och uppgiftskrav***. **[Ändr. 140]**

3. Vid utarbetandet av den monografi över miljöriskbedömningar som avses i punkt 1 får läkemedelsmyndigheten begära information, studier och uppgifter från medlemsstaternas behöriga myndigheter och från innehavare av godkännande för försäljning.

4. Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med medlemsstaternas behöriga myndigheter utföra ett koncepttest för monografier över miljöriskbedömningar som ska slutföras inom ~~tre år~~***30 månader*** från det att detta direktiv har trätt i kraft***, samtidigt som resultaten från relevanta unionsinitiativ rörande djurförsök beaktas***. **[Ändr. 141]**

5. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215, på grundval av resultaten av det koncepttest som avses i punkt 4, för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:

a) Innehåll och format för monografier över miljöriskbedömningar.

b) Förfaranden för antagande och uppdatering av monografier över miljöriskbedömningar.

c) Förfaranden för inlämning av information, studier och uppgifter enligt punkt 3.

d) Kriterier för riskbaserad prioritering vad gäller urval och prioritering enligt punkt 2.

e) Användning av monografier över miljöriskbedömningar i samband med nya ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som stöd för dessa ansökningars miljöriskbedömning.

Artikel 25

Certifikat för masterfilen för den aktiva substansen

1. De som ansöker om godkännande för försäljning får, i stället för att lämna in de relevanta uppgifter som krävs i enlighet med bilaga II om en kemisk aktiv substans i ett läkemedel, förlita sig på en masterfil för den aktiva substansen, på ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen som läkemedelsmyndigheten beviljat i enlighet med denna artikel (certifikat för masterfilen för den aktiva substansen) eller på ett certifikat som bekräftar att den berörda aktiva substansens kvalitet kontrolleras på lämpligt sätt genom den relevanta monografin i Europeiska farmakopén.

De som ansöker om godkännande för försäljning får förlita sig på en masterfil för den aktiva substansen endast om det inte finns något certifikat för samma masterfil för den aktiva substansen.

2. Läkemedelsmyndigheten får bevilja ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen om relevanta uppgifter om den berörda aktiva substansen inte redan omfattas av en monografi i Europeiska farmakopén eller av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

För att erhålla ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen ska en ansökan lämnas in till läkemedelsmyndigheten. Den som ansöker om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen ska visa att den berörda aktiva substansen inte redan omfattas av en monografi i Europeiska farmakopén eller av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen. Läkemedelsmyndigheten ska granska ansökan och, vid ett positivt resultat, bevilja certifikatet som ska vara giltigt i hela unionen. Vid centraliserade godkännanden för försäljning får ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen lämnas in som en del av ansökan om godkännande för försäljning för motsvarande läkemedel.

Läkemedelsmyndigheten ska inrätta en databas med masterfiler för den aktiva substansen, deras utredningsrapporter och deras certifikat, och säkerställa att personuppgifter skyddas. Läkemedelsmyndigheten ska säkerställa att medlemsstatens behöriga myndigheter har tillgång till denna databas.

3. Masterfilen för den aktiva substansen och certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen ska omfatta all information om den aktiva substansen som krävs enligt bilaga II.

4. Innehavaren av certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen ska vara tillverkaren av den aktiva substansen.

5. Innehavaren av certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen ska hålla masterfilen för den aktiva substansen uppdaterad med den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och införa de ändringar som behövs för att säkerställa att den aktiva substansen tillverkas och kontrolleras i enlighet med allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

6. På läkemedelsmyndigheten begäran ska tillverkaren av den substans för vilken en ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen har lämnats in, eller innehavaren av certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen, genomgå en inspektion för kontroll av informationen i ansökan eller i masterfilen för den aktiva substansen eller av att de efterlever god tillverkningssed för aktiva substanser enligt artikel 160.

Om tillverkaren av en aktiv substans vägrar att genomgå en sådan inspektion får läkemedelsmyndigheten tillfälligt avbryta eller avsluta ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

7. Om innehavaren av certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen inte fullgör de skyldigheter som anges i punkterna 5 och 6 får läkemedelsmyndigheten tillfälligt återkalla eller dra tillbaka certifikatet och de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna får tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning av ett läkemedel som förlitar sig på det certifikatet eller vidta åtgärder för att förbjuda tillhandahållandet av det läkemedel som förlitar sig på det certifikatet.

8. Innehavaren av ett godkännande för försäljning som beviljats ett läkemedel på grundval av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen förblir ansvarig för detta läkemedel.

9. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:

a) Regler om innehåll och format för ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

b) Regler för granskning av en ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen och för beviljande av certifikatet.

c) Regler om offentliggörande av certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

d) Regler för införande av ändringar i en masterfil för den aktiva substansen och i certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen.

e) Regler om tillgång till masterfilen för den aktiva substansen och till dess utredningsrapport för medlemsstaternas behöriga myndigheter.

f) Regler om tillgång till masterfilen för den aktiva substansen och till utredningsrapporten för de som ansöker om godkännande för försäljning och för innehavare av godkännande för försäljning som förlitar sig på ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

Artikel 26

Masterfiler för ytterligare kvalitetsbegrepp

1. De som ansöker om godkännande för försäljning får, i stället för att lämna in de relevanta uppgifter som krävs i enlighet med bilaga II om en annan aktiv substans än en kemisk aktiv substans eller om andra substanser som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel, förlita sig på en masterfil för ytterligare kvalitetsbegrepp, på ett certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp som läkemedelsmyndigheten beviljat i enlighet med denna artikel (certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp) eller på ett certifikat som bekräftar att den substansens kvalitet kontrolleras på lämpligt sätt genom den relevanta monografin i Europeiska farmakopén.

De som ansöker om godkännande för försäljning får förlita sig på ett certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp endast om det inte finns ett certifikat för samma masterfil för ytterligare kvalitetsbegrepp.

2. Artikel 25.1–25.5, 25.7 och 25.8 ska också i tillämpliga delar gälla vid certifiering av en masterfil för ytterligare kvalitetsbegrepp.

3. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:

a) Regler om innehåll och format för ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

b) De masterfiler för ytterligare kvalitetsbegrepp för vilka ett certifikat får användas för att lämna viss information om kvaliteten hos en substans***, beredning eller annat material*** som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel***, inbegripet cellterapi och genterapi***. **[Ändr. 142]**

c) Regler för granskning av ansökningar om offentliggörande av certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp.

d) Regler om införande av ändringar i en masterfil för ytterligare kvalitetsbegrepp och i certifikatet.

e) Regler om tillgång till masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp och till dess utredningsrapport för de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna.

f) Regler om tillgång till masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp och till utredningsrapporten för de som ansöker om godkännande för försäljning och för innehavare av godkännande för försäljning som förlitar sig på ett certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp.

4. På läkemedelsmyndighetens begäran ska tillverkaren av en substans som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel, för vilken en ansökan om certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp har lämnats in, eller innehavaren av ett certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp, genomgå en inspektion för kontroll av informationen i ansökan eller i masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp.

Om tillverkaren av en denna substans vägrar att genomgå en sådan inspektion får läkemedelsmyndigheten tillfälligt avbryta eller avsluta ansökan om ett certifikat för masterfilen för ytterligare kvalitetsbegrepp.

Artikel 26a

Ytterligare masterfiler för plattformsteknik

1. Sökande av godkännande för försäljning får, i stället för att lämna in relevanta uppgifter om en plattformsteknik, basera sig på en ytterligare masterfil för plattformsteknik eller ett certifikat för en ytterligare masterfil för plattformsteknik som läkemedelsmyndigheten beviljat i enlighet med denna artikel (certifikat för en ytterligare masterfil för plattformsteknik).

2. Artikel 25.1–25.5, 25.7 och 25.8 ska också i tillämpliga delar gälla vid certifiering av en ytterligare masterfil för plattformsteknik.

3. För att masterfilen för plattformsteknik ska kunna beskrivas korrekt måste lämplig information enligt vetenskapliga riktlinjer från läkemedelsmyndigheten tillhandahållas.

4. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:

a) Regler om innehåll och format för ansökan om ett certifikat för en ytterligare masterfil för plattformsteknik.

b) Ytterligare masterfiler för plattformsteknik för vilka ett certifikat får användas för att lämna viss information om den plattformsteknik på basis av vilken en substans som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel tillverkas.

c) Regler för granskning av ansökningar om offentliggörande av certifikat för ytterligare masterfiler för plattformsteknik.

d) Regler om införande av ändringar i en ytterligare masterfil för plattformsteknik och i certifikatet.

e) Regler om tillgång till den ytterligare masterfilen för plattformsteknik och till dess utredningsrapport för de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna.

f) Regler om tillgång till den ytterligare masterfilen för plattformsteknik och till utredningsrapporten för de som ansöker om godkännande för försäljning och för innehavare av godkännande för försäljning som förlitar sig på ett certifikat för en ytterligare masterfil för plattformsteknik.

5. Läkemedelsmyndigheten ska utarbeta och offentliggöra vetenskapliga riktlinjer om kraven för en ytterligare masterfil för plattformsteknik.

6. På läkemedelsmyndighetens begäran ska tillverkaren av en substans som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel, för vilken en ansökan om certifikat för en ytterligare masterfil för plattformsteknik har lämnats in, eller innehavaren av ett certifikat för en ytterligare masterfil för plattformsteknik genomgå en inspektion för kontroll av informationen i ansökan eller i masterfilen.

Om innehavaren av ett certifikat för en ytterligare masterfil för plattformsteknik vägrar att genomgå en sådan inspektion får läkemedelsmyndigheten tillfälligt avbryta eller avsluta ansökan om certifikat för den ytterligare masterfilen för plattformsteknik. **[Ändr. 143]**

Artikel 27

Hjälpämnen

1. Sökanden ska lämna information om de hjälpämnen som används i ett läkemedel i enlighet med kraven i bilaga II.

De behöriga myndigheterna ska granska hjälpämnen som en del av läkemedlet.

2. Färgämnen får endast användas i läkemedel om de ingår i någon av följande förteckningar:

a) Unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser i del B tabell 1 i bilaga II till förordning (EG) nr 1333/2008 som uppfyller renhetskriterierna och specifikationerna i kommissionens förordning (EU) nr 231/2012.

b) Den förteckning som kommissionen upprättat i enlighet med punkt 3.

3. Kommissionen får upprätta en förteckning över andra färgämnen som får användas i läkemedel än sådana som ingår i unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser.

Kommissionen ska, i tillämpliga fall på grundval av ett yttrande från läkemedelsmyndigheten, anta ett beslut om huruvida det berörda färgämnet ska läggas till i den förteckning över färgämnen som får användas i läkemedel som avses i första stycket.

Ett färgämne får läggas till i förteckningen över färgämnen som får användas i läkemedel endast om färgämnet har strukits från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser.

I tillämpliga fall ska förteckningen över färgämnen som får användas i läkemedel innehålla renhetskriterier, specifikationer eller begränsningar som är tillämpliga på de färgämnen som ingår i den förteckningen.

Förteckningen över färgämnen som får användas i läkemedel ska fastställas genom genomförandeakter. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2.

4. Om ett färgämne som används i läkemedel stryks från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser på grundval av ett vetenskapligt yttrande från Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa), ska läkemedelsmyndigheten på kommissionens begäran eller på eget initiativ utan onödigt dröjsmål avge ett vetenskapligt yttrande om användningen av det berörda färgämnet i läkemedel, ~~i förekommande fall~~ med beaktande av Efsas yttrande. Läkemedelsmyndighetens yttrande ska antas av kommittén för humanläkemedel. **[Ändr. 144]**

Läkemedelsmyndigheten ska utan onödigt dröjsmål till kommissionen översända sitt vetenskapliga yttrande om användningen av färgämnet i läkemedel tillsammans med en rapport om bedömningen.

Kommissionen ska, på grundval av läkemedelsmyndighetens yttrande och utan onödigt dröjsmål, besluta om det berörda färgämnet kan användas i läkemedel och, i förekommande fall, ta upp det i den förteckning över färgämnen som får användas i läkemedel som avses i punkt 3.

5. Om ett färgämne har strukits från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser av skäl som inte kräver ett yttrande från Efsa, ska kommissionen besluta om användningen av det berörda färgämnet i läkemedel och, i tillämpliga fall, ta upp det i den förteckning över färgämnen som får användas i läkemedel som avses i punkt 3. I sådana fall ~~får~~***ska*** kommissionen begära ett yttrande från läkemedelsmyndigheten. **[Ändr. 145]**

6. Ett färgämne som har strukits från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser får fortfarande användas som ett färgämne i läkemedel fram till dess att kommissionen fattar beslut om huruvida färgämnet ska tas upp i förteckningen över färgämnen som får användas i läkemedel i enlighet med punkt 3.

7. Punkterna 2–6 ska också tillämpas på färgämnen som används i veterinärmedicinska läkemedel enligt definitionen i artikel 4.1 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 ([47]).

Avsnitt 5

Anpassade dokumentationskrav

Artikel 28

Anpassade ramar på grund av de egenskaper eller metoder som kännetecknar läkemedlet

1. Läkemedel som förtecknas i bilaga VII ska omfattas av särskilda vetenskapliga eller lagstadgade krav på grund av de egenskaper eller metoder som kännetecknar läkemedlet, när

a) det är inte möjligt att på ett adekvat sätt bedöma läkemedlet eller läkemedelskategorin genom att tillämpa de tillämpliga kraven på grund av vetenskapliga eller rättsliga utmaningar till följd av de egenskaper eller metoder som kännetecknar läkemedlet, och

b) egenskaperna eller metoderna har en positiv inverkan på läkemedlets eller läkemedelskategorins kvalitet, säkerhet och effekt eller ger ett betydande bidrag till patienternas tillgång eller patientvård.

2. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att ändra bilaga VII i syfte att ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

3. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:

a) Närmare regler om godkännande för försäljning av och tillsyn över de läkemedel som avses i punkt 1.

b) De tekniska handlingar som ska lämnas in av dem som ansöker om godkännande för försäljning av de läkemedel som avses i punkt 1.

([47]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 av den 11 december 2018 om veterinärmedicinska läkemedel och om upphävande av direktiv 2001/82/EG.

4. De närmare regler som avses i punkt 3 a ska stå i proportion till den risk och inverkan som de inbegriper. Dessa kan omfatta anpassade, utökade, undantagna eller uppskjutna krav. Varje undantag eller uppskov ska begränsas till den omfattning som är absolut nödvändig, proportionell och vederbörligen motiverad av de egenskaper eller metoder som kännetecknar läkemedlet, och ska regelbundet ses över och utvärderas. Förutom de närmare regler som avses i punkt 3 a ska alla andra regler som fastställs i detta direktiv tillämpas.

5. Fram till dess att närmare regler antas för de specifika läkemedel som förtecknas i bilaga VII i enlighet med punkt 3 får en ansökan om godkännande för försäljning av ett sådant läkemedel lämnas in i enlighet med artikel 6.2.

6. När kommissionen antar sådana delegerade akter som avses i denna artikel ska den beakta all tillgänglig information som härrör från en regulatorisk sandlåda som upprättats i enlighet med artikel 115 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

6a. Kommissionen ska till Europaparlamentet och till rådet överlämna en rapport om tillämpningen av anpassade ramar. Den första rapporten ska överlämnas fem år efter den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader från datumet för detta direktivs ikraftträdande] och därefter vart femte år. **[Ändr. 146]**

Kapitel III

Förfaranden för nationella godkännanden för försäljning

Avsnitt 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 29

Granskning av ansökan om godkännande för försäljning

1. Vid granskning av en ansökan som lämnats in i enlighet med artiklarna 6 och 9–14 gäller följande för medlemsstatens behöriga myndighet:

a) Den ska kontrollera om de uppgifter och handlingar som lämnats in till stöd för ansökan uppfyller kraven i artiklarna 6 och 9–14 (validering) och granska om villkoren för utfärdande av ett godkännande för försäljning i artiklarna 43–45 är uppfyllda.

b) Den får sända läkemedlet, dess utgångsmaterial eller innehållsämnen och, vid behov, dess mellanprodukter eller annat för testning av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål, för att säkerställa att de kontrollmetoder som läkemedelstillverkaren använder och som beskrivs i de uppgifter som åtföljer ansökan i enlighet med bilaga I är tillfredsställande.

c) Den får när så är lämpligt kräva att sökanden kompletterar de uppgifter som åtföljer ansökan när det gäller den dokumentation som avses i artiklarna 6 och 9–14.

d) Den får beakta och fatta beslut på grundval av ytterligare tillgängliga belägg, oberoende av de uppgifter som lämnats in av den som ansöker om godkännande för försäljning.

2. Om medlemsstatens behöriga myndighet utnyttjar den möjlighet som avses i första stycket c, ska de tidsfrister som fastställs i artikel 30 upphöra att löpa tills den kompletterande information som krävs har lämnats in eller sökanden har haft tid att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar.

3. Om medlemsstatens behöriga myndighet anser att ansökan om godkännande för försäljning är ofullständig eller innehåller kritiska brister som kan hindra utvärderingen av läkemedlet, ska den underrätta sökanden om detta och fastställa en tidsfrist för inlämning av den information och de handlingar som saknas. Om sökanden inte lämnar den information och de handlingar som saknas inom den fastställda tidsfristen ska ansökan ***automatiskt*** anses ha återtagits. **[Ändr. 147]**

4. När medlemsstatens behöriga myndighet vid granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning anser att de inlämnade uppgifterna inte är av tillräcklig kvalitet eller mognad för att granskningen av ansökan ska kunna slutföras, får granskningen avslutas inom 90 dagar från valideringen av ansökan.

Medlemsstatens behöriga myndighet ska skriftligen sammanfatta bristerna. På grundval av detta ska medlemsstatens behöriga myndighet underrätta sökanden om detta och fastställa en ***rimlig*** tidsfrist för att åtgärda bristerna. Ansökan ska tillfälligt avbrytas tills sökanden har åtgärdat bristerna. Om sökanden inte åtgärdar dessa brister inom den tidsfrist som fastställts av medlemsstatens behöriga myndighet ska ansökan ***automatiskt*** anses vara återtagen. **[Ändr. 148]**

4a. När den behöriga myndigheten offentliggör den information om miljöriskbedömningen och den plan för antimikrobiell behandling och tillgång som avses i artikel 17 ska den radera all information som rör affärshemligheter. **[Ändr. 149]**

Artikel 30

Tidsfrist för granskning av ansökan om godkännande för försäljning

Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att förfarandet för beviljande av ett godkännande för försäljning av läkemedel har slutförts inom högst 180 dagar från det att en giltig ansökan lämnats in räknat från den dag då ansökan om godkännande för försäljning validerades.

Artikel 31

Typer av förfaranden för nationellt godkännande för försäljning

Nationella godkännanden för försäljning får beviljas i enlighet med förfarandena i artikel 32 (förfarande för rent nationellt godkännande för försäljning), artiklarna 33 och 34 (decentraliserat förfarande för nationellt godkännande för försäljning) eller artiklarna 35 och 36 (förfarande för ömsesidigt erkännande av nationellt godkännande för försäljning).

Avsnitt 2

Godkännanden för försäljning som är giltiga i en enda medlemsstat

Artikel 32

Förfarande för rent nationellt godkännande för försäljning

1. En ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 6.2 och enligt förfarandet för rent nationellt godkännande för försäljning ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där godkännandet för försäljning tillämpas.

2. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska granska ansökan i enlighet med artiklarna 29 och 30 samt bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 43–45 och tillämpliga nationella bestämmelser.

3. Ett godkännande för försäljning som beviljats enligt förfarandet för rent nationellt godkännande för försäljning ska vara giltigt endast i den medlemsstat vars behöriga myndighet beviljat det.

Avsnitt 3

Godkännanden för försäljning som är giltiga i flera medlemsstater

Artikel 33

Tillämpningsområde för decentraliserat förfarande för nationella godkännanden för försäljning

1. En ansökan om godkännande för försäljning enligt det decentraliserade förfarandet för nationellt godkännande för försäljning i flera medlemsstater av samma läkemedel ska lämnas in till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där godkännandet för försäljning tillämpas.

2. De behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna ska granska ansökningarna i enlighet med artiklarna 29, 30 och 34 samt bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 43–45.

3. Om en behörig myndighet i en medlemsstat noterar att en annan ansökan om godkännande för försäljning av samma läkemedel redan granskas av den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat, ska de behöriga myndigheterna i den berörda medlemsstaten avstå från att granska ansökan och underrätta sökanden om att bestämmelserna i artiklarna 35 och 36 är tillämpliga.

4. Om de behöriga myndigheterna i en medlemsstat underrättas om att en annan medlemsstat har godkänt ett läkemedel för vilken en ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in i den berörda medlemsstaten ska de avslå ansökan såvida den inte har lämnats in i enlighet med bestämmelserna i artiklarna 35 och 36.

5. Godkännanden för försäljning som beviljats enligt det decentraliserade förfarandet för nationellt godkännande för försäljning ska vara giltiga endast i de medlemsstater vars behöriga myndigheter beviljat dem.

Artikel 34

Decentraliserat förfarande för nationella godkännanden för försäljning

1. För att erhålla ett nationellt godkännande för försäljning i flera medlemsstater av samma läkemedel enligt det decentraliserade förfarandet för nationellt godkännande för försäljning, ska sökanden lämna in en ansökan om godkännande för försäljning som baseras på identisk dokumentation till den behöriga myndigheten i den av sökanden valda medlemsstaten, som utarbetar en utredningsrapport om läkemedlet i enlighet med artikel 43.5 och agerar i enlighet med detta avsnitt (referensmedlemsstat för det decentraliserade förfarandet), och till de behöriga myndigheterna i de andra berörda medlemsstaterna.

2. Ansökan om godkännande för försäljning ska innehålla följande:

a) De uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 6, 9–14 och 62.

b) En förteckning över de medlemsstater som berörs av ansökan.

3. ~~Sökanden ska vid tidpunkten för inlämningen~~***Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska*** underrätta ~~alla~~***samordningsgruppen för decentraliserade förfaranden och förfaranden för ömsesidigt erkännande om en ansökan, som därefter ska underrätta de*** behöriga ~~myndigheter~~***myndigheterna*** i alla medlemsstater ~~om sin ansökan~~. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat får av motiverade folkhälsoskäl begära att få delta i förfarandet och ska underrätta sökanden och den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet om sin begäran inom 30 dagar från den dag då ansökan lämnas in. Sökanden ska utan onödigt dröjsmål lämna ansökan till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som deltar i förfarandet. **[Ändr. 150]**

4. När den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet vid granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning anser att de inlämnade uppgifterna inte är av tillräcklig kvalitet eller mognad för att granskningen av ansökan ska kunna slutföras, får granskningen avslutas inom 90 dagar från valideringen av ansökan.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska skriftligen sammanfatta bristerna. På grundval av detta ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet underrätta sökanden och de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna om detta och fastställa en tidsfrist för att åtgärda bristerna. Ansökan ska tillfälligt avbrytas tills sökanden har åtgärdat bristerna. Om sökanden inte åtgärdar dessa brister inom den tidsfrist som fastställts av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska ansökan ***automatiskt*** anses vara återtagen. **[Ändr. 151]**

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska underrätta de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna och sökanden om detta.

5. Inom 120 dagar från det att ansökan validerades ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet utarbeta en utredningsrapport, en produktresumé, märkningen och bipacksedeln och sända dem till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

6. Inom 60 dagar från det att utredningsrapporten mottagits ska de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna godkänna utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln och underrätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet om detta. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska dokumentera att alla parter enats om överenskommelsen, avsluta förfarandet och underrätta sökanden om detta.

7. Inom 30 dagar från överenskommelsen ska de behöriga myndigheterna i alla berörda medlemsstater där en ansökan har lämnats in i enlighet med punkt 1 anta ett beslut i enlighet med artiklarna 43–45 och i överensstämmelse med den godkända utredningsrapporten och den godkända produktresumén, märkningen och bipacksedeln.

Avsnitt 4

Ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning

Artikel 35

Tillämpningsområde för förfarande för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning

En ansökan om godkännande för försäljning enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning, där godkännandet beviljats enligt artiklarna 43–45 och i enlighet med artikel 32, ska lämnas in till de behöriga myndigheterna i övriga medlemsstater i enlighet med förfarandet i artikel 36.

Artikel 36

Förfarande för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning

1. En ansökan om ömsesidigt erkännande av ett godkännande för försäljning, som beviljats enligt artiklarna 43–45 och i enlighet med artikel 32, i flera medlemsstater som gäller samma läkemedel ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat som beviljade godkännandet för försäljning (referensmedlemsstat för förfarandet för ömsesidigt erkännande) och till de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna där sökanden vill erhålla ett nationellt godkännande för försäljning.

2. Ansökan ska innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ansökan.

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande ska avslå en ansökan om ömsesidigt erkännande av ett godkännande för försäljning av läkemedel inom ett år från det att godkännandet för försäljning beviljades, såvida inte den behöriga myndigheten i medlemsstaten underrättar den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande om sitt intresse av detta läkemedel.

4. ~~Sökanden ska vid tidpunkten för inlämningen~~***Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska underrätta samordningsgruppen för decentraliserade förfaranden och förfaranden för ömsesidigt erkännande om en ansökan, som därefter ska*** underrätta de behöriga myndigheterna i alla medlemsstater ~~om sin ansökan~~. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat får av motiverade folkhälsoskäl begära att få delta i förfarandet och ska underrätta sökanden och den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande om sin begäran inom 30 dagar från den dag då ansökan lämnas in. Sökanden ska utan onödigt dröjsmål lämna ansökan till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som deltar i förfarandet. **[Ändr. 152]**

5. Om de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna så kräver ska innehavaren av godkännandet för försäljning begära att den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande uppdaterar utredningsrapporten om det läkemedel som ansökan gäller. I så fall ska referensmedlemsstaten uppdatera utredningsrapporten inom 90 dagar från det att ansökan validerades. Om de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna inte kräver en uppdatering av utredningsrapporten ska referensmedlemsstaten tillhandahålla utredningsrapporten inom 30 dagar.

6. Inom 60 dagar från det att utredningsrapporten mottagits ska de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna godkänna utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln och underrätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om detta.

7. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande ska dokumentera att alla parter enats om överenskommelsen, avsluta förfarandet och underrätta sökanden om detta. Utredningsrapporten och produktresumén, märkningen och bipacksedeln, som godkänts av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande, ska sändas till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

8. Inom 30 dagar från överenskommelsen ska de behöriga myndigheterna i alla berörda medlemsstater där en ansökan har lämnats in i enlighet med punkt 1 anta ett beslut i enlighet med artiklarna 43–45 och i överensstämmelse med den godkända utredningsrapporten och den godkända produktresumén, märkningen och bipacksedeln.

Avsnitt 5

Samordning av nationellt godkännande för försäljning

Artikel 37

Samordningsgrupp för det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande

1. En samordningsgrupp för det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande (samordningsgrupp) ska inrättas för följande ändamål:

a) För att granska alla frågor som rör ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel i två eller fler medlemsstater i enlighet med de förfaranden som fastställs i avsnitten 3, 4 och 5 i detta kapitel och i artikel 95.

b) För att granska frågor som rör farmakovigilans av läkemedel som omfattas av nationella godkännanden för försäljning i enlighet med artiklarna 108, 110, 112, 116 och 121.

c) För att granska frågor som rör ändringar av nationella godkännanden för försäljning i enlighet med artikel 93.1.

Samordningsgruppens ska för fullgörandet av sina farmakovigilansuppgifter enligt första stycket b, inklusive godkännande av riskhanteringssystem och övervakning av deras effektivitet, utnyttja de vetenskapliga bedömningarna och rekommendationerna från den kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som avses i artikel 149 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

2. Samordningsgruppen ska bestå av en företrädare för varje medlemsstat ***och en företrädare för patientorganisationer*** som utses för en förnybar period ~~på~~***om*** tre år. ~~Medlemsstater får utse en suppleant~~***Suppleanter får utses*** för en ~~förnybar~~ period ~~på~~***av*** tre år ***med möjlighet till förlängning***. Samordningsgruppens medlemmar får åtföljas av experter. **[Ändr. 153]**

Samordningsgruppens medlemmar och experterna ska för fullgörandet av sina uppgifter utnyttja de vetenskapliga och regulatoriska resurser som finns att tillgå inom medlemsstaternas behöriga myndigheter. Varje behörig myndighet i medlemsstaten ska kontrollera utvärderingarnas vetenskapliga kvalitet och underlätta arbetet för samordningsgruppens utsedda medlemmar och experterna.

Artikel 147 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] är tillämplig på samordningsgruppen när det gäller öppenhet och medlemmarnas oberoende.

3. Läkemedelsmyndigheten ska tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat. Samordningsgruppen ska själv fastställa sin arbetsordning, som ska träda i kraft efter ett positivt yttrande från kommissionen. Arbetsordningen ska offentliggöras.

4. Läkemedelsmyndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt företrädare för kommissionen får delta i alla möten i samordningsgruppen.

5. Samordningsgruppens medlemmar ska säkerställa att gruppens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna, inklusive de rådgivande organ som berörs av godkännandet för försäljning.

6. Om inte annat föreskrivs i detta direktiv ska alla medlemsstaternas företrädare i samordningsgruppen göra sitt bästa för att enhälligt nå en ståndpunkt vad gäller de åtgärder som ska vidtas. Om det inte kan uppnås en sådan enighet ska den ståndpunkt gälla som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen.

7. Samordningsgruppens medlemmar får inte lämna ut upplysningar som omfattas av tystnadsplikt, även efter det att deras uppdrag har upphört.

Artikel 38

Medlemsstaternas avvikande ståndpunkter i det decentraliserade förfarandet eller förfarandet för ömsesidigt erkännande

1. Om det vid utgången av den period som fastställs i artikel 34.6 eller 36.6 råder oenighet mellan medlemsstaterna om huruvida ett godkännande för försäljning kan utfärdas på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan, ska den berörda medlemsstat som har en avvikande ståndpunkt lämna en utförlig förklaring avseende detta och skälen för sin ståndpunkt till referensmedlemsstaten, övriga berörda medlemsstater och sökanden. De avvikande ståndpunkterna ska utan onödigt dröjsmål hänskjutas till samordningsgruppen.

2. Kommissionen ska anta riktlinjer om vad som utgör en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.

3. I samordningsgruppen ska alla medlemsstater som har en avvikande ståndpunkt göra sitt bästa för att komma överens om de åtgärder som ska vidtas. De ska ge sökanden möjlighet att lämna synpunkter muntligen eller skriftligen. Om medlemsstaterna enhälligt når en överenskommelse inom 60 dagar från det att de meddelat de avvikande ståndpunkterna ska referensmedlemsstaten dokumentera överenskommelsen, avsluta förfarandet och underrätta sökanden om detta. Det förfarande som fastställs i artikel 34.7 eller 36.8 ska tillämpas.

4. Om det inom den 60-dagarsperiod som fastställs i punkt 3 inte kan uppnås en enhällig överenskommelse, ska den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen vidarebefordras till kommissionen, som ska tillämpa det förfarande som fastställs i artiklarna 41 och 42.

5. I det fall som avses i punkt 4 får de medlemsstater som har godkänt referensmedlemsstatens utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel på sökandens begäran godkänna läkemedlet utan att invänta resultatet av det förfarande som fastställs i artikel 41. Det nationella godkännande för försäljning som i så fall beviljas ska inte påverka resultatet av det förfarandet.

Artikel 39

Hänskjutningsförfarande vid avvikande beslut i medlemsstaterna

Om ansökningar om nationellt godkännande för försäljning har lämnats in i enlighet med artiklarna 6 och 9–14 för ett visst läkemedel, och om medlemsstaterna har antagit avvikande beslut avseende det nationella godkännandet för försäljning, ändringar av detta, dess tillfälliga återkallade eller upphävande eller avseende produktresumén, får medlemsstatens behöriga myndighet, kommissionen eller innehavaren av godkännandet för försäljning hänskjuta frågan till kommittén för humanläkemedel för tillämpning av det förfarande som fastställs i artiklarna 41 och 42.

Artikel 40

Harmonisering av produktresumén

1. För att främja harmonisering av nationella godkännanden för försäljning av läkemedel i unionen ska medlemsstaternas behöriga myndigheter varje år, till den samordningsgrupp som avses i artikel 37 a, vidarebefordra en förteckning över läkemedel för vilka en harmoniserad produktresumé ska utarbetas.

2. Samordningsgruppen ska fastställa en förteckning över läkemedel för vilka en harmoniserad produktresumé ska utarbetas, med beaktande av förslag från de behöriga myndigheterna i alla medlemsstater, och vidarebefordra den förteckningen till kommissionen.

3. Kommissionen eller en medlemsstats behöriga myndighet får, i samförstånd med läkemedelsmyndigheten och med beaktande av berörda parters synpunkter, hänskjuta frågan om harmonisering av produktresumén för dessa läkemedel till kommittén för humanläkemedel för tillämpning av det förfarande som fastställs i artiklarna 41 och 42.

Artikel 41

Vetenskaplig utvärdering av kommittén för humanläkemedel vid ett hänskjutningsförfarande

1. När det hänvisas till förfarandet i denna artikel ska den kommitté för humanläkemedel som avses i artikel 148 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] behandla den aktuella frågan och avge ett motiverat yttrande inom 60 dagar från den dag då frågan hänsköts till kommittén.

När fall hänskjuts till kommittén för humanläkemedel i enlighet med artiklarna 39, 40 och 95 får dock kommittén för humanläkemedel förlänga denna period med högst 90 dagar.

Kommittén för humanläkemedel får på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist.

2. Kommittén för humanläkemedel ska utse en av sina ledamöter som rapportör vid behandlingen av en fråga. Kommittén får även utse enskilda experter för rådgivning i särskilda frågor. När kommittén för humanläkemedel utser experter ska den definiera deras uppgifter och ange när dessa uppgifter ska vara avslutade.

3. Innan kommittén för humanläkemedel avger sitt yttrande ska den ge sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar inom en tidsfrist som kommittén fastställer.

Yttrandet från kommittén för humanläkemedel ska åtföljas av en produktresumé, märkningen och bipacksedeln.

Kommittén för humanläkemedel får vid behov uppmana varje annan person att till kommittén lämna information i frågan eller överväga en offentlig utfrågning.

Läkemedelsmyndigheten ska, i samråd med berörda parter, utarbeta förfaranderegler för organisation och genomförande av offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 163 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

Kommittén för humanläkemedel får förlänga tidsfristerna i punkt 1 för att ge sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning tid att utarbeta sina förklaringar.

4. Läkemedelsmyndigheten ska utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om kommittén för humanläkemedel i sitt yttrande finner att

a) ansökan inte uppfyller kriterierna för ett godkännande för försäljning,

b) produktresumén som föreslås av sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 62 ska ändras,

c) godkännandet för försäljning ska beviljas på vissa villkor som anses vara väsentliga för en säker och effektiv användning av läkemedlet, inklusive farmakovigilans,

d) ett godkännande för försäljning ska tillfälligt återkallas, ändras eller upphävas,

e) läkemedlet uppfyller villkoren i artikel 83 avseende läkemedel som tillgodoser ett icke tillgodosett medicinskt behov.

Sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning får inom 12 dagar från mottagandet av yttrandet skriftligen meddela läkemedelsmyndigheten sin avsikt att begära en omprövning av yttrandet. I sådana fall ska denne vidarebefordra de utförliga skälen till begäran till läkemedelsmyndigheten inom 60 dagar från mottagandet av yttrandet.

Kommittén för humanläkemedel ska inom 60 dagar från mottagandet av skälen till begäran ompröva sitt yttrande i enlighet med artikel 12.2 tredje stycket i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. Skälen till de slutsatser som dras vid omprövningen ska bifogas den utredningsrapport som avses i artikel 12.2 tredje stycket i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

5. Inom 12 dagar från antagandet av det slutliga yttrandet från kommittén för humanläkemedel ska läkemedelsmyndigheten vidarebefordra det till medlemsstaternas behöriga myndigheter, kommissionen och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning, tillsammans med en rapport med en redovisning av bedömningen av läkemedlet och skälen till kommitténs slutsatser.

Om yttrandet tillstyrker att ett godkännande för försäljning beviljas eller bibehålls för det berörda läkemedlet ska följande handlingar bifogas det slutliga yttrandet:

a) En produktresumé enligt artikel 62.

b) Uppgifter om eventuella villkor som påverkar godkännandet för försäljning i den mening som avses i punkt 4 första stycket c.

c) Uppgifter om eventuella rekommenderade villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet.

d) Märkningen och bipacksedeln.

Artikel 42

Kommissionens beslut

1. Inom 12 dagar från mottagandet av yttrandet från kommittén för humanläkemedel ska kommissionen lämna in ett utkast till beslut om ansökan, på grundval av kraven i detta direktiv, till ständiga kommittén för humanläkemedel som avses i artikel 214.1.

I vederbörligen motiverade fall får kommissionen skicka tillbaka yttrandet till läkemedelsmyndigheten för vidare behandling.

Om ett utkast till beslut tillstyrker ett godkännande för försäljning ska det åtföljas av eller hänvisa till de handlingar som avses i artikel 41.5 andra stycket.

Om ett utkast till beslut avviker från läkemedelsmyndighetens yttrande ska kommissionen lämna en utförlig förklaring av skälen till avvikelserna.

Kommissionen ska översända utkastet till beslut till medlemsstaternas behöriga myndigheter och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ***och offentliggöra beslutet, inklusive motiveringen***. **[Ändr. 154]**

2. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta ett slutligt beslut senast 12 dagar efter mottagandet av yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2 och 214.3.

3. Om en medlemsstat tar upp viktiga nya frågor av vetenskaplig eller teknisk art som inte behandlas i läkemedelsmyndighetens yttrande får kommissionen återremittera ansökan till läkemedelsmyndigheten för vidare behandling. I så fall ska de förfaranden som fastställs i punkterna 1 och 2 inledas på nytt vid mottagandet av läkemedelsmyndighetens svar.

4. Det beslut som avses i punkt 2 ska rikta sig till alla medlemsstater och för kännedom vidarebefordras till sökanden eller innehavaren av godkännandet De berörda medlemsstaterna och referensmedlemsstaten ska inom 30 dagar från delgivningen anta ett beslut om att antingen bevilja eller upphäva godkännandet för försäljning eller göra de ändringar av villkoren som krävs för att följa det beslut som avses i punkt 2. I beslutet om att bevilja, tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra godkännandet för försäljning ska medlemsstaterna hänvisa till det beslut som antagits i enlighet med punkt 2. De ska underrätta läkemedelsmyndigheten om detta.

5. När det förfarande som inletts enligt artikel 95 omfattar läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning enligt artikel 95.2 tredje stycket, ska kommissionen vid behov anta beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännanden för försäljning eller avslag av förnyelsen av de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den här artikeln.

Avsnitt 6

Resultat av granskningen av en ansökan om nationellt godkännande för försäljning

Artikel 43

Beviljande av nationellt godkännande för försäljning

1. När en medlemsstats behöriga myndighet beviljar ett nationellt godkännande för försäljning ska den underrätta sökanden av godkännandet för försäljning om produktresumén, bipacksedeln, märkningen och om eventuella villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 44 och 45, tillsammans med eventuella tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda.

2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information som lämnas i produktresumén överensstämmer med den som godkänts när det nationella godkännandet för försäljning beviljades eller senare.

3. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska utan onödigt dröjsmål offentliggöra det nationella godkännandet för försäljning tillsammans med produktresumén, bipacksedeln***, den strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling och tillgång och de särskilda informationskrav som avses i artikel 17.1a och b*** samt eventuella villkor som fastställts i enlighet med artiklarna ***17,*** 44 och 45 och eventuella skyldigheter som införts senare i enlighet med artikel 87, tillsammans med eventuella tidsfrister för när dessa villkor och skyldigheter ska vara uppfyllda och fullgjorda för varje läkemedel som de har godkänt. **[Ändr. 155]**

4. Medlemsstatens behöriga myndighet får beakta och fatta beslut på grundval av ytterligare tillgängliga belägg, oberoende av de uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning. Produktresumén ska uppdateras på grundval av detta om de ytterligare beläggen påverkar nytta/riskförhållandet för ett läkemedel. ***Den behöriga myndigheten ska utan onödigt dröjsmål informera innehavaren av godkännandet för försäljning om sitt beslut, inbegripet grunden till detta beslut.*** **[Ändr. 156]**

5. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska utarbeta en utredningsrapport och lämna synpunkter på dokumentationen vad gäller resultaten av de farmaceutiska och prekliniska testerna, de kliniska studierna, riskhanteringssystemet, miljöriskbedömningen och systemet för farmakovigilans för det berörda läkemedlet.

6. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska utan onödigt dröjsmål offentliggöra utredningsrapporten och skälen för sina åsikter efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats. Motiveringen ska anges separat för varje terapeutisk indikation som ansökan avser.

7. Den offentliga utredningsrapport som avses i punkt 5 ska innehålla en sammanfattning som ska vara skriven på ett sätt som är begripligt för allmänheten. Sammanfattningen ska särskilt innehålla ett avsnitt om villkoren för användningen av läkemedlet.

Artikel 44

Nationellt godkännande för försäljning på vissa villkor

1. Ett godkännande för försäljning av ett läkemedel får beviljas förutsatt att ett eller flera av följande villkor är uppfyllda:

a) Vissa åtgärder vidtas för att säkerställa säker användning av läkemedel som ingår i riskhanteringssystemet.

b) Säkerhetsstudier efter det att läkemedlet godkänts utförs.

c) Strängare skyldigheter med avseende på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i kapitel IX fullgörs.

d) Andra eventuella villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet.

e) Det finns ett lämpligt system för farmakovigilans.

f) Effektstudier efter det att läkemedlet godkänts utförs, om farhågor avseende vissa aspekter av läkemedlets effekt uppstått och dessa bara kan bemötas efter det att läkemedlet har börjat saluföras.

g) När det gäller läkemedel för vilka det ***av vederbörligen motiverade skäl som beskrivs i bedömningsrapporten*** råder betydande osäkerhet om surrogatmåttets förhållande till det förväntade hälsoresultatet, i förekommande fall och om detta är relevant för nytta/riskförhållandet, ***med särskild uppmärksamhet ägnad åt nya verksamma ämnen och terapeutiska indikationer,*** uppgifter om skyldigheter ~~att~~ efter det att läkemedlet godkänts i syfte att styrka den kliniska nyttan. **[Ändr. 157]**

h) Miljöriskbedömningsstudier efter det att läkemedlet godkänts utförs och övervakningsuppgifter eller information om användning samlas in, i de fall där konstaterade eller potentiella farhågor rörande riskerna för miljön eller folkhälsan, inklusive antimikrobiell resistens, behöver undersökas ytterligare efter det att läkemedlet har börjat saluföras.

i) Studier efter det att läkemedlet godkänts utförs i syfte att göra användning av läkemedlet säkrare och effektivare.

j) Läkemedelsspecifika valideringsstudier genomförs, i förekommande fall, för att ersätta djurbaserade kontrollmetoder med andra djurfria kontrollmetoder.

En skyldighet att utföra de effektstudier efter det att läkemedlet godkänts som avses i första stycket f ska baseras på de delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 88.

2. I godkännandet för försäljning ska det vid behov fastställas tidsfrister för när de villkor som avses i punkt 1 första stycket ska vara uppfyllda.

Artikel 45

Nationellt godkännande för försäljning i undantagsfall

1. I undantagsfall där en sökande, i en ansökan enligt artikel 6 om ett godkännande för försäljning av ett läkemedel eller i en ansökan enligt artikel 92 om en ny terapeutisk indikation för ett befintligt godkännande för försäljning, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om läkemedlets effekt och säkerhet vid normal användning, får medlemsstatens behöriga myndighet genom undantag från artikel 6 bevilja ett godkännande enligt artikel 43 på särskilda villkor, om följande krav är uppfyllda:

a) Sökanden har i ansökan visat att det finns objektiva och verifierbara skäl till att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om läkemedlets effekt och säkerhet vid normal användning, baserat på något av de skäl som anges i bilaga II.

b) Med undantag för de uppgifter som avses i led a är ansökan fullständig och uppfyller alla krav i detta direktiv.

c) Särskilda villkor ingår i beslutet av medlemsstaternas behöriga myndigheter, särskilt för att säkerställa att läkemedlet är säkert och att innehavaren av godkännandet för försäljning underrättar medlemsstaternas behöriga myndigheter om alla händelser som är av relevans för dess användning och vidtar lämpliga åtgärder vid behov.

2. Bibehållandet av den godkända nya terapeutiska indikationen och giltigheten för det nationella godkännandet för försäljning ska kopplas till en omprövning av villkoren enligt punkt 1 inom två år från den dag då den nya terapeutiska indikationen godkändes eller godkännandet för försäljning beviljades, och därefter med en riskbaserad frekvens som ska fastställas av medlemsstatens behöriga myndigheter och anges i godkännandet för försäljning.

Denna omprövning ska göras på grundval av en ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning om att bibehålla den godkända nya terapeutiska indikationen eller förnya godkännandet för försäljning i undantagsfall.

Artikel 46

Giltighetstid för och förnyelse av godkännanden för försäljning

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 4 ska ett godkännande för försäljning av ett läkemedel vara giltigt utan tidsbegränsning.

Genom undantag från första stycket ska ett nationellt godkännande för försäljning som beviljats i enlighet med artikel 45.1 vara giltigt i fem år och kunna förnyas i enlighet med punkt 2.

Genom undantag från första stycket får en medlemsstats behöriga myndighet vid tidpunkten för beviljandet av det nationella godkännandet för försäljning besluta att begränsa giltighetstiden för det nationella godkännandet för försäljning till fem år, på grundval av objektiva och vederbörligen motiverade skäl som rör läkemedlets säkerhet.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning får lämna in en ansökan om förnyelse av ett nationellt godkännande för försäljning som beviljats enligt punkt 1 andra eller tredje stycket. En sådan ansökan ska lämnas in minst nio månader innan det nationella godkännandet för försäljning upphör att gälla.

3. När ansökan om förnyelse har lämnats in inom den tidsfrist som anges i punkt 2 ska det nationella godkännandet för försäljning fortsätta att vara giltigt tills medlemsstatens behöriga myndighet antar ett beslut.

4. Medlemsstatens behöriga myndighet får förnya det nationella godkännandet för försäljning på grundval av en ny bedömning av nytta/riskförhållandet. Ett förnyat godkännande för försäljning ska vara giltigt utan tidsbegränsning.

Artikel 47

Avslag på ett nationellt godkännande för försäljning

1. Det nationella godkännandet för försäljning ska avslås om det efter kontroll av de uppgifter och handlingar som avses i artikel 6, och med förbehåll för de särskilda krav som fastställs i artiklarna 9–14, anses att

a) nytta/riskförhållandet inte är gynnsamt,

b) sökanden inte på ett lämpligt och tillfredsställande sätt har kunnat påvisa läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt,

c) läkemedlets kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna,

d) miljöriskbedömningen inte är fullständig eller tillräckligt underbyggd***, eller orsaken till att miljöriskbedömningen är ofullständig inte är vederbörligen motiverad eller bestyrkt*** av sökanden**,** eller om de risker som identifierats i miljöriskbedömningen inte i tillräcklig utsträckning har åtgärdats av sökanden ***eller av sökandens riskreducerande åtgärder i enlighet med artikel 22.3 i detta direktiv***, **[Ändr. 158]**

da) För läkemedel där referensläkemedlet godkändes för första gången före den 30 oktober 2005 kan det nationella godkännandet för försäljning avslås om det anses att miljöriskbedömningen är ofullständig eller otillräckligt underbyggd och att dessa läkemedel kan identifieras som potentiellt skadliga för miljön. **[Ändr. 159]**

e) den märkning eller bipacksedel som sökanden föreslagit inte överensstämmer med kapitel VI.

2. Det nationella godkännandet för försäljning ska också avslås om de uppgifter eller handlingar som lämnats in till stöd för ansökan inte uppfyller kraven i artiklarna 6.1–6.6 och 9–14.

3. Sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska ansvara för att de uppgifter och handlingar som lämnats in är korrekta.

Avsnitt 7

Särskilda krav för läkemedel för pediatrisk användning

Artikel 48

Överensstämmelse med det pediatriska prövningsprogrammet

1. Den behöriga myndigheten i den medlemsstat där en ansökan om godkännande för försäljning eller ändring av ett godkännande för försäljning lämnas in enligt bestämmelserna i detta kapitel eller i kapitel VIII ska kontrollera om ansökan uppfyller kraven i artikel 6.5.

2. Om ansökan lämnas in i enlighet med förfarandet i avsnitten 3 och 4 i detta kapitel ska referensmedlemsstaten utföra kontrollen av överensstämmelse och, i förekommande fall, även begära ett yttrande från läkemedelsmyndigheten i enlighet med punkt 3 b.

3. Den kommitté för humanläkemedel som avses i artikel 148 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] får i följande fall ombes avge ett yttrande om huruvida de studier som sökanden utfört överensstämmer med det godkända pediatriska prövningsprogrammet enligt artikel 74 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]:

a) Sökanden får begära ett yttrande innan denne lämnar in en ansökan om godkännande för försäljning eller om ändring av ett godkännande för försäljning.

b) Medlemsstatens behöriga myndighet får begära ett yttrande när den validerar en ansökan om godkännande för försäljning eller om ändring av ett godkännande för försäljning som inte redan innehåller ett sådant yttrande.

4. När det gäller en begäran enligt punkt 3 a får sökanden inte lämna in sin ansökan förrän kommittén för humanläkemedel har avgett sitt yttrande, och en kopia av detta ska bifogas ansökan.

5. Medlemsstaterna ska beakta det yttrande som utarbetats i enlighet med punkt 3.

6. Om medlemsstatens behöriga myndighet vid den vetenskapliga bedömningen av en giltig ansökan om godkännande för försäljning eller om en ändring av ett godkännande för försäljning konstaterar att studierna inte är i överensstämmelse med det godkända pediatriska prövningsprogrammet, ska läkemedlet inte kunna komma i fråga för de belöningar och incitament som föreskrivs i artikel 86.

Artikel 49

Uppgifter som härrör från ett pediatriskt prövningsprogram

1. Om ett godkännande för försäljning eller en ändring av ett godkännande för försäljning beviljas i enlighet med bestämmelserna i detta kapitel eller bestämmelserna i kapitel VIII ska

a) resultaten av alla kliniska studier som utförts i överensstämmelser med ett godkänt pediatriskt prövningsprogram enligt artikel 6.5 a ingå i produktresumén och, i förekommande fall, på bipacksedeln, eller

b) alla beviljade undantag enligt artikel 6.5 b och c anges i produktresumén och, i förekommande fall, på bipacksedeln för det berörda läkemedlet.

2. Om ansökan överensstämmer med alla åtgärder i det godkända och slutförda pediatriska prövningsprogrammet och om produktresumén återspeglar resultaten av de studier som utförts i överensstämmelse med det godkända pediatriska prövningsprogrammet, ska medlemsstatens behöriga myndighet i godkännandet för försäljning införa ett uttalande om att ansökan överensstämmer med det godkända och slutförda pediatriska prövningsprogrammet. ***Den behöriga myndigheten ska offentliggöra slutsatserna av bedömningen av överensstämmelse med det godkända slutförda pediatriska prövningsprogrammet.*** **[Ändr. 160]**

3. En ansökan om nya terapeutiska indikationer, inklusive pediatriska indikationer, nya läkemedelsformer, nya styrkor och nya administreringsvägar för läkemedel som godkänts i enlighet med bestämmelserna i detta kapitel eller bestämmelserna i kapitel VIII och som skyddas antingen av ett tilläggsskydd enligt [förordning (EG) nr 469/2009 – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med det nya instrumentet när det är antaget] eller av ett patent som berättigar till ett tilläggsskydd, får lämnas in enligt förfarandet i artiklarna 41 och 42.

4. Det förfarande som avses i punkt 3 ska begränsas till bedömningen av det särskilda avsnittet i produktresumén som ska ändras.

Kapitel IV

Receptstatus

Artikel 50

Läkemedlens receptstatus

1. När ett godkännande för försäljning beviljas ska de behöriga myndigheterna, genom att tillämpa kriterierna i artikel 51, ange läkemedlets receptstatus som

a) ett receptbelagt läkemedel, eller

b) ett receptfritt läkemedel.

2. De behöriga myndigheterna får fastställa underavdelningar för läkemedel som är receptbelagda. I så fall ska de ange följande receptstatus:

a) Receptbelagt läkemedel som får, respektive inte får, itereras.

b) Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept.

c) Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept och endast inom vissa specialområden.

Artikel 51

Receptbelagda läkemedel

1. Ett läkemedel ska vara receptbelagt om det

a) kan utgöra en direkt eller indirekt fara, även då det används på ett korrekt sätt, om det används utan medicinsk tillsyn,

b) ofta och i betydande omfattning används på ett felaktigt sätt och därigenom kan utgöra en direkt eller indirekt fara för människors hälsa,

c) innehåller substanser, eller beredningar av substanser, vilkas verkan eller biverkningar behöver undersökas ytterligare,

d) normalt förskrivs av läkare för att administreras parenteralt,

e) är ett ***antibiotikum eller något annat*** antimikrobiellt medel ***för vilket det finns en identifierad risk för antimikrobiell resistens***, eller **[Ändr. 161]**

f) innehåller en aktiv substans***, adjuvans eller någon annan ingrediens eller beståndsdel*** som är långlivad, bioackumulerande och toxisk, eller mycket långlivad och mycket bioackumulerande, eller långlivad, mobil och toxisk, eller mycket långlivad och mycket mobil; det ska vara receptbelagt för att minska risken för miljön, såvida inte dess användning och patientsäkerheten kräver något annat. **[Ändr. 162]**

1a. Kommissionen ska anta genomförandeakter för att lägga till ytterligare antimikrobiella produkter som ska vara receptbelagda om läkemedelsmyndigheten har identifierat en risk för antimikrobiell resistens. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2. **[Ändr. 163]**

2. Medlemsstaterna får fastställa ytterligare villkor för förskrivning av antimikrobiella medel, begränsa giltigheten av recept och begränsa de förskrivna mängderna till den mängd som krävs för den berörda behandlingen eller terapin ***genom att godkänna användandet av förklippta tryckförpackningar***, eller kräva särskild förskrivning eller begränsad förskrivning för vissa antimikrobiella läkemedel. **[Ändr. 164]**

2a. Ett recept för antibiotikaprodukter ska uppfylla följande villkor:

a) Vara begränsat till den mängd som behövs för den aktuella behandlingen eller terapin.

b) Endast skrivas ut för en begränsad tid för att täcka riskperioden när de används som profylax.

c) Om ett diagnostiskt test inte har utförts ska en motivering krävas. **[Ändr. 165]**

2b. Medlemsstaterna ska, när så är möjligt, föreskriva förskrivning och utlämnande per enhet för den berörda behandlingen eller terapin. **[Ändr. 166]**

3. Om medlemsstaterna beslutar att införa en underavdelning för läkemedel med särskild förskrivning ska de beakta följande faktorer:

a) Läkemedlet innehåller en substans som klassificerats som narkotisk eller psykotrop enligt definitionerna i internationella konventioner, i en mängd som inte är undantagen.

b) Läkemedlet kan, vid ej avsedd användning, medföra en betydande risk för läkemedelsmissbruk, beroende eller felaktig användning för olagliga ändamål.

c) Läkemedlet innehåller en substans som av försiktighetsskäl kan räknas till den grupp som avses i led a eftersom den är ny eller på grund av dess egenskaper.

4. Om medlemsstaterna beslutar att införa en underavdelning för läkemedel med begränsad förskrivning ska de beakta följande faktorer:

a) Läkemedlet är uteslutande avsett för sådan behandling som endast kan ges på sjukhus på grund av läkemedlets farmaceutiska egenskaper, eftersom det är nytt eller av hänsyn till folkhälsan.

b) Läkemedlet används vid behandling av sjukdomstillstånd som måste diagnosticeras på sjukhus eller institutioner med tillräckliga diagnosmöjligheter, även om administrering och uppföljning kan ske på annan plats.

c) Läkemedlet är avsett för öppenvårdspatienter men kan ge så allvarliga biverkningar att en specialist måste förskriva det på lämpligt sätt och särskild tillsyn krävs under hela behandlingen.

ca) Risken för antimikrobiell resistens, inbegripet riskreducerande åtgärder i detta avseende, vid användning av läkemedlet. **[Ändr. 167]**

5. En behörig myndighet får avstå från att tillämpa punkterna 1, 3 och 4 med beaktande av

a) maximal engångsdos, maximal dygnsdos, styrka, läkemedelsform, vissa förpackningstyper, eller

~~b) andra förhållanden vid användningen som myndigheten angivit.~~ **[Ändr. 168]**

6. Om en behörig myndighet inte klassificerar läkemedel i de underavdelningar som avses i artikel 50.2 ska den inte desto mindre beakta de kriterier som anges i punkterna 3 och 4 då den fastställer om ett läkemedel ska klassificeras som ett receptbelagt läkemedel.

Artikel 52

Receptfria läkemedel

Med receptfria läkemedel avses sådana läkemedel som inte motsvarar de kriterier som anges i artikel 51.

Artikel 53

Förteckning över receptbelagda läkemedel

De behöriga myndigheterna ska upprätta en förteckning över receptbelagda läkemedel inom sina territorier, vid behov med angivande av kategori av receptstatus. De ska årligen uppdaterade förteckningen.

Artikel 54

Ändring av receptstatus

Om nya fakta kommer till de behöriga myndigheternas kännedom ska de granska och i förekommande fall ändra ett läkemedels receptstatus genom att tillämpa de kriterier som anges i artikel 51.

Artikel 55

Uppgiftsskydd för evidens vid ändring av receptstatus

Om en ändring av ett läkemedels receptstatus har godkänts på grundval av viktiga prekliniska tester eller kliniska studier ska den behöriga myndigheten under ett år efter det att den ursprungliga ändringen godkändes inte hänvisa till resultaten av dessa tester och studier vid granskningen av en ansökan från en annan sökande eller innehavare av ett godkännande för försäljning om en ändrad receptstatus för samma substans.

Kapitel V

Skyldigheter och ansvar för innehavaren av godkännandet för försäljning

Artikel 56

Allmänna skyldigheter

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ansvara för att det läkemedel som omfattas av det beviljade godkännandet för försäljning tillhandahålls på marknaden. Att det utses en företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning ska inte leda till att innehavaren av godkännandet för försäljning fråntas sitt rättsliga ansvar.

2. Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som släppts ut på marknaden i en medlemsstat ska underrätta den berörda medlemsstatens behöriga myndighet om datumet för läkemedlets faktiska utsläppande på marknaden i den medlemsstaten, med beaktande av de olika godkända utformningarna.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel som släppts ut på marknaden i en medlemsstat ska, inom gränserna för sitt ansvarsområde, säkerställa lämpliga och fortlöpande leveranser av det läkemedlet till partihandlare, apotek eller personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel så att patienterna i den berörda medlemsstaten får sina behov tillgodosedda.

Åtgärderna för att tillämpa det första stycket ska dessutom vara motiverade på grundval av skyddet av folkhälsan och stå i proportion till syftet med detta skydd, i enlighet med fördragets regler, särskilt reglerna om fri rörlighet för varor och konkurrens.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i alla tillverknings- och distributionsled säkerställa att utgångsmaterialen och innehållsämnena i läkemedlen och själva läkemedlen uppfyller kraven i detta direktiv och, i förekommande fall, i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] samt i annan unionsrätt, och ska verifiera att dessa krav är uppfyllda.

5. För en integrerad kombination av ett läkemedel och en medicinteknisk produkt och för kombinationer av ett läkemedel och en annan produkt än en medicinteknisk produkt ska innehavaren av godkännandet för försäljning ansvara för hela produkten när det gäller läkemedlets överensstämmelse med kraven i detta direktiv och i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vara etablerad i unionen.

7. Om innehavaren av godkännandet för försäljning anser, eller har skäl att tro, att det läkemedel som denne har tillhandahållit på marknaden inte överensstämmer med godkännandet för försäljning eller med detta direktiv och [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], ska innehavaren omedelbart vidta nödvändiga korrigerande åtgärder för att få läkemedlet att överensstämma med kraven eller dra tillbaka eller återkalla läkemedlet, beroende på vad som är lämpligt. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna och de berörda distributörerna om detta.

8. På de behöriga myndigheternas begäran ska innehavaren av godkännandet för försäljning förse dem med gratisprover i tillräckliga mängder för att möjliggöra kontroll av de läkemedel som innehavaren har släppt ut på marknaden.

9. På den behöriga myndighetens begäran ska innehavaren av godkännandet för försäljning överlämna alla uppgifter om läkemedlets försäljningsvolym och eventuella uppgifter som innehavaren har tillgång till beträffande förskrivningsvolym.

Artikel 57

Skyldighet att rapportera om offentligt ekonomiskt stöd

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska offentliggöra allt direkt ekonomiskt stöd som mottagits från en offentlig myndighet***, offentligt finansierat organ eller filantropisk eller icke-vinstdrivande organisation eller fond, oavsett dess geografiska belägenhet, och allt indirekt ekonomiskt stöd som mottagits från en offentlig myndighet*** eller ett offentligt finansierat organ ***på unions- eller medlemsstatsnivå*** för varje verksamhet som rör forskning och utveckling av det läkemedel som omfattas av ett nationellt eller centraliserat godkännande för försäljning, oavsett vilken juridisk person som mottog stödet. **[Ändr. 169]**

2. Inom 30 dagar från beviljandet av godkännandet för försäljning ska innehavaren av godkännandet för försäljning göra följande:

a) Utarbeta en elektronisk rapport som innehåller

   i) datumet för och storleken på det ekonomiska stöd som mottagits,

   ii) den ~~offentliga myndighet eller det offentligt finansierade organ~~***enhet*** som gett det ekonomiska stöd som avses i led i, **[Ändr. 170]**

   iii) den juridiska person som mottog det stöd som avses i led i,

   iiia) i förekommande fall, varje oberoende juridisk person från vilken den har erhållit licens för läkemedlet eller förvärvat läkemedlet under dess tidigare utvecklingsfas, och i vilket skede av forsknings- och utvecklingsprocessen. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i möjligaste mån i rapporten inkludera information om mottagen finansiering enligt punkt 1 som är specifik för det berörda läkemedlet. **[Ändr. 171]**

b) Säkerställa att den elektroniska rapporten är korrekt och att den har granskats av en oberoende extern revisor.

c) Offentliggöra den elektroniska rapporten via en särskild webbsida.

d) Meddela medlemsstatens behöriga myndighet eller, i förekommande fall, läkemedelsmyndigheten den elektroniska länken till denna webbsida.

3. När det gäller läkemedel som godkänts enligt detta direktiv ska medlemsstatens behöriga myndighet i god tid meddela läkemedelsmyndigheten den elektroniska länken.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska hålla den elektroniska länken uppdaterad och vid behov uppdatera rapporten årligen.

5. Medlemsstaterna ska vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att punkterna 1, 2 och 4 följs av den innehavare av godkännandet för försäljning som är etablerad i landet.

6. Kommissionen ~~får~~***ska*** anta genomförandeakter för att fastställa principerna och formatet för den information som ska rapporteras enligt punkt 2 ***senast [tolv månader från dagen för ikraftträdandet av detta direktiv]***. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2. **[Ändr. 172]**

6a. Läkemedelsmyndigheten ska på sin webbplats tillhandahålla länkar till den information som meddelats läkemedelsmyndigheten i enlighet med punkterna 2 och 3, i förekommande fall sorterade efter läkemedel och medlemsstat. **[Ändr. 173]**

Artikel 58

Spårbarhet för substanser som används vid läkemedelstillverkningen

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vid behov säkerställa att en aktiv substans, ett utgångsmaterial, ett hjälpämne eller varje annan substans som är avsedd att, eller förväntas, förekomma i ett läkemedel kan spåras i alla tillverknings- och distributionsled.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska kunna identifiera varje fysisk eller juridisk person som har levererat en aktiv substans, ett utgångsmaterial, ett hjälpämne eller varje annan substans som är avsedd att, eller förväntas, förekomma i ett läkemedel.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning och dennes leverantörer av en aktiv substans, ett utgångsmaterial, ett hjälpämne eller varje annan substans som används vid tillverkningen av ett läkemedel ska ha system och förfaranden som gör det möjligt att på begäran göra den information som avses i punkt 2 tillgänglig för de behöriga myndigheterna.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning och dennes leverantörer ska ha system och förfaranden för att identifiera de andra fysiska eller juridiska personer till vilka de produkter som avses i punkt 2 har levererats. Denna information ska på begäran göras tillgänglig för de behöriga myndigheterna.

Artikel 58a

Skyldighet att lämna in en ansökan om prissättning och ersättning i alla medlemsstater

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, på begäran av en medlemsstat där godkännandet för försäljning är giltigt, i god tro och inom ramen för sitt ansvarsområde, lämna in en ansökan om prissättning och ersättning för läkemedlet och, i förekommande fall, förhandla. Om ett positivt beslut fattas om att tillåta försäljning av läkemedlet i enlighet med direktiv 89/105/EEG ska skyldigheten i artikel 56.3 i det här direktivet att säkerställa lämplig och kontinuerlig tillgång för att täcka patienternas behov i den medlemsstaten gälla. Ansökan om prissättning och ersättning för läkemedlet ska lämnas in senast 12 månader från den dag då medlemsstaten lämnade in sin begäran, eller inom 24 månader från den dagen för någon av följande enheter:

i) Små och medelstora företag,

ii) enheter som inte bedriver ekonomisk verksamhet (icke-vinstdrivande enhet), och

iii) företag som vid tidpunkten för beviljandet av ett godkännande för försäljning har erhållit högst fem centraliserade godkännanden för försäljning för det berörda företaget eller för den koncern som det ingår i (när det gäller företag som ingår i en koncern), sedan företaget eller koncernen bildades, beroende på vilket som inträffade först.

De tidsfrister som anges i första stycket i denna punkt ska förlängas med sex månader efter det att innehavaren av godkännandet för försäljning anmälts till den behöriga myndigheten. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i sådana fall ange skälen till förseningen. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska meddela att den fullgjort de skyldigheter som anges i första stycket i denna punkt genom det EU-system för anmälan av tillgång till läkemedel som föreskrivs i artikel 58b.

2. Vid tillämpning av punkt 1 i denna artikel ska medlemsstaterna antingen göra sin begäran eller meddela att deras begäran kommer att göras vid ett senare datum, inom två år efter det att ett godkännande för försäljning beviljats. Detta ska anmälas i det EU-system för anmälan av tillgång till läkemedel som föreskrivs i artikel 58b i detta direktiv, och en anmälan om att en begäran kommer att göras vid en senare tidpunkt ska åtföljas av en motivering. Efter det att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in en ansökan om prissättning och ersättning ska direktiv 89/105/EEG tillämpas. Om en medlemsstat inte har iakttagit de tidsfrister som fastställs i direktiv 89/105/EEG ska den skyldighet för innehavaren av godkännandet för försäljning som anges i denna artikel anses vara fullgjord i den medlemsstaten.

3. Genom undantag från punkt 1 får innehavaren av godkännandet för försäljning av ett klassificerat särläkemedel eller ett läkemedel för avancerad terapi i stället välja att uppfylla skyldigheterna i punkt 1 endast i de medlemsstater där den berörda patientpopulationen har identifierats.

4. Efter överenskommelse mellan en medlemsstat och en innehavare av godkännande för försäljning får tidsfrister som avviker från dem som anges i punkterna 1 och 2 tillämpas. En medlemsstat får, efter att ha lämnat in en begäran i enlighet med punkt 1, välja att utfärda ett undantag för en enskild produkt, varefter skyldigheten att lämna in en ansökan ska anses ha uppfyllts i den medlemsstaten.

5. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa kriterier för att undanta läkemedel från de skyldigheter som fastställs i denna artikel på grundval av läkemedlets art eller dess marknad. De delegerade akterna ska skapa klarhet för utvecklare när det gäller tillämpningen av undantag och fastställa krav på opartiskhet och transparens i beslut om de genomförandeakter som avses i denna artikel. Kommissionen ska, efter samråd med läkemedelsmyndigheten, genom genomförandeakter anta en förteckning över produkter som ska undantas från de skyldigheter som anges i denna artikel. Införandet av ett läkemedel i förteckningen ska om relevant ta hänsyn till omständigheter i samband med reglerings- och ersättningsförfaranden avseende särskilda läkemedel eller till att det inte är praktiskt möjligt att administrera ett läkemedel i de flesta medlemsstater. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2.

6. Om ett godkännande för försäljning överförs till en annan juridisk person före utgången av den period som avses i punkt 1, ska skyldigheterna överföras till den nya innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. Kommissionen ska genom genomförandeakter inrätta en förlikningsmekanism för att underlätta diskussioner mellan sökande och medlemsstater för att lösa potentiella tvister i samband med förfarandet för inlämning av ansökningar om prissättning och ersättning och med hänsyn till tidsfristerna i direktiv 89/105/EEG. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2. Om en sökande och en medlemsstat fortfarande är oeniga om fullgörandet av de skyldigheter som anges i denna artikel ska kommissionen ha befogenhet att utfärda ett rättsligt bindande beslut efter ett yttrande från läkemedelsmyndigheten.

8. Denna artikel ska inte hindra en innehavare av godkännande för försäljning från att lämna in en ansökan om prissättning och ersättning och släppa ut ett läkemedel på marknaden i en medlemsstat utan att en medlemsstat har lämnat in en begäran i enlighet med punkt 1. **[Ändr. 174]**

Artikel 58b

EU-systemet för anmälan av tillgång till läkemedel

1. Kommissionen ska inrätta och upprätthålla ett elektroniskt anmälningssystem för anmälan av efterlevnad av de skyldigheter som anges i artikel 58a (EU-systemet för anmälan av tillgång till läkemedel). EU-systemet för anmälan av tillgång till läkemedel ska vara kompatibelt med andra unionsomfattande databaser för läkemedel.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska använda EU-systemet för anmälan av tillgång till läkemedel för att anmäla att de fullgör de skyldigheter som anges i artikel 58a. I de medlemsstater där godkännandet för försäljning är giltigt ska den nationella behöriga myndigheten använda EU-systemet för anmälan av tillgång till läkemedel för att ange att innehavaren av godkännandet för försäljning har fullgjort sina skyldigheter enligt artikel 58a.

3. Senast den... [3 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen anta genomförandeakter för att fastställa tekniska och organisatoriska krav. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2.

4. Senast den... [5 år efter dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen bedöma möjligheten att utvidga EU-systemet för anmälan av tillgång till läkemedel till andra områden av processen för prissättning av läkemedel enligt direktiv 89/105/EEG och, om så är lämpligt, anta genomförandeakter för att inrätta detta utvidgade system. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2 i detta direktiv. Anonymiserade uppgifter, aggregerade till medlemsstatsnivå, från EU-systemet för anmälan av tillgång till läkemedel får offentliggöras för rapportering om åtkomst i artikel 86a. **[Ändr. 175]**

Artikel 59

Utsläppande på marknaden av läkemedel med pediatriska indikationer

Om läkemedel godkänns för en pediatrisk indikation efter slutförandet av ett godkänt pediatriskt prövningsprogram och dessa läkemedel redan har saluförts med andra terapeutiska indikationer, ska innehavaren av godkännandet för försäljning inom två år från det att den pediatriska indikationen godkänts, släppa ut produkten på marknaden med beaktande av den pediatriska indikationen i alla medlemsstater där läkemedlet redan har släppts ut på marknaden.

Ett register som samordnas av läkemedelsmyndigheten och som offentliggörs ska innehålla dessa tidsfrister.

Artikel 60

Upphörande med saluföringen av läkemedel för pediatrisk användning

Om ett läkemedel är godkänt för en pediatrisk indikation och innehavaren av godkännandet för försäljning har dragit nytta av belöningar eller incitament enligt artikel 86 i detta direktiv eller artikel 93 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] och skyddsperioderna har löpt ut, och om innehavaren av godkännandet för försäljning avser att upphöra att saluföra läkemedlet, ska innehavaren av godkännandet för försäljning överföra godkännandet för försäljning till en tredje part eller tillåta att en tredje part, som har förklarat sin avsikt att fortsätta att saluföra det berörda läkemedlet, använda de farmaceutiska, prekliniska och kliniska handlingar som tillhandahållits om läkemedlet på grundval av artikel 14.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska underrätta de behöriga myndigheterna om sin avsikt att upphöra med saluföringen av läkemedlet minst tolv månader före upphörandet. De behöriga myndigheterna ska offentliggöra detta.

Artikel 61

Ansvar för innehavaren av godkännandet för försäljning

Godkännandet för försäljning ska inte påverka det civilrättsliga och straffrättsliga ansvaret som innehavaren av godkännandet för försäljning har.

Kapitel VI

Produktinformation och märkning

Artikel 62

Produktresumé

1. Produktresumén ska innehålla de uppgifter som anges i bilaga V.

2. När det gäller godkännanden för försäljning enligt artiklarna 9 och 11 och senare ändringar av sådana godkännanden för försäljning, och om en eller flera terapeutiska indikationer, doseringar, läkemedelsformer, administreringsmetoder, administreringsvägar eller något annat sätt som läkemedlet kan användas på fortfarande omfattas av ett patent eller tilläggsskydd för läkemedel vid den tidpunkt då det generiska läkemedlet eller biosimilaren saluförde, får den som ansöker om godkännande av ett generiskt läkemedel eller en biosimilar begära att denna information inte ska ingå i godkännandet för försäljning.

3. En standardtext ska ingå i produktresumén för alla läkemedel där hälso- och sjukvårdspersonal uttryckligen ombeds att rapportera varje misstänkt biverkning i enlighet med det nationella rapporteringssystem som avses i artikel 106.1. Det ska finnas olika sätt att rapportera, inklusive elektronisk rapportering, i enlighet med artikel 106.1 andra stycket.

Artikel 63

Allmänna principer för bipacksedeln

1. Det ska vara obligatoriskt med en bipacksedel för läkemedel.

2. Bipacksedelns text ska vara tydligt och lättförståeligt skriven och utformad så att användaren kan agera på rätt sätt, vid behov med hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal.

3. Medlemsstaterna får besluta att bipacksedeln ***för enskilda läkemedel, kategorier av läkemedel eller för alla läkemedel*** ska tillhandahållas ***både*** i pappersformat ~~eller~~***och*** elektroniskt format~~,~~ eller ~~på båda sätten~~***enbart elektroniskt. I det senare fallet ska beslutet fattas först efter samråd med patienter, vårdare och andra berörda parter***. Om det saknas sådana särskilda regler i en medlemsstat ska en bipacksedel ***tillhandahållas elektroniskt och ingå*** i pappersformat ~~ingå~~ i läkemedelsförpackningen. Om bipacksedeln endast finns tillgänglig elektroniskt ska patientens rätt att på begäran få ett kostnadsfritt tryckt exemplar av bipacksedeln garanteras, och det ska säkerställas att den digitala informationen är lättillgänglig för alla patienter ***samt vara skriven och utformad på ett tydligt och begripligt sätt***. **[Ändr. 176]**

3a. Om en medlemsstat har beslutat att bipacksedeln endast ska göras tillgänglig elektroniskt ska patienterna informeras om sin rätt till en tryckt kopia av bipacksedeln. **[Ändr. 177]**

3b. Om en medlemsstat beslutar att bipacksedeln ska göras tillgänglig i elektroniskt format får innehavaren av godkännandet för försäljning utöver den elektroniska bipacksedeln även frivilligt tillhandahålla en bipacksedel i pappersformat utöver det elektroniska formatet. **[Ändr. 178]**

4. Genom undantag från punkterna 1 och 2 ska det inte krävas någon bipacksedel om den information som krävs enligt artiklarna 64 och 73 anges direkt på den yttre förpackningen eller på läkemedelsbehållaren.

4a. Genom undantag från punkt 3 får bipacksedeln göras tillgänglig endast elektroniskt om läkemedlet är avsett att lämnas ut och administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal snarare än för att administreras av patienten själv. **[Ändr. 179]**

~~5. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att ändra punkt 3 genom att göra den elektroniska versionen av bipacksedeln obligatorisk. I den delegerade akten ska det också fastställas att patienten på begäran har rätt till ett kostnadsfritt tryckt exemplar av bipacksedeln. Delegeringen av befogenheter ska tillämpas från och med den [Publikationsbyrån: för in datum = fem år efter 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].~~ **[Ändr. 180]**

6. ***Senast den... [12 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska*** kommissionen ~~ska~~ anta genomförandeakter i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2 för att fastställa gemensamma standarder för den elektroniska versionen av bipacksedeln, produktresumén och märkningen, med beaktande av tillgänglig teknik. **[Ändr. 181]**

6a. Läkemedelsmyndigheten ska, efter samråd med medlemsstaterna och relevanta berörda parter, tillhandahålla ett system för införande av elektronisk produktinformation. Systemet ska finnas tillgängligt senast den... [24 månader från den dag då detta direktiv träder i kraft]. **[Ändr. 182]**

7. ~~Om~~***Vid elektronisk tillgång till*** bipacksedeln ~~görs tillgänglig elektroniskt~~ ska individens rätt till personlig integritet säkerställas. Eventuell teknik som ger tillgång till denna information ***ska säkerställa skyddet av personuppgifter i enlighet med förordning (EU) 2016/679 och direktiv 2002/58/EG och*** får inte göra det möjligt att identifiera***, profilera*** eller spåra enskilda personer och får inte heller användas för kommersiella ändamål***, inbegripet reklam och marknadsföring***. **[Ändr. 183]**

Artikel 64

Bipacksedelns innehåll

1. Bipacksedeln ska utarbetas i enlighet med den produktresumé som avses i artikel 62.1 och ska innehålla de uppgifter som anges i bilaga VI.

2. Alla läkemedel ska åtföljas av en standardtext där patienterna uttryckligen ombeds att rapportera varje misstänkt biverkning till sin läkare, apotekare, hälso- eller sjukvårdspersonal eller direkt till det nationella rapporteringssystem som avses i artikel 106.1, och där de olika sätten att rapportera anges (elektronisk rapportering, postadress eller annat) i enlighet med artikel 106.1 andra stycket.

3. ~~Bipacksedeln ska återspegla resultaten av~~***Efter*** samråd med de avsedda patientgrupperna ***och andra berörda parter ska kommissionen anta riktlinjer*** för att säkerställa att ~~den~~***bipacksedeln*** är läsbar, tydlig och lätt att använda. **[Ändr. 184]**

Artikel 65

Märkningsuppgifternas innehåll

1. Läkemedels yttre förpackning eller, om det inte finns någon yttre förpackning, läkemedelsbehållaren, med undantag för den förpackning som avses i artikel 66.2 och 66.3, ska innehålla de märkningsuppgifter som anges i bilaga IV.

2. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att

a) ändra förteckningen över märkningsuppgifter i bilaga IV för att ta hänsyn till den vetenskapliga utvecklingen eller patienternas behov,

b) komplettera bilaga IV genom att fastställa en begränsad förteckning över obligatoriska märkningsuppgifter som ska finnas på den yttre förpackningen för flerspråkiga förpackningar.

Artikel 66

Märkning av tryckförpackningar eller små läkemedelsbehållare

1. De uppgifter som anges i bilaga IV ska finnas på läkemedelsbehållare, med undantag för sådana som avses i punkterna 2 och 3 ***och ska på begäran av de nationella behöriga myndigheterna medge enskild utlämning, särskilt vid brist eller större folkhälsoproblem***. **[Ändr. 185]**

2. Åtminstone följande uppgifter ska finnas på läkemedelsbehållare i form av tryckförpackningar som är placerade i en yttre förpackning som överensstämmer med kraven i artiklarna 65 och 73:

a) Läkemedlets benämning.

b) Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning som släpper ut läkemedlet på marknaden.

c) Utgångsdatum.

d) Satsnummer.

2a. Varje enskild dos av tryckförpackningarna ska inkludera följande märkningsuppgifter:

a) Läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform.

b) En datamatrisstreckkod där följande information finns inkodad:

i) GTIN-nummer.

ii) Utgångsdatum.

iii) Satsnummer. **[Ändr. 186]**

3. Åtminstone följande uppgifter ska finnas på små läkemedelsbehållare på vilka det inte går att visa de uppgifter som anges i artiklarna 65 och 73:

a) Läkemedlets benämning och vid behov administreringsväg.

b) Administreringsmetod.

c) Utgångsdatum.

d) Satsnummer.

e) Mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller per enhet.

Artikel 67

Säkerhetsdetaljer

1. Receptbelagda läkemedel ska vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i bilaga IV, såvida de inte har förtecknats i enlighet med det förfarande som avses i punkt 2 andra stycket b.

Receptfria läkemedel ska inte vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i bilaga IV, såvida de inte undantagsvis har förtecknats i enlighet med det förfarande som avses i punkt 2 andra stycket b ***eller innehavaren av godkännandet för försäljning frivilligt väljer att göra det***. **[Ändr. 187]**

2. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera bilaga IV genom att fastställa närmare regler om säkerhetsdetaljerna.

I dessa delegerade akter ska följande fastställas:

a) Egenskaper och tekniska specifikationer för den unika identitetsbeteckning för säkerhetsdetaljerna i bilaga IV som gör det möjligt att kontrollera läkemedlets äkthet och identifiera enskilda förpackningar.

b) Förteckningar över de läkemedel eller läkemedelskategorier som om det rör sig om receptbelagda läkemedel inte ska vara märkta med säkerhetsdetaljerna, och om det rör sig om receptfria läkemedel ska vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i bilaga IV.

c) Förfaranden för anmälningar till kommissionen som föreskrivs i punkt 4 och ett snabbt system för utvärdering och beslut om sådana anmälningar i syfte att tillämpa led b.

d) Villkor för kontroll av de säkerhetsdetaljer som avses i bilaga IV av tillverkare, partihandlare, apotekare och fysiska eller juridiska personer som har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten, samt av de behöriga myndigheterna.

e) Bestämmelser om inrättande, hantering och tillgång till det databassystem i vilket det ska förvaras information om de säkerhetsdetaljer som möjliggör kontroll av läkemedels äkthet och identifiering i enlighet med bilaga IV.

De förteckningar som avses i andra stycket b ska upprättas med beaktande av risken för förfalskning av de berörda läkemedlen eller läkemedelskategorierna. I detta avseende ska åtminstone följande kriterier tillämpas:

a) Läkemedlets pris och försäljningsvolym.

b) Antalet och frekvensen av tidigare fall av förfalskade läkemedel som rapporterats i unionen och i tredjeländer och utvecklingen av detta antal och den frekvensen hittills.

c) De berörda läkemedlens särskilda egenskaper.

d) Svårighetsgraden hos de sjukdomstillstånd som är avsedda att behandlas.

e) Andra eventuella risker för folkhälsan.

De villkor som avses i andra stycket d ska möjliggöra kontroll av äktheten hos varje levererad läkemedelsförpackning märkt med de säkerhetsdetaljer som avses i bilaga IV och fastställa omfattningen av denna kontroll. När dessa villkor fastställs ska hänsyn tas till särdragen i medlemsstaternas leveranskedjor, och till behovet av att säkerställa att kontrollåtgärdernas inverkan på särskilda aktörer i leveranskedjorna är proportionell.

Vid tillämpningen av andra stycket e ska kostnaderna för databassystemet bäras av innehavarna av tillverkningstillstånd för läkemedel märkta med säkerhetsdetaljerna.

3. När kommissionen antar de delegerade akter som avses i punkt 2 ska den ta hänsyn till åtminstone följande:

a) Skyddet av personuppgifter i enlighet med unionslagstiftningen.

b) Legitima intressen av att skydda information som rör affärshemligheter.

c) Äganderätten och konfidentialiteten vad gäller de uppgifter som genereras vid användningen av säkerhetsdetaljer.

d) Åtgärdernas kostnadseffektivitet.

4. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska anmäla receptfria läkemedel som de anser riskerar att förfalskas till kommissionen och får informera kommissionen om läkemedel som de anser inte riskerar att förfalskas, i enlighet med kriterierna i punkt 2 andra stycket b.

5. Medlemsstaterna får, med avseende på ersättning eller farmakovigilans, utöka tillämpningsområdet för den unika identitetsbeteckning som avses i bilaga IV till att omfatta alla receptbelagda läkemedel eller läkemedel som omfattas av ersättning.

6. Medlemsstaterna får, med avseende på ersättning, farmakovigilans, farmakoepidemiologi eller förlängning av uppgiftsskyddet för marknadsintroduktion, använda informationen i det databassystem som avses i punkt 2 andra stycket e.

7. Medlemsstaterna får, med avseende på patientsäkerhet, utöka tillämpningsområdet för de säkerhetsförseglingar som avses i bilaga IV till att omfatta alla läkemedel.

7a. Av patientsäkerhetsskäl får medlemsstaterna besluta att läkemedel som importeras eller distribueras parallellt ska packas om i en ny yttre förpackning. **[Ändr. 188]**

Artikel 68

Märkning av och informationsblad för radionuklider och radiofarmaka

1. Utöver reglerna i detta kapitel ska den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren som innehåller radionuklider märkas i enlighet med föreskrifterna för säker transport av radioaktiva material som fastställts av Internationella atomenergiorganet. Dessutom ska märkningen uppfylla bestämmelserna i punkterna 2 och 3.

2. Märkningen på skyddsavskärmningen ska innefatta de uppgifter som fastställs i artikel 65. Dessutom ska märkningen på skyddsavskärmningen innehålla en fullständig förklaring av de kodbeteckningar som används på injektionsflaskan och ska, vid behov och för ett angivet klockslag och datum, ange mängden radioaktivitet per dos eller per injektionsflaska och antalet kapslar, eller för vätskor antalet milliliter, i behållaren.

3. Injektionsflaskan ska märkas med följande information:

a) Läkemedlets beteckning eller kod, inklusive radionuklidens namn eller kemiska tecken.

b) Satsens identifiering och utgångsdatum.

c) Den internationella symbolen för radioaktivitet.

d) Tillverkarens namn och adress.

e) Mängden radioaktivitet i enlighet med punkt 2.

4. Den behöriga myndigheten ska säkerställa att ett detaljerat informationsblad ingår i förpackningen med radiofarmaka, radionuklidgeneratorer, radionuklidkit eller radionuklidprekursorer. Texten i detta informationsblad ska fastställas i enlighet med artikel 64.1. Dessutom ska det anges i informationsbladet vilka eventuella försiktighetsmått som användaren och patienten ska iaktta när läkemedlet bereds och administreras samt vilka särskilda försiktighetsmått som gäller vid bortskaffandet av behållaren och dess oförbrukade innehåll.

Artikel 69

Särskilda informationskrav för antimikrobiella medel

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa det finns utbildningsmaterial som kan informera hälso- och sjukvårdspersonal om användningen av det antimikrobiella medlet, ~~inklusive genom sådana läkemedelsrepresentanter som avses i artikel 175.1 c,~~ vad gäller lämplig användning av diagnosverktyg, testning eller andra diagnostiska metoder med avseende på läkemedelsresistenta mikroorganismer. ***Allt informationsmaterial ska vara förenligt med produktresumén.*** **[Ändr. 189]**

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i förpackningen för antimikrobiella medel inkludera ett dokument till patienten, utöver bipacksedeln, som innehåller specifik information om det berörda läkemedlet (patientkort) med uppgifter om antimikrobiell resistens, om lämplig användning av antimikrobiella medel och om lämpligt bortskaffande av dem.

Medlemsstaterna ~~får besluta~~***ska säkerställa*** att patientkortet ~~ska tillhandahållas~~***tillhandahålls*** i pappersformat eller ***både i pappersformat och*** elektroniskt format~~, eller på båda sätten. Om det saknas sådana särskilda regler i en medlemsstat ska ett patientkort i pappersformat ingå~~ i förpackningen för ett antimikrobiellt medel. **[Ändr. 190]**

3. Texten på patientkortet ska överensstämma med bilaga VI.

Medlemsstaterna ska införa lämpliga system för bortskaffande av antimikrobiella medel i samhället och informera allmänheten om korrekta metoder för bortskaffande av antimikrobiella medel. **[Ändr. 191]**

3a. Kommissionen får anta genomförandeakter för att fastställa ytterligare standarder för patientkortet efter samråd med läkemedelsmyndigheten. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2. **[Ändr. 192]**

Artikel 70

Läsbarhet

Den bipacksedel och de märkningsuppgifter som avses i detta kapitel ska vara lätt läsbara, lättförståeliga och outplånliga.

Artikel 71

Tillgänglighet för personer med funktionsnedsättning

Läkemedlets benämning ska också anges i punktskrift på förpackningen. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att den bipacksedel som avses i artikel 63 på begäran av patientorganisationer görs tillgänglig i format som är anpassade för personer med funktionsnedsättning, inklusive blinda och synsvaga personer.

Artikel 72

Medlemsstaters märkningskrav

1. Utan hinder av artikel 77 får medlemsstater kräva att vissa former av märkning används på läkemedlet för att visa följande:

a) Läkemedlets pris.

b) Villkoren för ersättning genom socialförsäkringsorgan.

c) De rättsliga villkoren för att lämna ut läkemedlet till patienten i enlighet med kapitel IV.

d) Läkemedlets äkthet och identifiering i enlighet med artikel 67.5.

2. När det gäller läkemedel för vilka ett centraliserat godkännande för försäljning enligt artikel 5 har beviljats ska medlemsstaterna, när de tillämpar denna artikel, följa den detaljerade vägledning som avses i artikel 77.

Artikel 73

Symboler och piktogram

Den yttre förpackningen***, innerförpackningen*** och bipacksedeln får innehålla symboler eller piktogram som är avsedda att förtydliga viss information som fastställs i artiklarna 64.1***, 65 och 69*** ~~och 65~~ och annan information som är förenlig med produktresumén och som är till nytta för patienten, dock förutsatt att den inte har reklamkaraktär. **[Ändr. 193]**

Artikel 74

Språkkrav

1. De uppgifter avseende märkning som anges i artiklarna 64 och 65 ska anges på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv.

2. Punkt 1 ska inte hindra att dessa uppgifter anges på flera språk, förutsatt att samma uppgifter finns på alla använda språk.

3. Bipacksedeln ska vara tydligt läsbar på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv.

4. Medlemsstatens behöriga myndigheter får också bevilja undantag, helt eller delvis, från skyldigheten att märkningen och bipacksedeln ska vara på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv. ***Om en behörig myndighet helt eller delvis undantar de språkkrav som gäller för etiketten eller bipacksedeln ska patienternas rätt till en tryckt kopia på det eller de officiella språken i medlemsstaten garanteras på begäran och kostnadsfritt***. **[Ändr. 194]**

När det gäller flerspråkiga förpackningar får medlemsstaterna tillåta att märkningen och bipacksedeln är på ett av unionens officiella språk som allmänt förstås i de medlemsstater där den flerspråkiga förpackningen saluförs.

Artikel 75

Medlemsstaters undantag från kraven avseende märkning och bipacksedel

Medlemsstaternas behöriga myndigheter får i följande fall bevilja ett undantag från skyldigheten att ange de uppgifter som krävs enligt artiklarna 64 och 65 i märkningen och på bipacksedeln, om de anser att det är nödvändiga för att skydda folkhälsan:

a) Om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten.

b) Om det finns problem vad gäller läkemedlets tillgänglighet.

c) Om det finns utrymmesbegränsningar på grund av förpackningens eller bipacksedelns storlek eller när det gäller flerspråkiga förpackningar eller bipacksedlar.

d) I samband med ett hot mot folkhälsan.

e) För att underlätta tillgången till läkemedel i medlemsstater.

Artikel 76

Godkännande av information i märkningen och på bipacksedeln

1. Vid ansökan om godkännande för försäljning ska en eller flera modeller av den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren lämnas till de behöriga myndigheterna tillsammans med bipacksedeln. Resultaten av de bedömningar som utförts i samarbete med de avsedda patientgrupperna ska också lämnas till den behöriga myndigheten.

2. Den behöriga myndigheten ska avslå godkännandet för försäljning om märkningen eller bipacksedeln inte följer bestämmelserna i detta kapitel eller om de inte överensstämmer med uppgifterna i produktresumén.

3. Alla föreslagna ändringar av någon del av märkningen eller bipacksedeln som omfattas av detta kapitel och som inte sammanhänger med produktresumén ska lämnas in till de behöriga myndigheterna. Om de behöriga myndigheterna inte har motsatt sig den föreslagna ändringen inom 90 dagar från det att begäran lämnades in får sökanden genomföra ändringen.

4. Det faktum att de behöriga myndigheterna inte avslår ett godkännande för försäljning enligt punkt 2 eller en ändring av märkningen eller bipacksedeln enligt punkt 3 påverkar inte det allmänna rättsliga ansvar som faller på tillverkaren och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 77

Vägledning avseende märkningsuppgifter

Kommissionen ska i samråd med medlemsstaterna och berörda parter utarbeta och offentliggöra detaljerad vägledning, särskilt i fråga om följande:

a) Ordalydelsen i särskilda varningstexter för vissa läkemedelskategorier.

aa) Ordalydelsen om återhållsam användning och säkert bortskaffande av antimikrobiella medel. **[Ändr. 195]**

b) De särskilda informationsbehoven för receptfria läkemedel.

c) Läsbarheten hos uppgifterna i märkningen och på bipacksedeln.

d) Metoder för identifiering och äkthetsprövning av läkemedel.

e) Förteckningen över hjälpämnen som ska omnämnas i märkningen av läkemedel, med anvisningar om hur hjälpämnena ska anges.

f) Harmoniserade bestämmelser för tillämpningen av artikel 72.

Artikel 78

Utsläppande på marknaden av märkta läkemedel

Medlemsstater får inte förbjuda eller hindra att läkemedel släpps ut på marknaden inom deras territorium av skäl som har samband med märkningen eller bipacksedeln om dessa uppfyller kraven i detta kapitel.

Artikel 79

Bristande överensstämmelse med kraven avseende märkning och bipacksedel

Om bestämmelserna i detta kapitel inte efterlevs och en erinran som har delgetts innehavaren av godkännandet för försäljning har varit verkningslös, får medlemsstaternas behöriga myndigheter tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning till dess att märkningen och bipacksedeln för det berörda läkemedlet har anpassats så att de uppfyller kraven i detta kapitel.

Kapitel VII

Lagstadgat skydd, icke tillgodosedda medicinska behov och belöningar för läkemedel för pediatrisk användning

Artikel 80

Lagstadgat uppgiftsskydd och marknadsskydd

1. De uppgifter som avses i bilaga I och som ursprungligen lämnats in i syfte att erhålla ett godkännande för försäljning får inte hänvisas till av en annan sökande vid en senare ansökan om godkännande för försäljning under den period som fastställs i enlighet med artikel 81 (period av lagstadgat uppgiftsskydd).

2. Ett läkemedel som berörs av en senare ansökan om godkännande för försäljning som avses i punkt 1 får inte släppas ut på marknaden under två år efter det att de relevanta perioderna av lagstadgat uppgiftsskydd som avses i artikel 81 löpt ut.

2a. Den period som avses i punkt 2 i denna artikel ska förlängas med ytterligare ett år om innehavaren av godkännandet för försäljning under den dataskyddsperiod som avses i artikel 81 erhåller ett godkännande för ytterligare en terapeutisk indikation, förutsatt att innehavaren av godkännandet för försäljning med stödjande uppgifter har visat att det finns betydande kliniska fördelar jämfört med befintliga behandlingar. En sådan förlängning får endast beviljas en gång. **[Ändr. 196]**

3. Genom undantag från punkt 1 får den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 14 bevilja den som ansöker om ett annat godkännande för försäljning ett tillstånd om tillgång till de uppgifter som lämnats in enligt bilaga I.

4. När en ~~berörd~~***medlemsstats berörda*** myndighet i unionen***, under villkor som fastställts i unionsrätten och i enlighet med internationella överenskommelser,*** har beviljat en tvångslicens till en part ~~för att hantera ett hot mot folkhälsan~~ ska, genom undantag från punkterna 1 och 2, uppgiftsskyddet och marknadsskyddet tillfälligt återkallas med avseende på den parten i den mån tvångslicensen kräver det och under tvångslicensens giltighetstid ***i den medlemsstat eller de medlemsstater där tvångslicensen har beviljats***. **[Ändr. 197]**

4a. Innehavaren av godkännandet för försäljning av det läkemedel för vilket en tvångslicens har beviljats ska utan dröjsmål underrättas om beslutet. **[Ändr. 198]**

5. Den period av uppgiftsskydd som avses i punkt 1 ska också gälla i de medlemsstater där läkemedlet inte har godkänts eller inte längre är godkänt.

Artikel 81

Perioder av lagstadgat uppgiftsskydd

1. Perioden av lagstadgat uppgiftsskydd ska vara ***sju år och sex månader***~~sex år~~ från och med den dag då godkännandet för försäljning av läkemedlet beviljades i enlighet med artikel 6.2. För godkännanden för försäljning som tillhör samma övergripande godkännande för försäljning ska perioden av uppgiftsskydd börja löpa från och med den dag då det ursprungliga godkännandet för försäljning beviljades i unionen. **[Ändr. 199]**

2. Den period av uppgiftsskydd som avses i punkt 1 ska, med förbehåll för en vetenskaplig utvärdering av den relevanta behöriga myndigheten, förlängas med

~~a) 24 månader, om innehavaren av godkännandet för försäljning visar att de villkor som avses i artikel 82.1 är uppfyllda inom två år från den dag då godkännandet för försäljning beviljades, eller inom tre år från den dagen för~~

~~i) små och medelstora företag i den mening som avses i kommissionens rekommendation 2003/361/EG,~~

~~ii) enheter som inte bedriver ekonomisk verksamhet (icke-vinstdrivande enhet), eller~~

~~iii) företag som vid tidpunkten för beviljandet av ett godkännande för försäljning har erhållit högst fem centraliserade godkännanden för försäljning för det berörda företaget eller för den koncern som det ingår i (när det gäller företag som ingår i en koncern), sedan företaget eller koncernen bildades, beroende på vilket som inträffade först,~~ **[Ändr. 200]**

b) ~~sex~~***tolv*** månader, om den som ansöker om godkännande för försäljning vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning visar att läkemedlet tillgodoser ett icke tillgodosett medicinskt behov som avses i artikel 83, **[Ändr. 201]**

c) sex månader för läkemedel som innehåller en ny aktiv substans, om de kliniska prövningar som ligger till grund för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning använder ett relevant och evidensbaserat jämförelseläkemedel i enlighet med läkemedelsmyndighetens vetenskapliga råd,

ca) sex månader, om innehavaren av godkännandet för försäljning visar att en betydande andel av forskningen och utvecklingen som rör läkemedlet, inbegripet den prekliniska och kliniska, har skett inom unionen och åtminstone delvis i samarbete med offentliga organ, inbegripet universitetssjukhus, kompetenscentrum eller biokluster i unionen. **[Ändr. 202]**

~~d) 12 månader, om innehavaren av godkännandet för försäljning under perioden av uppgiftsskydd erhåller ett godkännande för en ytterligare terapeutisk indikation för vilken innehavaren av godkännandet för försäljning, med stödjande uppgifter, har visat en stor klinisk nytta jämfört med befintliga behandlingar.~~ **[Ändr. 203]**

När det gäller ett villkorligt godkännande för försäljning som beviljats i enlighet med artikel 19 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] ska den förlängning som avses i första stycket b endast tillämpas om läkemedlet, inom fyra år från det att det villkorliga godkännandet för försäljning beviljats, har beviljats ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 19.7 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

~~Den förlängning som avses i första stycket d får endast beviljas en gång.~~ **[Ändr. 204]**

Senast den... [12 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa de förfarandeaspekter och kriterier som rör första stycket ca i denna punkt. **[Ändr. 205]**

3. Läkemedelsmyndigheten ska fastställa de vetenskapliga riktlinjer som avses i punkt 2 c vad gäller kriterierna för ett jämförelseläkemedel för en klinisk prövning, med beaktande av resultaten av samrådet med kommissionen och de myndigheter eller organ som deltar i den samrådsmekanism som avses i artikel 162 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

3a. Det lagstadgade skydd som avses i punkterna 1 och 2 får inte överstiga åtta år och sex månader. **[Ändr. 206]**

~~*Artikel 82*~~

~~Förlängning av perioden av uppgiftsskydd för läkemedel som tillhandahålls i medlemsstaterna~~

~~1. Den förlängning av perioden av uppgiftsskydd som avses i artikel 81.2 första stycket a ska beviljas läkemedel endast om de släpps ut och kontinuerligt tillhandahålls i leveranskedjan i tillräcklig mängd och i de utformningar som behövs för att täcka patienternas behov i de medlemsstater där godkännandet för försäljning är giltigt.~~

~~Den förlängning som avses i första stycket ska tillämpas på läkemedel som har beviljats ett centraliserat godkännande för försäljning enligt artikel 5, eller som har beviljats ett nationellt godkännande för försäljning genom det decentraliserade förfarandet enligt kapitel III avsnitt 3.~~

~~2. För att beviljas en sådan förlängning som avses i artikel 81.2 första stycket a ska innehavaren av godkännandet för försäljning ansöka om en ändring av det relevanta godkännandet för försäljning.~~

~~Ansökan om ändring ska lämnas in mellan 34 och 36 månader efter den dag då det ursprungliga godkännandet för försäljning beviljades, eller mellan 46 och 48 månader efter den dagen för de enheter som avses i artikel 81.2 första stycket a.~~

~~Ansökan om ändring ska innehålla handlingar från de medlemsstater där godkännandet för försäljning är giltigt. Sådana handlingar ska~~

~~a) bekräfta att villkoren i punkt 1 har uppfyllts på landets territorium, eller~~

~~b) bevilja undantag från villkoren i punkt 1 på landets territorium i syfte att förlänga uppgiftsskyddet.~~

~~Positiva beslut som antas i enlighet med artiklarna 2 och 6 i rådets direktiv 89/105/EEG~~ ([48]) ~~ska anses vara likvärdiga med den bekräftelse som avses i tredje stycket a.~~

~~3. För att få tillgång till de handlingar som avses i punkt 2 tredje stycket ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna en begäran till den berörda medlemsstaten. Inom 60 dagar från begäran från innehavaren av godkännandet för försäljning ska medlemsstaten utfärda en bekräftelse på överensstämmelse eller ett motiverat uttalande om bristande överensstämmelse, eller alternativt tillhandahålla ett uttalande om att den inte har några invändningar mot att perioden av lagstadgat uppgiftsskydd förlängs enligt denna artikel.~~

~~4. Om en medlemsstat inte har besvarat ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning inom den tidsfrist som avses i punkt 3 ska det betraktas som ett tillhandahållande av ett uttalande om att den inte har några invändningar.~~

~~För läkemedel som beviljats ett centraliserat godkännande för försäljning ska kommissionen ändra godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 47 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] för att förlänga perioden av uppgiftsskydd. För läkemedel som beviljats ett godkännande för försäljning i enlighet med det decentraliserade förfarandet ska medlemsstaternas behöriga myndigheter ändra godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 92 för att förlänga perioden av uppgiftsskydd.~~

([48]) ~~Rådets direktiv 89/105/EEG av den 21 december 1988 om insyn i de åtgärder som reglerar prissättningen på humanläkemedel och deras inordnande i de nationella sjukförsäkringssystemen (EGT L 40, 11.2.1989, s. 8).~~

~~5. Medlemsstaternas företrädare får begära att kommissionen diskuterar frågor som rör den praktiska tillämpningen av denna artikel i den kommitté som inrättats genom rådets beslut 75/320/EEG ([49]) (farmaceutiska kommittén). Kommissionen får vid behov bjuda in sådana organ med ansvar för utvärdering av medicinsk teknik som avses i förordning (EU) 2021/2282 eller nationella organ med ansvar för prissättning och ersättning att delta i farmaceutiska kommitténs överläggningar.~~

~~6. Kommissionen får, på grundval av medlemsstaternas och berörda parters erfarenheter, anta genomförandeåtgärder med avseende på de förfarandeaspekter som anges i denna artikel och de villkor som anges i punkt 1. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 214.2.~~ **[Ändr. 207]**

Artikel 83

Läkemedel som tillgodoser ett icke tillgodosett medicinskt behov

1. Ett läkemedel ska anses tillgodose ett icke tillgodosett medicinskt behov om minst en av dess terapeutiska indikationer avser en livshotande eller allvarligt funktionsnedsättande sjukdom och om följande villkor är uppfyllda:

a) Det inte finns något godkänt läkemedel i unionen för sjukdomen eller om sjukdomen, trots att det finns godkända läkemedel för den i unionen, är förknippad med fortsatt hög sjuklighet eller dödlighet.

b) Användningen av läkemedlet leder till en betydelsefull minskning av sjukligheten eller dödligheten för den berörda patientpopulationen.

2. De klassificerade särläkemedel som avses i artikel 67 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] ska anses tillgodose ett icke tillgodosett medicinskt behov.

3. När läkemedelsmyndigheten antar vetenskapliga riktlinjer för tillämpningen av denna artikel ska den samråda med kommissionen och de myndigheter eller organ ***och berörda parter*** som avses i artikel ~~162 i [~~ ***162.1 och 162.2 i [***reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. **[Ändr. 208]**

Artikel 84

Uppgiftsskydd för läkemedel med nya indikationer

1. En period av lagstadgat uppgiftsskydd på fyra år ska beviljas för ett läkemedel med avseende på en ny terapeutisk indikation som inte tidigare godkänts i unionen, förutsatt att

a) lämpliga prekliniska eller kliniska studier har utförts med avseende på den terapeutiska indikationen som visar att denna har stor klinisk nytta, och

b) läkemedlet är godkänt i enlighet med artiklarna 9–12 och har inte tidigare omfattats av uppgiftsskydd, eller 25 år har gått sedan det ursprungliga godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet beviljades.

2. Den period av uppgiftsskydd som avses i punkt 1 får endast beviljas en gång för ett visst läkemedel.

3. Under den period av uppgiftsskydd som avses i punkt 1 ska det i godkännandet för försäljning anges att läkemedlet är ett befintligt läkemedel som är godkänt i unionen och som har godkänts för en ytterligare terapeutisk indikation.

([49]) ~~Rådets beslut av den 20 maj 1975 om inrättandet av en farmaceutisk kommitté (EGT L 147, 9.6.1975, s. 23).~~

Artikel 85

Undantag från skyddet av immateriella rättigheter

Patenträttigheter eller tilläggsskydd enligt [förordning (EG) nr 469/2009 – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med det nya instrumentet när det är antaget] ska inte anses ha kränkts när ~~ett referensläkemedel används~~***nödvändiga studier, prövningar och annan verksamhet genomförs*** ~~enligt~~***för*** följande ***syften***: **[Ändr. 209]**

~~a) För studier, prövningar och annan verksamhet som utförs för att generera uppgifter för en ansökan vad gäller~~ **[Ändr. 210]**

i) ***för att erhålla*** ett godkännande för försäljning ~~av generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel eller biohybridläkemedel och vad gäller~~***och*** senare ändringar, **[Ändr. 211]**

ii) ***genomförande av en*** utvärdering av medicinsk teknik enligt definitionen i förordning (EU) 2021/2282, **[Ändr. 212]**

iii) ***erhållande av ett godkännande av*** prissättning och ersättning~~.~~***, och*** **[Ändr. 213]**

iiia) de senare praktiska krav som hör samman med sådan verksamhet. **[Ändr. 214]**

För den verksamhet som utförs uteslutande för de ändamål som anges i ~~led a~~***första stycket***, vilken ~~kan~~***i förekommande fall ska*** omfatta att lämna in ansökan om godkännande för försäljning samt att erbjuda, tillverka, sälja, tillhandahålla, lagra, importera, använda och köpa in patenterade läkemedel eller processer, inklusive från tredjepartsleverantörer och tjänsteleverantörer. **[Ändr. 215]**

Detta undantag ska inte omfatta utsläppande på marknaden av läkemedel i samband med sådan verksamhet.

Artikel 85a

Uteslutning av immateriella rättigheter

1. Medlemsstaterna ska betrakta de förfaranden och beslut som avses i artikel 85 som föreskrivande eller administrativa förfaranden som i sig är oberoende av säkerställandet av skyddet för immateriella rättigheter.

2. Skyddet av immateriella rättigheter ska inte vara ett giltigt skäl för att vägra, tillfälligt upphäva, försena, dra tillbaka eller återkalla beslut som avses i artikel 85.

3. Punkterna 1 och 2 ska tillämpas utan att det påverkar tillämpningen av unionslagstiftning och nationell lagstiftning om immaterialrättsligt skydd. **[Ändr. 216]**

Artikel 86

Belöningar för läkemedel för pediatrisk användning

1. Om en ansökan om godkännande för försäljning innehåller resultaten av alla studier som utförts i överensstämmelse med ett godkänt pediatriskt prövningsprogram, ska innehavaren av ett patent eller tilläggsskydd ha rätt till en förlängning med sex månader av den period som avses i artikel 13.1 och 13.2 i [förordning (EG) nr 469/2009 – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med det nya instrumentet när det är antaget].

Första stycket ska även gälla om slutförandet av det godkända pediatriska prövningsprogrammet inte leder till godkännande av en pediatrisk indikation, men resultaten av de studier som utförts redovisas i produktresumén och, i förekommande fall, på bipacksedeln för det berörda läkemedlet.

2. Det uttalande som enligt i artikel 49.2 i detta direktiv eller i artikel 90.2 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] ingår i ett godkännande för försäljning ska ligga till grund för tillämpningen av punkt 1.

3. När de förfaranden som fastställs i kapitel III avsnitten 3 och 4 har tillämpats, ska den förlängning med sex månader som avses i punkt 1 beviljas endast om produkten är godkänd i samtliga medlemsstater.

4. När det gäller en ansökan om nya terapeutiska indikationer, inklusive pediatriska indikationer, nya läkemedelsformer, nya styrkor och nya administreringsvägar för godkända läkemedel som skyddas antingen av ett tilläggsskydd enligt [förordning (EG) nr 469/2009 – Publikationsbyrån: ersätt hänvisning med det nya instrumentet när det är antaget] eller av ett patent som berättigar till ett tilläggsskydd som leder till godkännandet av en ny pediatrisk indikation, ska punkterna 1, 2 och 3 inte tillämpas om sökanden ansöker om, och beviljas, en förlängning på ett år av perioden av marknadsskydd för det berörda läkemedlet, eftersom denna nya pediatriska indikation medför en stor kliniska nytta jämfört med befintliga behandlingar, i enlighet med artikel 81.2 första stycket d.

Artikel 86a

Rapportering om tillgång till läkemedel

Kommissionen ska i samarbete med medlemsstaterna utveckla indikatorer för att mäta tillgång till läkemedel inom unionen. Dessa indikatorer ska vara evidensbaserade, mätbara och regelbundet ses över för att avspegla det föränderliga hälso- och sjukvårdslandskapet inom unionen.

Kommissionen ska offentliggöra en rapport med en bedömning av tillgången till läkemedel och hindren för att förbättra sådan tillgång i varje medlemsstat och på aggregerad unionsnivå. Rapporten ska offentliggöras.

På grundval av rapporten ska kommissionen skapa en särskild webbplats med lättillgänglig information om tillgänglighetsindikatorer och tillgång till läkemedel i unionen, avsedd för allmänheten och berörda parter.

Rapporten ska utarbetas för första gången senast den [datumet för slutet av det andra året efter dagen för direktivets ikraftträdande] och därefter vart femte år. **[Ändr. 217]**

Kapitel VIII

Åtgärder efter godkännande för försäljning

Artikel 87

Krav på studier efter det att läkemedlet godkänts

1. Efter det att ett godkännande för försäljning har beviljats får medlemsstatens behöriga myndighet kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning utför följande:

a) En säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts, om det finns farhågor rörande riskerna med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska medlemsstatens behöriga myndighet, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att utföra en gemensam säkerhetsstudie efter det att läkemedlen godkänts.

b) En effektstudie efter det att läkemedlet godkänts, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utvärderingar av ett läkemedels effekt kan bli föremål för betydande ändringar. Kravet att utföra effektstudien efter det att läkemedlet godkänts ska grunda sig på de delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 88, samtidigt som hänsyn ska tas till den vetenskapliga vägledning som avses i artikel 123.

c) En miljöriskbedömningsstudie efter det att läkemedlet godkänts och insamling av övervakningsuppgifter eller information om användning, om det finns farhågor rörande riskerna för miljön eller folkhälsan, inklusive antimikrobiell resistens, på grund av ett godkänt läkemedel eller en berörd aktiv substans. ***Om miljöriskbedömningen efter godkännandet avser ett antimikrobiellt medel ska den innehålla relevanta och jämförbara uppgifter om försäljningsvolym och användning per typ av antimikrobiella läkemedel. Läkemedelsmyndigheten ska samarbeta med medlemsstaterna och andra unionsbyråer för att analysera uppgifterna och ska offentliggöra en årsrapport. Läkemedelsmyndigheten ska ta hänsyn till dessa uppgifter när den antar eventuella relevanta riktlinjer och rekommendationer.*** **[Ändr. 218]**

Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska medlemsstatens behöriga myndighet, efter samråd med läkemedelsmyndigheten, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att utföra en gemensam miljöriskbedömningsstudie efter det att läkemedlen godkänts.

Ett sådant krav ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligen och ska innehålla syftet med och tidsfristen för att utföra och lämna in studien. ***Information om krav på studier efter det att läkemedlet godkänts ska noteras i produktens offentliga europeiska utredningsprotokoll och i en databas hos den behöriga myndigheten.*** **[Ändr. 219]**

2. Medlemsstatens behöriga myndighet ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga synpunkter på detta krav, inom en tidsfrist som den behöriga myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar från det att det skriftliga kravet har mottagits.

3. På grundval av de skriftliga synpunkterna som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska medlemsstatens behöriga myndighet dra tillbaka eller bekräfta kravet. Om medlemsstatens behöriga myndighet bekräftar kravet ska godkännandet för försäljning ändras så att kravet ingår som ett villkor för godkännandet för försäljning, och i förekommande fall ska riskhanteringssystemet uppdateras i enlighet med detta.

Artikel 88

Delegerade akter om effektstudier efter det att läkemedlet godkänts

1. För att fastställa de situationer då effektstudier efter det att läkemedlet godkänts kan krävas enligt artiklarna 44 och 87 får kommissionen, genom delegerade akter i enlighet med artikel 215, anta åtgärder som kompletterar bestämmelserna i artiklarna 44 och 87.

2. När kommissionen antar sådana delegerade akter ska den agera i enlighet med bestämmelserna i detta direktiv.

Artikel 89

Registrering av villkor för godkännande för försäljning

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska införa alla villkor avseende säkerhet eller effekt som avses i artiklarna 44, 45 och 87 i riskhanteringssystemet.

2. Medlemsstaterna ska underrätta läkemedelsmyndigheten om de godkännanden för försäljning som de har beviljat på vissa villkor enligt artiklarna 44 och 45 och om eventuella krav enligt artikel 87.

Artikel 90

Uppdatering av ett godkännande för försäljning med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen

1. Efter det att ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med kapitel III ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som föreskrivs i ansökan om det godkännandet, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och göra de ändringar som kan krävas för att läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar ska vara föremål för godkännande av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan onödigt dröjsmål förse medlemsstatens behöriga myndighet med all ny information som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artikel 6, 9–13, 62 eller 41.5 eller i bilaga I eller II.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i synnerhet utan onödigt dröjsmål underrätta medlemsstatens behöriga myndighet om alla förbud eller begränsningar som ålagts innehavaren, eller en enhet som har ett avtalsförhållande med innehavaren, av de behöriga myndigheterna i något av de länder där läkemedlet saluförs, och om annan ny information som skulle kunna påverka utvärderingen av nyttan och riskerna med det berörda läkemedlet. Informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla terapeutiska indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning när denna användning inte omfattas av villkoren för godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att villkoren för godkännandet för försäljning, inklusive produktresumén, märkningen och bipacksedeln, uppdateras i enlighet med aktuella vetenskapliga rön, inklusive de slutsatser av bedömningen och de rekommendationer som offentliggjorts i den europeiska webbportal för läkemedel som upprättats i enlighet med artikel 104 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]

4. Medlemsstatens behöriga myndighet får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att nytta/riskförhållandet fortfarande är gynnsamt. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fullt ut och inom den fastställda tidsfristen besvara en sådan begäran. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också fullt ut och inom den fastställda tidsfristen besvara varje begäran från en behörig myndighet om genomförande av någon av de åtgärder som tidigare införts, inklusive åtgärder för riskminimering.

5. Medlemsstatens behöriga myndighet får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in en kopia av masterfilen för systemet för farmakovigilans. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också fullt ut och inom den fastställda tidsfristen besvara varje begäran från en behörig myndighet om genomförande av någon av de åtgärder som tidigare införts avseende risker för miljön eller folkhälsan, inklusive antimikrobiell resistens.

Artikel 91

Uppdatering av riskhanteringsplaner

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel enligt artiklarna 9 och 11 ska lämna in en riskhanteringsplan och en sammanfattning av denna till medlemsstaternas behöriga myndigheter, om godkännandet för försäljning av referensläkemedlet dras tillbaka men godkännandet för försäljning av läkemedlet enligt artiklarna 9 och 11 bibehålls.

Riskhanteringsplanen och sammanfattningen av denna ska lämnas in till medlemsstaternas behöriga myndigheter inom 60 dagar från det att godkännandet för försäljning av referensläkemedlet drogs tillbaka genom en ändring.

2. Medlemsstatens behöriga myndighet får införa en skyldighet för en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel enligt artiklarna 9 och 11 att lämna in en riskhanteringsplan och en sammanfattning av denna om

a) ytterligare åtgärder för riskminimering har införts för referensläkemedlet, eller

b) det är motiverat av skäl som rör farmakovigilans.

3. I det fall som avses i punkt 2 a ska riskhanteringsplanen anpassas till riskhanteringsplanen för referensläkemedlet.

4. Införandet av den skyldighet som avses i punkt 3 ska vederbörligen motiveras skriftligen och meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning och ska innehålla en tidsfrist för inlämning av riskhanteringsplanen och sammanfattningen genom en ändring.

Artikel 92

Ändring av ett godkännande för försäljning

1. En ansökan om ändring av ett godkännande för försäljning ska göras av innehavaren av godkännandet för försäljning på elektronisk väg och i de format som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller, såvida inte ändringen är en uppdatering som innehavaren gör av sin information i en databas.

2. Ändringar ska delas in i olika kategorier beroende på risken för folkhälsan och den potentiella inverkan på det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Dessa kategorier ska sträcka sig från ändringar av villkoren för godkännandet för försäljning som har störst potentiell inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt, till ändringar som har mycket liten eller ingen inverkan på dessa samt administrativa ändringar.

3. Förfarandena för granskning av ansökningar om ändring ska stå i proportion till de risker och den inverkan som de inbegriper. Dessa ska sträcka sig från förfaranden som endast tillåter ett genomförande efter ett godkännande grundat på en fullständig vetenskaplig bedömning, till förfaranden som tillåter ett omedelbart genomförande och en efterföljande anmälan från innehavaren av godkännandet för försäljning till den behöriga myndigheten. Förfarandena får också inbegripa uppdateringar som innehavaren av godkännandet för försäljning gör av sin information i en databas. ***Om läkemedelsmyndigheten anser det motiverat, ska påskyndade bedömningsförfaranden också övervägas för ändringar som är av stort intresse för folkhälsan.*** **[Ändr. 220]**

4. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:

a) De kategorier enligt punkt 2 i vilka ändringarna ska delas in.

b) Regler för granskningen av ansökningar om ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning, inklusive förfaranden för uppdateringar via en databas.

c) Villkoren för inlämning av en enda ansökan för mer än en ändring av villkoren för ett och samma godkännande för försäljning och för en och samma ändring av villkoren för flera godkännanden för försäljning.

d) Undantag från ändringsförfarandena när uppdateringen av information i godkännandet för försäljning enligt bilaga I får genomföras direkt.

e) Villkoren och förfarandena för samarbete med behöriga myndigheter i tredjeländer eller internationella organisationer när det gäller granskning av ansökningar om ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning.

Artikel 93

Ändring av ett godkännande för försäljning enligt det decentraliserade förfarandet eller förfarandet för ömsesidigt erkännande

1. Varje ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning om ändring av ett godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med bestämmelserna i kapitel III avsnitten 3 och 4, ska lämnas in till alla de medlemsstater som tidigare har godkänt det berörda läkemedlet. Detsamma ska gälla om de ursprungliga godkännandena för försäljning beviljades genom olika förfaranden.

2. Om ett skiljeförfarande lämnas in till kommissionen, ska det förfarande som fastställs i artiklarna 41 och 42 tillämpas på motsvarande sätt på ändringar i godkännanden för försäljning.

Artikel 94

Ändring av godkännanden för försäljning på grundval av pediatriska studier

1. På grundval av relevanta pediatriska kliniska studier som mottagits i enlighet med artikel 45.1 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 ([50]) får medlemsstaternas behöriga myndigheter ***efter samråd med innehavaren av godkännandet för försäljning*** ändra godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet i enlighet med detta och uppdatera produktresumén och bipacksedeln för det berörda läkemedlet. De behöriga myndigheterna ska utbyta information om de studier som lämnats in och, i förekommande fall, om hur de påverkar eventuellt berörda godkännanden för försäljning. **[Ändr. 221]**

2. Verksamhet enligt punkt 1 ska avslutas inom fem år från och med den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

3. När ett läkemedel har godkänts enligt bestämmelserna i kapitel III, på grundval av den information som mottagits i enlighet med artikel 91 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], får medlemsstaternas behöriga myndigheter ändra godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet i enlighet med detta och uppdatera produktresumén och bipacksedeln.

([50]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).

4. Medlemsstaterna ska utbyta information om de studier som lämnats in och, i förekommande fall, om hur de påverkar eventuellt berörda godkännanden för försäljning.

5. Läkemedelsmyndigheten ska samordna utbytet av information.

Artikel 95

Förfarande för hänskjutande i unionens intresse

1. Medlemsstaterna eller kommissionen ska i särskilda fall, då unionens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för humanläkemedel för tillämpning av förfarandet i artiklarna 41 och 42 innan ett beslut fattas om en ansökan om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande för försäljning eller om varje annan ändring av ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig. Medlemsstaterna och kommissionen ska ta vederbörlig hänsyn till varje begäran från sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

När hänskjutandet är motiverat av utvärderingen av uppgifter från farmakovigilansen av ett godkänt läkemedel ska frågan hänskjutas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, och artikel 115.2 får tillämpas. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska utfärda en rekommendation i enlighet med det förfarande som fastställs i artikel 41. Den slutliga rekommendationen ska vidarebefordras till kommittén för humanläkemedel eller till samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, och det förfarande som fastställs i artikel 115 ska tillämpas.

När ett av de kriterier som förtecknas i artikel 114.1 är uppfyllt ska dock det förfarande som fastställs i artiklarna 114, 115 och 116 tillämpas.

Den berörda medlemsstaten eller kommissionen ska tydligt identifiera den fråga som hänskjuts till kommittén för behandling och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

Medlemsstaterna och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska förse kommittén med all tillgänglig information som rör den berörda frågan.

2. När den frågan som hänskjuts till kommittén gäller en grupp av läkemedel eller en terapeutisk klass, får läkemedelsmyndigheten begränsa förfarandet till vissa särskilda delar av godkännandet.

I så fall ska artikel 93 tillämpas på dessa läkemedel endast om de omfattas av de godkännandeförfaranden som avses i kapitel III avsnitten 3 och 4.

När det förfarande som inleds enligt denna artikel gäller en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning och som tillhör den gruppen eller klassen också omfattas av förfarandet.

3. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 får en medlemsstat, när som helst under förfarandets gång och när brådskande åtgärder krävs för att skydda folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av det berörda läkemedlet på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, läkemedelsmyndigheten och övriga medlemsstater om skälen för sina åtgärder.

4. När det förfarande som inletts enligt denna artikel, i enlighet med punkt 2, inbegriper läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning får kommissionen, när som helst under förfarandets gång och när brådskande åtgärder krävs för att skydda folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandena för försäljning och förbjuda användningen av de berörda läkemedlen till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Kommissionen ska senast följande arbetsdag underrätta läkemedelsmyndigheten och medlemsstaterna om skälen för sina åtgärder.

Kapitel IX

Farmakovigilans

Avsnitt 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 96

Medlemsstaters system för farmakovigilans

1. Medlemsstaterna ska ha ett system för farmakovigilans för att fullgöra sina farmakovigilansuppgifter och för sitt deltagande i unionens farmakovigilans ***inklusive farmakovigilans över säkerheten efter godkännandet och långtidsstudier av effektiviteten vid användning på barn som använder läkemedlet off-label.*** **[Ändr. 222]**

Systemet för farmakovigilans ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på patienternas hälsa eller folkhälsan. Informationen ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel enligt villkoren för godkännandet för försäljning och vid användning som inte omfattas av villkoren för godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

2. Medlemsstaterna ska med hjälp av det system för farmakovigilans som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vid behov vidta lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning. De ska regelbundet granska sitt system för farmakovigilans och vid behov vidta korrigerande åtgärder.

3. Varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för genomförandet av farmakovigilansuppgifterna.

4. Kommissionen får begära att medlemsstaterna deltar, under läkemedelsmyndighetens samordning, i den internationella harmoniseringen och standardiseringen av tekniska åtgärder avseende farmakovigilans.

Artikel 97

Medlemsstaters ansvar för farmakovigilans

1. Medlemsstaterna ska göra följande:

a) Vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmana patienter, läkare, apotekare och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till medlemsstatens behöriga myndighet, och i förekommande fall engagera organisationer som representerar konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

b) Underlätta patienternas rapportering genom att erbjuda alternativa rapporteringsformat utöver webbaserade format.

c) Vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla korrekta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar.

d) Säkerställa att allmänheten i god tid får viktig information om risker som framkommit i samband med farmakovigilans vad gäller användningen av ett läkemedel, genom offentliggörande på webbportalen och vid behov genom andra sätt att offentliggöra information.

e) Säkerställa, genom insamling av information och vid behov genom uppföljning av rapporter om misstänkta biverkningar, att alla lämpliga åtgärder vidtas för att tydligt identifiera varje biologiskt läkemedel som förskrivs, lämnas ut eller säljs på territoriet och som är föremål för en rapport om misstänkta biverkningar, med vederbörlig hänsyn till läkemedlets benämning och satsnummer.

ea) Underlätta skyddet av patienter i samband med biverkningar genom att utarbeta och genomföra planer för säker administrering och hantering av läkemedel, vilket kan inbegripa användning av digitala säkerhetssystem för läkemedel på sjukhus och öppenvårdsmiljöer. **[Ändr. 223]**

2. För tillämpningen av punkt 1 a och e får medlemsstaterna införa särskilda skyldigheter för läkare, apotekare och annan hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 98

Medlemsstaters delegering av farmakovigilansuppgifter

1. En medlemsstat får delegera alla uppgifter som den åläggs enligt detta kapitel till en annan medlemsstat, om denna lämnat skriftligt samtycke. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.

2. Den delegerande medlemsstaten ska skriftligen underrätta kommissionen, läkemedelsmyndigheten och övriga medlemsstater om delegeringen. Den delegerande medlemsstaten och läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra denna information.

Artikel 99

Innehavaren av godkännandet för försäljnings system för farmakovigilans

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha ett system för farmakovigilans för att fullgöra de farmakovigilansuppgifter som motsvarar den berörda medlemsstatens system för farmakovigilans som avses i artikel 96.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska med hjälp av det system för farmakovigilans som avses i artikel 96.1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vid behov vidta åtgärder.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska regelbundet granska sitt system för farmakovigilans. Innehavaren ska lägga in information om huvudresultaten av granskningen i masterfilen för systemet för farmakovigilans och, på grundval av granskningsresultaten, säkerställa att en lämplig plan för korrigerande åtgärder upprättas och genomförs. När de korrigerande åtgärderna är fullständigt genomförda får denna information tas bort.

4. Som en del av systemet för farmakovigilans ska innehavaren av godkännandet för försäljning göra följande:

a) Fortlöpande och oavbrutet ha till sitt förfogande en sakkunnig person med lämpliga kvalifikationer som ansvarar för farmakovigilansen.

b) Underhålla och, på den behöriga myndighetens begäran, tillhandahålla en masterfil för systemet för farmakovigilans.

c) Ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel.

d) Övervaka resultatet av de åtgärder för riskminimering som ingår i riskhanteringsplanen enligt artikel 21 eller som fastställs som villkor för godkännandet för försäljning enligt artiklarna 44 och 45 och eventuella skyldigheter som införts i enlighet med artikel 87.

e) Uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka uppgifter om farmakovigilans för att avgöra om det finns nya eller förändrade risker eller om det har skett ändringar i nytta/riskförhållandet för läkemedlen.

5. Den sakkunniga person som avses i punkt 4 a ska vara bosatt och verksam i unionen och ansvara för att inrätta och underhålla systemet för farmakovigilans. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna den sakkunniga personens namn och kontaktuppgifter till medlemsstatens behöriga myndighet och läkemedelsmyndigheten.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, på begäran av en medlemsstats behöriga myndighet, utse en kontaktperson för frågor som rör farmakovigilans i den medlemsstaten, och denna person ska rapportera till den sakkunniga person som avses i punkt 4 a.

Artikel 100

Riskhanteringssystem

1. Innehavare av godkännanden för försäljning som beviljats före den 21 juli 2012 ska, genom undantag från artikel 99.4 c, inte behöva ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel.

2. En medlemsstats behöriga myndighet får kräva att en innehavare av ett nationellt godkännande för försäljning ska ha ett sådant riskhanteringssystem som avses i artikel 99.4 c, om det finns farhågor rörande risker som påverkar nytta/riskförhållandet för ett godkänt läkemedel. I detta sammanhang ska en medlemsstats behöriga myndighet också kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in en riskhanteringsplan för det riskhanteringssystem som innehavaren avser att inrätta för det berörda läkemedlet.

3. Det krav som avses i punkt 2 ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligen och innehålla tidsfristen för att lämna in riskhanteringsplanen.

4. En medlemsstats behöriga myndighet ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga synpunkter på detta krav, inom en tidsfrist som den behöriga myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar från det att det skriftliga kravet har mottagits.

5. På grundval av de skriftliga synpunkterna som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska en medlemsstats behöriga myndighet dra tillbaka eller bekräfta kravet. När en medlemsstats behöriga myndighet bekräftar kravet ska godkännandet för försäljning ändras i enlighet med detta så att de åtgärder som ska vidtas som en del av riskhanteringssystemet ingår som villkor för det godkännande för försäljning som avses i artikel 44 a.

Artikel 101

Medel för farmakovigilans

1. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska fortlöpande kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för farmakovigilans, kommunikationsnät och marknadskontroll i syfte att garantera deras oberoende vid utförandet av denna farmakovigilans.

2. Punkt 1 ska inte hindra medlemsstaternas behöriga myndigheter från att ta ut avgifter av innehavare av godkännande för försäljning för utförandet av farmakovigilans, förutsatt att oberoendet vid utförandet av denna farmakovigilans garanteras strikt.

Avsnitt 2

Öppenhet och kommunikation

Artikel 102

Nationell webbportal

1. Varje medlemsstat ska upprätta och underhålla en nationell webbportal för läkemedel som ska vara kopplad till den europeiska webbportal för läkemedel som upprättats i enlighet med artikel 104 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. Genom de nationella webbportalerna för läkemedel ska medlemsstaterna offentliggöra åtminstone följande:

a) Offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning av dessa.

b) Produktresuméer och bipacksedlar.

ba) Resultatet av granskningen av miljöriskbedömningen, inklusive de uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning har lämnat in, ska offentliggöras i enlighet med artikel 22.7a och artikel 29.4a. **[Ändr. 224]**

c) Sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel som omfattas av ett nationellt godkännande för försäljning i enlighet med kapitel III.

d) Information om de olika sätt som hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kan använda för att rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till medlemsstaternas behöriga myndigheter, inklusive de standardblanketter i webformat som avses i artikel 102 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

da) I förekommande fall, information om antimikrobiella medel, i enlighet med artikel 17.2 och artikel 29.4a. **[Ändr. 225]**

db) I förekommande fall, patientkortet med information om antimikrobiell resistens och lämplig användning och lämpligt bortskaffande av antimikrobiella medel. **[Ändr. 226]**

dc) Periodiska säkerhetsrapporter. **[Ändr. 227]**

dd) Information om status när det gäller läkemedelsbrist i enlighet med artikel 121.1 b i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. **[Ändr. 228]**

2. De sammanfattningar som avses i punkt 2 c ska i förekommande fall innehålla en beskrivning av ytterligare åtgärder för riskminimering.

Artikel 103

Offentliggörande av bedömning

Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra slutsatserna i den slutliga bedömningen, rekommendationer, yttranden och beslut som avses i artiklarna 107–116 genom den europeiska webbportalen för läkemedel.

Artikel 104

Information till allmänheten

1. Så snart innehavaren av godkännandet för försäljning har för avsikt att offentliggöra information till allmänheten om risker som framkommit i samband med farmakovigilans vad gäller användningen av ett läkemedel, och under alla omständigheter samtidigt som eller innan informationen offentliggörs, ska innehavaren vara skyldig att informera medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att information till allmänheten presenteras objektivt och inte är vilseledande.

3. Om inte offentliggörandet av information till allmänheten är brådskande för att skydda folkhälsan, ska medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen informera varandra minst 24 timmar före offentliggörandet av informationen om risker som framkommit i samband med farmakovigilans.

4. När det gäller aktiva substanser i läkemedel som är godkända i mer än en medlemsstat ska läkemedelsmyndigheten ansvara för samordningen mellan medlemsstaternas behöriga myndigheter vad gäller säkerhetsmeddelanden, och fastställa tidsplaner för när informationen ska offentliggöras.

5. Under läkemedelsmyndighetens samordning ska medlemsstaterna vidta alla rimliga åtgärder för att enas om ett gemensamt meddelande avseende säkerheten hos det berörda läkemedlet och om tidsplaner för dess spridning Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska på läkemedelsmyndighetens begäran bistå med råd om dessa säkerhetsmeddelanden.

6. När läkemedelsmyndigheten eller medlemsstaternas behöriga myndigheter offentliggör den information som avses i punkterna 2 och 3, ska alla personuppgifter eller uppgifter som rör affärshemligheter utelämnas, såvida inte de måste offentliggöras för att skydda folkhälsan.

Avsnitt 3

Registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

Artikel 105

Innehavaren av godkännandet för försäljnings registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska registrera alla misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeländer som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienter eller hälso- och sjukvårdspersonal, eller om de inträffar i samband med en studie efter det att läkemedlet godkänts, inklusive uppgifter om off label-användning av läkemedlet.

Innehavare av godkännande för försäljning ska säkerställa att dessa rapporter finns tillgängliga på en enda plats i unionen.

Genom undantag från första stycket ska misstänkta biverkningar som inträffar i samband med en klinisk prövning registreras och rapporteras i enlighet med förordning (EU) nr 536/2014.

2. Innehavare av godkännande för försäljning får inte vägra att beakta rapporter om misstänkta biverkningar som lämnats elektroniskt eller på annat lämpligt sätt av patienter***, anhörigvårdare eller andra berörda personer, såsom familjemedlemmar,*** eller hälso- och sjukvårdspersonal. **[Ändr. 229]**

3. Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till den databas och det nätverk för databehandling som avses i artikel 101 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] (Eudravigilance-databasen), lämna information om alla misstänkta allvarliga biverkningar som inträffar i unionen och i tredjeländer inom 15 dagar från den dag då den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning fick kännedom om händelsen.

Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till Eudravigilance-databasen, lämna information om alla misstänkta biverkningar som inte är allvarliga som inträffar i unionen inom 90 dagar från den dag då den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning fick kännedom om händelsen.

När det gäller läkemedel som innehåller sådana aktiva substanser som avses i den förteckning över publikationer som bevakas av läkemedelsmyndigheten enligt artikel 105 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], ska innehavare av godkännande för försäljning inte vara skyldiga att rapportera misstänkta biverkningar som registrerats i de förtecknade publikationerna till Eudravigilance-databasen, men de ska bevaka all annan medicinsk litteratur och rapportera alla misstänka biverkningar som registrerats i dem.

4. Innehavare av godkännande för försäljning ska fastställa förfaranden för att erhålla korrekta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar. De ska också samla in uppföljande information om dessa rapporter och lämna uppdateringarna till Eudravigilance-databasen.

5. Innehavare av godkännande för försäljning ska samarbeta med läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter i sökandet efter dubbletter av rapporter om misstänkta biverkningar.

6. Denna artikel ska i tillämpliga delar gälla för företag som tillhandahåller läkemedel som används i enlighet med artikel 3.1 eller 3.2.

Artikel 106

Medlemsstaters registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

1. Varje medlemsstat ska registrera alla misstänkta biverkningar som inträffar på dess territorium och som rapporterats av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Detta ska omfatta alla godkända läkemedel och läkemedel som används i enlighet med artikel 3.1 eller 3.2. Medlemsstaterna ska på lämpligt sätt engagera patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i uppföljningen av varje rapport de mottar i syfte att efterleva bestämmelserna i artikel 97.1 c och e ***och sträva efter att direkt informera de berörda parter som har rapporterat en misstänkt biverkning om beslut som fattas med avseende på läkemedlets säkerhet***. **[Ändr. 230]**

Medlemsstaterna ska säkerställa att rapporter om sådana biverkningar kan lämnas genom de nationella webbportalerna för läkemedel eller på annat sätt.

2. När rapporter lämnas av en innehavare av godkännande för försäljning får den medlemsstat på vilkens territorium den misstänka biverkningen har inträffat engagera innehavaren av godkännandet för försäljning i uppföljningen av rapporterna.

3. Medlemsstaterna ska samarbeta med läkemedelsmyndigheten och innehavarna av godkännande för försäljning i sökandet efter dubbletter av rapporter om misstänkta biverkningar.

4. Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna de rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar som avses i punkt 1 till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar från mottagandet av dessa rapporter.

Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna rapporter om misstänkta biverkningar som inte är allvarliga till Eudravigilance-databasen inom 90 dagar från mottagandet av de rapporter som avses i punkt 1.

Innehavare av godkännande för försäljning ska ha tillgång till de rapporter som avses i denna punkt genom Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterna ska säkerställa att rapporter om misstänkta biverkningar som uppkommit på grund av ett fel***, inbegripet*** i samband med användningen***, administreringen och utlämnandet*** av ett läkemedel***, av yrkespersoner,*** och som de får kännedom om, görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen och för alla myndigheter, organ, organisationer eller institutioner som ansvarar för patientsäkerhet i den berörda medlemsstaten De ska också säkerställa att de myndigheter som ansvarar för läkemedel i den medlemsstaten får information om alla misstänkta biverkningar som någon annan myndighet i den medlemsstaten får kännedom om. Dessa rapporter ska identifieras på lämpligt sätt i de blanketter som avses i artikel 102 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. **[Ändr. 231]**

5a. Rapporter om biverkningar till följd av felaktig administrering eller utlämning av ett läkemedel ska finnas tillgängliga i Eudravigilance-databasen och ska ingå i periodiska säkerhetsrapporter. I förekommande fall ska medlemsstaterna vidta korrigerande åtgärder för att uppnå höga standarder för läkemedelssäkerhet i hälso- och sjukvårdsmiljöer efter samråd med hälso- och sjukvårdspersonal och andra berörda parter. **[Ändr. 232]**

6. Om det inte finns välgrundade skäl som följer av farmakovigilans får medlemsstater inte införa ytterligare skyldigheter för innehavare av godkännande för försäljning med avseende på rapportering av misstänkta biverkningar.

Avsnitt 4

Periodiska säkerhetsrapporter

Artikel 107

Periodiska säkerhetsrapporter

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter till läkemedelsmyndigheten med följande innehåll:

a) Sammanfattningar av uppgifter som är relevanta för nytta/riskförhållandet för läkemedlet, inklusive resultaten av alla studier med beaktande av deras potentiella inverkan på godkännandet för försäljning.

b) En vetenskaplig utvärdering av nytta/riskförhållandet för läkemedlet.

c) Alla uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och alla uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning har om antalet förskrivningar, inklusive en beräkning av antalet människor som exponeras för läkemedlet.

De uppgifter som lämnas in i enlighet med första stycket c ska skilja mellan försäljning och volymer som genereras inom unionen och de som genereras utanför unionen.

2. Den utvärdering som avses i punkt 1 första stycket b ska grundas på alla tillgängliga uppgifter, inklusive uppgifter från kliniska prövningar för icke godkända terapeutiska indikationer och populationer.

De periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas in elektroniskt.

3. Läkemedelsmyndigheten ska göra den rapport som avses i punkt 1 tillgänglig för medlemsstaternas behöriga myndigheter, ledamöterna i kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel och i kommittén för humanläkemedel samt medlemmarna i samordningsgruppen genom det arkiv som avses i artikel 103 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

3a. Läkemedelsmyndigheten eller, i förekommande fall, nationella behöriga myndigheter ska offentliggöra de rapporter som avses i punkt 1 a och b. **[Ändr. 233]**

4. Genom undantag från punkt 1 ska de innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som avses i artikel 9 eller 13 och de innehavare av registrering av läkemedel som avses i artikel 126 eller 134.1 endast behöva lämna in periodiska säkerhetsrapporter för sådana läkemedel till den behöriga myndigheten om

a) denna skyldighet har fastställts som ett villkor i godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 44 eller 45, eller

b) rapporten efterfrågas av en behörig myndighet på grund av farhågor i samband med uppgifter från farmakovigilansen eller på grund av att det saknas periodiska säkerhetsrapporter vad gäller en aktiv substans efter det att godkännandet för försäljning har beviljats.

Utredningsrapporterna om de periodiska säkerhetsrapporter som avses i första stycket ska av den behöriga myndigheten översändas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, som ska avgöra om det finns behov av en enda utredningsrapport för alla godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller samma aktiva substans, och som ska informera samordningsgruppen eller kommittén för humanläkemedel om detta, i enlighet med de förfaranden som fastställs i artiklarna 108.4 och 110.

Artikel 108

Periodiska säkerhetsrapporters frekvens

1. Det ska anges i godkännandet för försäljning hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas in.

Datumen för inlämning i enlighet med den angivna frekvensen ska beräknas från datumet då godkännandet för försäljning beviljades.

2. Innehavare av de godkännanden för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och för vilka det inte som ett villkor för godkännandet för försäljning har fastställts frekvens och inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna, ska lämna in de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med andra stycket fram till dess att det fastställs en annan frekvens eller andra inlämningsdatum i godkännandet för försäljning eller dessa uppgifter fastställs i enlighet med punkterna 4, 5 och 6.

Periodiska säkerhetsrapporter ska på begäran omedelbart lämnas in till de behöriga myndigheterna enligt följande:

a) Om ett läkemedel ännu inte har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad efter godkännandet för försäljning och fram till utsläppandet på marknaden.

b) Om ett läkemedel har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad under de två första åren efter det första utsläppandet på marknaden, en gång om året under de två följande åren och därefter vart tredje år.

3. Punkt 2 ska även tillämpas på läkemedel som godkänts i endast en medlemsstat och för vilka punkt 4 inte är tillämplig.

4. Om läkemedel för vilka det har beviljats olika godkännanden för försäljning innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser, får den frekvens och de inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna som följer av tillämpningen av punkterna 1 och 2 ändras och harmoniseras så att det blir möjligt att göra en enda bedömning inom ramen för ett samarbetsförfarande för de periodiska säkerhetsrapporterna och för att fastställa ett referensdatum för unionen från vilket inlämningsdatumen beräknas.

Den harmoniserade frekvensen för inlämning av rapporterna och referensdatumet för unionen får, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, fastställas av någon av följande:

a) Kommittén för humanläkemedel, om minst ett av godkännandena för försäljning av de läkemedel som innehåller den berörda aktiva substansen har beviljats i enlighet med centraliserade förfarandet i artikel 3 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

b) Samordningsgruppen, i andra fall än de som avses i led a.

Den harmoniserade frekvensen för inlämning av rapporterna som fastställts enligt första och andra styckena ska offentliggöras av läkemedelsmyndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet försäljning i enlighet med detta.

5. För tillämpningen av punkt 4 ska unionens referensdatum för läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser vara något av följande:

a) Datumet för när det första godkännandet för försäljning beviljades i unionen för ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.

b) Om det datum som avses i led a inte kan fastställas, det tidigaste av de kända datumen för godkännande för försäljning av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.

6. Innehavare av godkännande för försäljning ska ha rätt att begära att kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, fastställer referensdatum för unionen eller ändrar frekvensen för inlämning av de periodiska säkerhetsrapporterna av ett av följande skäl:

a) Av folkhälsoskäl.

b) För att undvika dubbla bedömningar.

c) För att uppnå internationell harmonisering.

En sådan begäran ska lämnas in skriftligen och vara vederbörligen motiverad. Kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen ska efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel antingen bifalla eller avslå denna begäran. Alla ändringar av inlämningsdatum för eller frekvensen för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter ska offentliggöras av läkemedelsmyndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet försäljning i enlighet med detta.

7. Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra en förteckning över referensdatum för unionen och frekvens för inlämning av de periodiska säkerhetsrapporterna genom den europeiska webbportalen för läkemedel.

Alla ändringar av de inlämningsdatum och den frekvens för de periodiska säkerhetsrapporterna som anges i godkännandet för försäljning till följd av tillämpningen av punkterna 4, 5 och 6 ska få verkan fyra månader efter dagen för det offentliggörande som avses i första stycket.

Artikel 109

Bedömning av periodiska säkerhetsrapporter

Medlemsstatens behöriga myndigheter ska bedöma de periodiska säkerhetsrapporterna för att fastställa om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats eller om nytta/riskförhållandet för läkemedlen har ändrats.

Artikel 110

En enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter

1. En enda bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna ska göras för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat och, i de fall som avses i artikel 108.4, 108.5 och 108.6, för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser och för vilka ett referensdatum för unionen och en frekvens för inlämning av de periodiska säkerhetsrapporterna har fastställts.

Den enda bedömningen ska utföras av någon av följande:

a) En medlemsstat som utsetts av samordningsgruppen, om inte något av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i artikel 3 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

b) En rapportör som utsetts av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i artikel 3 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

När samordningsgruppen utser en medlemsstat i enlighet med andra stycket a ska den ta hänsyn till om någon medlemsstat är en referensmedlemsstat i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4.

2. Medlemsstaten eller rapportören, beroende på vad som är lämpligt, ska utarbeta en utredningsrapport inom 60 dagar från mottagandet av den periodiska säkerhetsrapporten och översända den till läkemedelsmyndigheten och de berörda medlemsstaterna. Läkemedelsmyndigheten ska översända rapporten till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning får lämna synpunkter till läkemedelsmyndigheten och till rapportören eller medlemsstaten inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten.

3. Rapportören eller medlemsstaten ska inom 15 dagar från mottagandet av de synpunkter som avses i punkt 2 uppdatera utredningsrapporten med beaktande av dessa synpunkter, och vidarebefordra den till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska vid sitt nästa möte anta utredningsrapporten med eller utan ytterligare ändringar och utfärda en rekommendation. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Läkemedelsmyndigheten ska införa den antagna utredningsrapporten och rekommendationen i det arkiv som upprättats enligt artikel 103 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] och vidarebefordra dem till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 111

Lagstiftningsåtgärder med avseende på periodiska säkerhetsrapporter

Efter den bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna som avses i artikel 107 ska medlemsstaternas behöriga myndigheter överväga om det är nödvändigt att vidta några åtgärder i fråga om godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet, samt bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning, beroende på vad som är lämpligt.

Artikel 112

Förfarande för lagstiftningsåtgärder med avseende på periodiska säkerhetsrapporter

1. Vid en enda bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 110.1, i vilken det rekommenderas åtgärder i fråga om mer än ett godkännande för försäljning och inget av dessa är ett centraliserat godkännande för försäljning, ska samordningsgruppen, inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beakta utredningsrapporten och nå en ståndpunkt vad gäller att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidsplan för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om de åtgärder som ska vidtas, ska ordföranden dokumentera överenskommelsen och översända den till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den tidsplan för genomförandet som fastställts i överenskommelsen.

Om en ändring är aktuell ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en lämplig ansökan om en ändring till medlemsstaternas behöriga myndigheter, inklusive en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom den fastställda tidsplanen för genomförandet.

Om det inte kan uppnås en enhällig överenskommelse, ska den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen vidarebefordras till kommissionen, som ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 42.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av medlemsstaterna skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en utförlig förklaring av de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Vid en enda bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 110.1, i vilken det rekommenderas åtgärder i fråga om mer än ett godkännande för försäljning och minst ett av dessa är ett centraliserat godkännande för försäljning, ska kommittén för humanläkemedel, inom 30 dagar från mottagandet av rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beakta rapporten och anta ett yttrande vad gäller bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidsplan för genomförandet av yttrandet.

4. När det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en utförlig förklaring av de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

5. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen genom genomförandeakter

a) anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som berörs av förfarandet i detta avsnitt, och

b) anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de centraliserade godkännanden för försäljning som berörs av förfarandet i detta avsnitt, om det i yttrandet anges att det behövs lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning.

6. Artikel 42 ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i punkt 5 a och på medlemsstaternas genomförande av det.

7. Artikel 13 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] ska tillämpas på det beslut som avses i punkt 5 b. När kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna enligt artikel 55 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

Avsnitt 5

Signaldetektion

Artikel 113

Övervakning och detektion av signaler

1. När det gäller läkemedel som godkänts i enlighet med kapitel III ska medlemsstaternas behöriga myndigheter i samarbete med läkemedelsmyndigheten vidta följande åtgärder:

a) Övervaka resultatet av de åtgärder för att riskminimering som ingår i riskhanteringsplaner och av de villkor som avses i artiklarna 44 och 45 och eventuella skyldigheter som införts i enlighet med artikel 87.

b) Bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet.

c) Övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats och om dessa risker påverkar nytta/riskförhållandet.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en första analys och prioritering av signaler om nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i nytta/riskförhållandet. Om den anser att det behövs en uppföljning, ska bedömningen av dessa signaler och överenskommelser om eventuella senare åtgärder vad gäller godkännandet för försäljning utföras inom en tidsperiod som står i proportion till frågans omfattning och allvar.

3. Läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter och innehavaren av godkännandet för försäljning ska underrätta varandra om det detekteras nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i nytta/riskförhållandet.

4. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning underrättar läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter om det har detekterats nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i nytta/riskförhållandet.

Avsnitt 6

Skyndsamt unionsförfarande

Artikel 114

Inledande av ett skyndsamt unionsförfarande

1. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på vad som är lämpligt, ska på grundval av farhågor som framkommit vid utvärderingen av uppgifter från farmakovigilansen, inleda det förfarande som fastställs i detta avsnitt (det skyndsamma unionsförfarandet) genom att underrätta de andra medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om något av följande gäller:

a) Den överväger att tillfälligt återkalla eller upphäva ett godkännande för försäljning.

b) Den överväger att förbjuda tillhandahållandet av ett läkemedel.

c) Den överväger att avslå förnyelsen av ett godkännande för försäljning.

d) Den underrättas av innehavaren av godkännandet för försäljning om att innehavaren, på grund av säkerhetsproblem, har avbrutit utsläppandet på marknaden av ett läkemedel eller har vidtagit åtgärder för att dra tillbaka ett godkännande för försäljning, eller har för avsikt att vidta sådana åtgärder eller inte har ansökt om förnyat godkännande för försäljning.

2. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på vad som är lämpligt, ska på grundval av farhågor som framkommit vid utvärderingen av uppgifter från farmakovigilansen, underrätta de andra medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen när den anser att det behövs en ny kontraindikation, en minskning av den rekommenderade dosen eller en begränsning av de terapeutiska indikationerna för ett läkemedel. I informationen ska de åtgärder som övervägs samt skälen för dessa åtgärder sammanfattas.

Varje medlemsstat eller kommissionen, beroende på vad som är lämpligt, ska när den anser att det behövs brådskande åtgärder i något av de fall som avses i första stycket, inleda det skyndsamma unionsförfarandet.

När det skyndsamma unionsförfarandet inte inleds för läkemedel som godkänts i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4 ska samordningsgruppen uppmärksammas på detta.

Artikel 95 ska vara tillämplig då unionens intressen berörs.

3. När det skyndsamma unionsförfarandet inleds ska läkemedelsmyndigheten kontrollera om säkerhetsproblemen gäller andra läkemedel än det som informationen avser, eller om säkerhetsproblemen gäller alla läkemedel som tillhör samma grupp eller terapeutiska klass.

När det berörda läkemedlet är godkänt i mer än en medlemsstat ska läkemedelsmyndigheten utan onödigt dröjsmål underrätta den som inlett det skyndsamma unionsförfarandet om resultatet av kontrollen, och de förfaranden som fastställs i artiklarna 115 och 116 ska tillämpas. I annat fall ska säkerhetsproblemen hanteras av den berörda medlemsstaten. Läkemedelsmyndigheten eller medlemsstaten, i förekommande fall, ska göra informationen om att det skyndsamma unionsförfarandet har inletts tillgänglig för innehavare av godkännande för försäljning.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 1 och 2 och av artiklarna 115 och 116 får en medlemsstat, när brådskande åtgärder krävs för att skydda folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av det berörda läkemedlet på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits enligt det skyndsamma unionsförfarandet. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, läkemedelsmyndigheten och övriga medlemsstater om skälen för sina åtgärder.

5. När som helst under det förfarande som fastställs i artiklarna 115 och 116 får kommissionen begära att en medlemsstat där läkemedlet har godkänts omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

När förfarandet i enlighet med punkterna 1 och 2 omfattar läkemedel som omfattas av centraliserade godkännanden för försäljning, får kommissionen när som helst under det skyndsamma unionsförfarandet omedelbart vidta tillfälliga åtgärder avseende dessa godkännanden för försäljning.

6. Den information som avses i denna artikel kan gälla enskilda läkemedel eller en grupp av läkemedel eller en terapeutisk klass.

Om läkemedelsmyndigheten konstaterar att säkerhetsproblemet gäller fler läkemedel än dem som omfattas av informationen eller att säkerhetsproblemet gäller alla läkemedel som tillhör samma grupp eller terapeutiska klass, ska den utöka förfarandets omfattning i enlighet med detta.

När det skyndsamma unionsförfarandet gäller en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning och som tillhör den gruppen eller klassen också omfattas av förfarandet.

7. När den information som avses i punkterna 1 och 2 lämnas ska medlemsstaten ge läkemedelsmyndigheten tillgång till all relevant vetenskaplig information som den har tillgång till och alla bedömningar som den utfört.

Artikel 115

Vetenskaplig bedömning enligt det skyndsamma unionsförfarandet

1. Efter att ha mottagit den information som avses i artikel 114.1 och 114.2 ska läkemedelsmyndigheten genom den europeiska webbportalen för läkemedel offentligt meddela att det skyndsamma unionsförfarandet har inletts. Samtidigt får medlemsstaterna offentligt meddela att förfarandet inletts på sina nationella webbportaler.

Meddelandet ska ange ärendet som läkemedelsmyndigheten underrättats om i enlighet med artikel 114 och läkemedlet, och i förekommande fall de berörda aktiva substanserna. Det ska innehålla information om den rätt som innehavare av godkännande för försäljning, hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten har att till läkemedelsmyndigheten lämna information som är relevant för förfarandet, och i meddelandet ska det anges hur denna information får lämnas.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska bedöma ärendet som läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 114 har underrättats om. Den rapportör som avses i artikel 152 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] ska ha ett nära samarbete med den rapportör som utsetts av kommittén för humanläkemedel och med referensmedlemsstaten för det berörda läkemedlet.

När det gäller den bedömning som avses i första stycket får innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in skriftliga synpunkter.

Om ärendets brådskande natur så tillåter får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel anordna offentliga utfrågningar, om den anser att det är motiverat, i synnerhet med avseende på säkerhetsproblemets omfattning och allvar. De offentliga utfrågningarna ska anordnas i enlighet med de villkor som läkemedelsmyndigheten angett och ska meddelas genom den europeiska webbportalen för läkemedel. I det meddelandet ska villkoren för deltagande anges.

Läkemedelsmyndigheten ska, i samråd med berörda parter, utarbeta förfaranderegler för organisation och genomförande av offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 163 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

När en innehavare av godkännande för försäljning eller någon annan person som avser lämna information har konfidentiella uppgifter som är relevanta för det ärende som förfarandet gäller, kan denne begära att få lämna uppgifterna till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid en sluten utfrågning.

3. Inom 60 dagar från det att informationen har lämnats ska kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel utfärda en rekommendation med angivande av de bakomliggande skälen och med vederbörligt beaktande av läkemedlets terapeutiska effekt. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Om ärendet är brådskande får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist. Rekommendationen ska innehålla en av följande eller en kombination av följande slutsatser:

a) Det behövs inga fler utvärderingar eller åtgärder på unionsnivå.

b) Innehavaren godkännandet för försäljning bör utföra en ytterligare utvärdering av uppgifterna och göra en uppföljning av resultaten av den utvärderingen.

c) Innehavaren av godkännandet för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts och göra en uppföljande utvärdering av resultaten av den studien.

d) Medlemsstaterna eller innehavaren av godkännandet för försäljning bör vidta åtgärder för riskminimering.

e) Godkännandet för försäljning bör tillfälligt återkallas, upphävas eller inte förnyas.

f) Godkännandet för försäljning bör ändras.

4. Vid tillämpning av punkt 3 d ska det i rekommendationen anges vilka åtgärder för riskminimering som rekommenderas och eventuella villkor för eller begränsningar av godkännandet för försäljning, inklusive tidsplanen för genomförandet.

5. Vid tillämpning av punkt 3 f, när rekommendationen är att ändra eller lägga till information i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska det i rekommendationen föreslås vilken ordalydelse som ska användas för sådan ändrad eller tillagd information och det ska anges var denna ordalydelse bör placeras i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln.

Artikel 116

Uppföljning av rekommendationer som gjorts inom ramen för det skyndsamma unionsförfarandet

1. När det skyndsamma unionsförfarandet i enlighet med artikel 114.6 inte omfattar något centraliserat godkännande för försäljning, ska samordningsgruppen, inom 30 dagar från mottagandet av rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beakta rekommendationen och nå en ståndpunkt vad gäller att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avslå förnyelsen av det berörda godkännandet för försäljning, inklusive en tidsplan för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten. Om ett brådskande antagande av ståndpunkten är nödvändigt får samordningsgruppen på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om de åtgärder som ska vidtas, ska ordföranden dokumentera överenskommelsen och översända den till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller avslå förnyelsen av det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidsplan för genomförandet som fastställts i överenskommelsen.

Om man kommer överens om en ändring ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en lämplig ansökan om en ändring till medlemsstaternas behöriga myndigheter, inklusive en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom den fastställda tidsplanen för genomförandet.

Om det inte kan uppnås en enhällig överenskommelse, ska den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen vidarebefordras till kommissionen, som ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 42.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en utförlig förklaring av de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. När förfarandet i enlighet med artikel 114.6 omfattar minst ett centraliserat godkännande för försäljning, ska kommittén för humanläkemedel, inom 30 dagar från mottagandet av rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beakta rekommendationen och anta ett yttrande om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avslå förnyelsen av de berörda godkännandena för försäljning. Om ett brådskande antagande av yttrandet är nödvändigt får kommittén för humanläkemedel på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist.

När yttrandet från kommittén för humanläkemedel skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en utförlig förklaring av de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen genom genomförandeakter

a) anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som omfattas av det skyndsamma unionsförfarandet,

b) anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande, upphävande eller avslag av förnyelsen av de centraliserade godkännanden för försäljning som berörs av förfarandet i detta avsnitt, om det i yttrandet anges att det behövs lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning.

5. Artikel 42 ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i punkt 4 a och på medlemsstaternas genomförande av det.

6. Artikel 13 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] ska tillämpas på det beslut som avses i punkt 4 b. När kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna enligt artikel 55 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

Avsnitt 7

Tillsyn över säkerhetsstudier efter det att läkemedlet godkänts

Artikel 117

Icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts

1. Detta avsnitt ska tillämpas på icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts som inleds, genomförs eller finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, antingen frivilligt eller till följd av ett krav i enlighet med artikel 44 eller 87, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

2. Detta avsnitt påverkar varken medlemsstaternas krav eller unionens krav för att säkerställa välbefinnande och rättigheter för deltagare i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts.

3. Studierna ska inte genomföras om det faktum att studien utförs innebär att användningen av ett läkemedel främjas.

4. Ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts ska begränsas till kompensation för tid och utgifter.

5. Medlemsstatens behöriga myndighet får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in protokoll och lägesrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien utförs.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten om studien till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där studien utfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats.

7. Medan studien utförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som genereras och beakta deras konsekvenser vad gäller nytta/riskförhållandet för det berörda läkemedlet.

All ny information som kan påverka utvärderingen av nytta/riskförhållandet för ett läkemedel ska meddelas de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där läkemedlet har godkänts i enlighet med artikel 90.

Den skyldighet som fastställs i andra stycket påverkar inte den information om resultaten av studier som innehavaren av godkännandet för försäljning ska göra tillgänglig genom de periodiska säkerhetsrapporterna enligt artikel 107.

8. Artiklarna 118–121 ska uteslutande tillämpas på de studier som avses i punkt 1 och som utförs till följd av ett krav i enlighet med artikel 44 eller 87.

Artikel 118

Överenskommelse om ett protokoll för en icke-interventionsstudie avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts

1. Innan en studie utförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in ett utkast till protokoll till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begärt studien i enlighet med artikel 87. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in ett utkast till protokoll till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien utförs.

2. Inom 60 dagar från det att det utkast till protokoll som avses i punkt 1 har lämnats in ska medlemsstatens behöriga myndighet eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt, utfärda

a) ett meddelande om godkännande av utkastet till protokoll,

b) ett meddelande om invändning, som utförligt anger skälen för invändningen, när

   i) den anser att användningen av ett läkemedel främjas av att studien utförs,

   ii) den anser att utformningen av studien inte motsvarar dess syfte, eller

c) ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av tillämpningsområdet för förordning (EU) nr 536/2014.

3. Studien får inledas endast när den har godkänts skriftligen av medlemsstatens behöriga myndighet eller av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt.

När ett meddelande om godkännande av utkastet till protokoll som avses i punkt 2 a har utfärdats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska utföras och får därefter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet.

Artikel 119

Uppdatering av ett protokoll för en icke-interventionsstudie avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts

När en studie har inletts ska alla större ändringar av protokollet lämnas in, innan de genomförs, till medlemsstatens behöriga myndighet eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt. Medlemsstatens behöriga myndighet eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt, ska bedöma ändringarna och underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om sitt godkännande eller sin invändning. I tillämpliga fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning underrätta de medlemsstater där studien utförs.

Artikel 120

Slutrapport om en icke-interventionsstudie avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts

1. När studien har slutförts ska en slutrapport om studien lämnas in till medlemsstatens behöriga myndighet eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats, om inte ett skriftligt undantag har beviljats av medlemsstatens behöriga myndighet eller av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utvärdera om studieresultaten påverkar godkännandet för försäljning och ska vid behov lämna in en ansökan till medlemsstaternas behöriga myndigheter om ändring av godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på elektronisk väg lämna in en sammanfattning av studieresultaten, tillsammans med slutrapporten om studien, till medlemsstatens behöriga myndighet eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Artikel 121

Rekommendationer till följd av inlämningen av en slutrapport om icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att läkemedlet godkänts

1. På grundval av studieresultaten och efter samråd med innehavaren av godkännandet för försäljning får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel utfärda rekommendationer om godkännandet för försäljning, med angivande av de bakomliggande skälen. I rekommendationerna ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges.

2. När det utfärdas rekommendationer om att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva ett nationellt godkännande för försäljning ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen komma överens om en ståndpunkt i frågan, med beaktande av den rekommendation som avses i punkt 1, inklusive en tidsplan för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten.

Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om de åtgärder som ska vidtas, ska ordföranden dokumentera överenskommelsen och översända den till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidsplan för genomförandet som fastställts i överenskommelsen.

Om man kommer överens om en ändring ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en lämplig ansökan om en ändring till medlemsstatens behöriga myndigheter, inklusive en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom den fastställda tidsplanen för genomförandet.

Överenskommelsen ska offentliggöras på den europeiska webbportal för läkemedel som upprättats i enlighet med artikel 104 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

3. Om det inte kan uppnås en enhällig överenskommelse, ska den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen vidarebefordras till kommissionen, som ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 42.

4. När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av medlemsstaterna skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en utförlig förklaring av de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

Avsnitt 8

Genomförande, vägledning och rapportering

Artikel 122

Genomförandeåtgärder i samband med farmakovigilans

1. För att harmonisera genomförandet av den farmakovigilans som fastställs i detta direktiv ska kommissionen anta genomförandeåtgärder inom följande områden för vilka farmakovigilans föreskrivs i bilaga I, artiklarna 96, 99, 100, 105–107, 113, 118 och 120:

a) Innehåll i och regler om underhåll av den masterfil för systemet för farmakovigilans som innehavaren av godkännandet för försäljning har.

b) Minimikrav för kvalitetssystemet för genomförandet av farmakovigilans som utförs av medlemsstaternas behöriga myndigheter och av innehavaren av godkännandet för försäljning.

c) Regler om användning av internationellt vedertagen terminologi, format och standarder vid genomförandet av farmakovigilans.

d) Minimikrav för övervakningen av uppgifter i Eudravigilance-databasen för att fastställa om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats.

e) Format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar från medlemsstater och innehavaren av godkännandet för försäljning.

f) Format och innehåll för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner.

g) Format för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudierna efter det att läkemedlet godkänts.

2. Dessa åtgärder ska utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbetet på området för farmakovigilans. Dessa åtgärder ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande som avses i artikel 214.2.

Artikel 123

Vägledning för att underlätta genomförandet av farmakovigilans

Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med medlemsstaternas behöriga myndigheter och andra berörda parter***, inbegripet de som avses i artikel 162 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004],*** utarbeta följande: **[Ändr. 234]**

a) Vägledning till god praxis vad gäller farmakovigilans för både behöriga myndigheter och innehavare av godkännande för försäljning.

aa) Vägledning för nationella behöriga myndigheter om effektiv inkludering av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i insamlingen av data och kommunikationen av riskerna med läkemedel inom ramen för farmakovigilans. **[Ändr. 235]**

b) Vetenskaplig vägledning till effektstudier efter det att läkemedlet godkänts.

Artikel 124

Rapportering om farmakovigilansuppgifter

Kommissionen ska offentliggöra en rapport om medlemsstaternas och läkemedelsmyndighetens genomförande av farmakovigilansuppgifterna vart tredje år. Den första rapporten ska offentliggöras senast den [tre år efter tillämpningsdatumet för [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]].

Kapitel X

~~Homeopatika~~***Homeopatiska produkter*** och traditionella växtbaserade läkemedel **[Ändr. 236]**

Avsnitt 1

Särskilda bestämmelser avseende homeopatika

Artikel 125

Registrering eller godkännande av ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 237]**

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som tillverkas och släpps ut på marknaden i unionen är registrerade i enlighet med artiklarna 126 och 127 eller godkända i enlighet med artikel 133.1, såvida inte sådana ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** omfattas av en registrering eller ett godkännande som beviljats i enlighet med nationell lagstiftning till och med den 31 december 1993. När det gäller registrering ska kapitel III avsnitten 3 och 4 samt artikel 38.1, 38.2 och 38.3 tillämpas. **[Ändr. 238]**

2. Medlemsstaterna ska fastställa ett förenklat registreringsförfarande som avses i artikel 126 för ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter***. **[Ändr. 239]**

Artikel 126

Förenklat registreringsförfarande för ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 240]**

1. Ett förenklat registreringsförfarande får tillämpas på ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som uppfyller samtliga följande villkor: **[Ändr. 241]**

a) De administreras oralt eller appliceras utvärtes.

b) Det anges ingen specifik terapeutisk indikation i märkningen av ~~läkemedlet~~***den homeopatiska produkten*** eller i någon åtföljande information. **[Ändr. 242]**

c) Graden av utspädning är tillräcklig för att garantera att ~~läkemedlet är säkert~~***den homeopatiska produkten är säker***. **[Ändr. 243]**

Vid tillämpning av led c får ~~läkemedlet~~***den homeopatiska produkten*** inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen eller mer än en hundradel av den lägsta dos som används allopatiskt med avseende på aktiva substanser vars förekomst i ~~ett allopatiskt läkemedel~~***en allopatisk produkt*** medför att det krävs ett läkarrecept. **[Ändr. 244]**

Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att ändra första stycket c i syfte att ta hänsyn till den vetenskapliga utvecklingen.

Vid tidpunkten för registrering ska medlemsstaterna bestämma vilken receptstatus som ska gälla för utlämnandet av ~~homeopatikumet~~***den homeopatiska produkten***. **[Ändr. 245]**

2. De kriterier och förfaranderegler som fastställts i artiklarna 1.10 c och 30, kapitel III avsnitt 6 samt artiklarna 191, 195 och 204 ska tillämpas på motsvarande sätt på det förenklade registreringsförfarandet för ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter***, med undantag för bevis på terapeutisk effekt. **[Ändr. 246]**

Artikel 127

Krav för ansökan om förenklad registrering

En ansökan om förenklad registrering får omfatta en serie ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som härrör från samma homeopatiska stam eller stammar. Följande ska ingå i ansökan särskilt för att påvisa den farmaceutiska kvaliteten och att ~~den~~***de*** berörda ~~homeopatikan~~***homeopatiska produkterna*** uppvisar homogenitet mellan satserna: **[Ändr. 247]**

a) Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stammen eller stammarna, tillsammans med en uppgift om olika administreringsvägar, läkemedelsformer och spädningsgrad som ska registreras.

b) Dokumentation som beskriver hur den homeopatiska stammen eller stammarna framställs och kontrolleras och som motiverar deras homeopatiska användning med stöd av en adekvat bibliografi.

c) Tillverknings- och kontrolljournal för varje läkemedelsform och en beskrivning av metoden för spädning och potensering.

d) Tillverkningstillstånd för ~~det~~***den*** berörda ~~homeopatikumet~~***homeopatiska produkten***. **[Ändr. 248]**

e) Kopior av eventuella registreringar eller godkännanden som utfärdats för samma ~~homeopatikum~~***homeopatiska produkt*** i andra medlemsstater. **[Ändr. 249]**

f) En eller flera modeller av den yttre förpackningen och ~~läkemedelsbehållaren~~***innerförpackningen*** för de ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som ska registreras. **[Ändr. 250]**

g) Uppgifter om ~~homeopatikumets~~***den homeopatiska produktens*** stabilitet. **[Ändr. 251]**

Artikel 128

Tillämpning av det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande på ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 252]**

1. Artiklarna 38.4, 38.6, 39–42 och 95 ska inte tillämpas på de ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som avses i artikel 126. **[Ändr. 253]**

2. Kapitel III avsnitten 3–5 ska inte tillämpas på de ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som avses i artikel 133.2. **[Ändr. 254]**

Artikel 129

Märkning av ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 255]**

~~Homeopatika~~***Homeopatiska produkter***, med undantag för de som avses i artikel 126.1, ska märkas i enlighet med bestämmelserna i kapitel VI och identifieras genom en tydlig och läsbar uppgift på etiketterna om deras homeopatiska karaktär. **[Ändr. 256]**

Artikel 130

Särskilda krav för märkning av vissa ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 257]**

1. Märkningen och, i förekommande fall, bipacksedeln för sådana ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som avses i artikel 126.1 ska, utöver den tydliga uppgiften "~~homeopatikum~~***homeopatisk produkt***", innehålla följande uppgifter och ingen information därutöver: **[Ändr. 258]**

a) Det vetenskapliga namnet på stammen eller stammarna åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används i enlighet med artikel 4.62.

b) Namn och adress för innehavaren av registreringen och, i förekommande fall, tillverkaren.

c) Administreringsmetod och vid behov administreringsväg.

d) Läkemedelsform.

e) Utgångsdatum i klartext (månad, år).

f) Innehållet i produktpresentationen.

g) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.

h) En särskild varningstext, om en sådan krävs för läkemedlet.

i) Tillverkarens satsnummer.

j) Registreringsnummer.

k) Texten ”~~homeopatikum~~***homeopatisk produkt*** utan godkända terapeutiska indikationer”. **[Ändr. 259]**

l) En varningstext som uppmanar användaren att rådfråga läkare om symtomen kvarstår.

När det gäller första stycket a får de vetenskapliga namnen på stammarna i märkningen kompletteras med ett fantasinamn, om ~~homeopatikumet~~***den homeopatiska produkten*** består av två eller fler stammar. **[Ändr. 260]**

2. Utan hinder av punkt 1 får medlemsstater kräva att vissa typer av märkning används för att visa

a) priset på ~~homeopatikumet~~***den homeopatiska produkten***, **[Ändr. 261]**

b) villkoren för ersättning genom socialförsäkringsorgan.

Artikel 131

Marknadsföring av ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 262]**

1. Kapitel XIII ska tillämpas på ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter***. **[Ändr. 263]**

2. Genom undantag från punkt 1 ska artikel 176.1 inte tillämpas på de ~~läkemedel~~***homeopatiska produkter*** som avses i artikel 126.1. **[Ändr. 264]**

Endast den information som anges i artikel 130.1 får dock användas i marknadsföringen av sådana ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter***. **[Ändr. 265]**

Artikel 132

Utbyte av information om ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 266]**

Medlemsstaterna ska meddela varandra alla den information som är nödvändig för att garantera kvaliteten och säkerheten hos ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** som tillverkas och saluförs inom unionen, och i synnerhet den information som avses i artiklarna 202 och 203. **[Ändr. 267]**

Artikel 133

Andra krav för ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** **[Ändr. 268]**

1. Andra ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** än de som avses i artikel 126.1 ska beviljas ett godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 6 och 9–14 och märkas i enlighet med kapitel VI. **[Ändr. 269]**

2. En medlemsstat får inom sitt territorium införa eller behålla särskilda regler för prekliniska tester och kliniska studier av andra ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter*** än de som avses i artikel 126.1 i enlighet med de principer och särdrag som utmärker homeopatin i den medlemsstaten. **[Ändr. 270]**

I så fall ska den berörda medlemsstaten underrätta kommissionen om de särskilda regler som gäller.

3. Kapitel IX ska tillämpas på ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter***, med undantag för dem som avses i artikel 126.1. Kapitel XI, kapitel XII avsnitt 1 och kapitel XIV ska tillämpas på ~~homeopatika~~***homeopatiska produkter***. **[Ändr. 271]**

Avsnitt 2

Särskilda bestämmelser avseende traditionella växtbaserade läkemedel

Artikel 134

Förenklat registreringsförfarande för traditionella växtbaserade läkemedel

1. Ett förenklat registreringsförfarande (registrering som traditionellt använt läkemedel) får tillämpas på växtbaserade läkemedel som uppfyller samtliga följande villkor:

a) De har terapeutiska indikationer som endast är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares överinseende i fråga om diagnos eller förskrivning eller övervakning av behandlingen.

b) De får endast administreras vid en viss styrka och dosering.

c) De är preparat avsedda för peroralt intag, utvärtes bruk eller inhalation.

d) Den perioden av traditionell användning som fastställs i artikel 136.1 c har förflutit.

e) De uppgifter om traditionell användning av det växtbaserade läkemedlet som avses i artikel 136.1 c är tillräckliga.

De uppgifter om användningen av ett läkemedel som avses i första stycket e ska anses vara tillräckliga om det är styrkt att det växtbaserade läkemedlet inte är skadligt under de angivna användningsvillkoren, och det växtbaserade läkemedlets farmakologiska verkningar eller effekt förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 4.1.64 ska förekomsten i det växtbaserade läkemedlet av vitaminer eller mineraler vars säkerhet är väldokumenterad inte förhindra registrering av det växtbaserade läkemedlet i enlighet med punkt 1, förutsatt att vitaminernas och mineralernas verkningar understöder de växtbaserade aktiva substanserna vad gäller den eller de angivna terapeutiska indikationerna.

3. I de fall då de behöriga myndigheterna bedömer att ett växtbaserat läkemedel som uppfyller villkoren i punkt 1 (traditionellt växtbaserat läkemedel) uppfyller kriterierna för ett nationellt godkännande för försäljning i enlighet med artikel 5 eller för en förenklad registrering i enlighet med artikel 126, ska dock bestämmelserna i detta avsnitt inte tillämpas.

Artikel 135

Inlämning av dokumentation för ett traditionellt växtbaserat läkemedel

1. Sökanden och innehavaren av registreringen som traditionellt använt läkemedel ska vara etablerade i unionen.

2. För att få en registrering som traditionellt använt läkemedel ska sökanden lämna in en ansökan till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

Artikel 136

Krav för ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel

1. En ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel ska åtföljas av följande:

a) Följande uppgifter och handlingar:

   i) De som avses i punkterna 1, 2, 3, 5–9, 16 och 17 i bilaga I.

   ii) Resultaten av de farmaceutiska tester som avses i bilaga I.

   iii) Produktresumén utan de kliniska uppgifter som anges i bilaga V.

   iv) När det gäller sådana kombinationer som avses i artikel 4.1 led 64 eller i artikel 134.2, den information som avses i artikel 134.1 första stycket e avseende kombinationen som sådan. Om de enskilda aktiva substanserna inte är tillräckligt kända ska uppgifterna även avse de enskilda aktiva substanserna.

b) Varje nationellt godkännande för försäljning eller registrering som sökanden fått i en annan medlemsstat eller i ett tredjeland för att släppa ut det växtbaserade läkemedlet på marknaden, och uppgifter om eventuella beslut om att avslå en ansökan om nationellt godkännande för försäljning eller registrering som fattats i unionen eller i ett tredjeland, samt skälen för alla sådana beslut.

c) Litteraturuppgifter eller expertutlåtanden som styrker att det berörda växtbaserade läkemedlet, eller ett motsvarande läkemedel, har haft medicinsk användning under minst 30 år före det att ansökan lämnas in, varav minst 15 år inom unionen.

d) En litteraturgenomgång av uppgifter om säkerhet och en expertrapport, och, om medlemsstatens behöriga myndighet efter ytterligare begäran kräver detta, de uppgifter som behövs för att bedöma säkerheten hos det växtbaserade läkemedlet.

Vid tillämpning av första stycket c ska arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel, på begäran av den medlemsstat där ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel har lämnats in, utarbeta ett yttrande om tillförlitligheten hos de belägg för långvarig användning, som avses i första stycket c, av det växtbaserade läkemedlet eller av det motsvarande växtbaserade läkemedlet. Medlemsstaten ska lämna in relevant dokumentation till stöd för hänskjutandet.

Vid tillämpning av första stycket d ska de uppgifter som avses i första stycket a iv också gälla de enskilda aktiva substanserna, om de enskilda aktiva substanserna inte är tillräckligt kända.

Bilaga II ska tillämpas på motsvarande sätt på de uppgifter och handlingar som anges i första stycket a.

2. Det krav på att styrka medicinsk användning under minst 30 år som avses i punkt 1 första stycket c ska anses vara uppfyllt även om det växtbaserade läkemedlet sålts utan ett särskilt godkännande för försäljning. Kravet anses även vara uppfyllt om antalet, eller mängden av, innehållsämnen i det växtbaserade läkemedlet har minskats under den perioden.

3. Om det växtbaserade läkemedlet har använts i unionen i mindre än 15 år men i övrigt är berättigat till registrering som traditionellt använt läkemedel i enlighet med punkt 1, ska den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel har lämnats in hänskjuta ansökan för det traditionella växtbaserade läkemedlet till arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel och lämna in relevanta handlingar till stöd för hänskjutandet.

Vad gäller kriterier för registrering som traditionellt använt läkemedel ska arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel beakta om några andra av kriterierna i artikel 134 än perioden med traditionell användning är uppfyllda. Om arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel anser att det är möjligt ska den upprätta en unionsmonografi över växtbaserade läkemedel som avses i artikel 141.3, som ska beaktas av medlemsstatens behöriga myndigheten när den fattar sitt slutliga beslut om ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel.

Artikel 137

Tillämpning av ömsesidigt erkännande på traditionella växtbaserade läkemedel

1. Kapitel III avsnitten 3–5 ska tillämpas på motsvarande sätt på de registreringar som traditionellt använt läkemedel som beviljats i enlighet med artikel 134 under förutsättning att

a) en unionsmonografi över det växtbaserade läkemedlet har upprättats i enlighet med artikel 141.3, eller

b) det traditionella växtbaserade läkemedlet består av växtbaserade material, växtbaserade beredningar eller kombinationer av dessa som finns upptagna i den förteckning som avses i artikel 139.

2. För traditionella växtbaserade läkemedel som inte omfattas av punkt 1 ska den behöriga myndigheten i varje medlemsstat vid utvärdering av en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel ta vederbörlig hänsyn till registreringar som beviljats av den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat i enlighet med detta avsnitt.

Artikel 138

Avslag på registrering som traditionellt växtbaserat läkemedel

1. Registrering som traditionellt använt läkemedel ska avslås om ansökan inte uppfyller bestämmelserna i artikel 134, 135 eller 136 eller om minst ett av följande villkor är uppfyllt:

a) Den kvalitativa eller kvantitativa sammansättningen överensstämmer inte med den uppgivna.

b) De terapeutiska indikationerna uppfyller inte villkoren i artikel 134.

c) Det traditionella växtbaserade läkemedlet kan vara skadligt vid normal användning.

d) Uppgifterna om den traditionella användningen är otillräckliga, särskilt om läkemedlets farmakologiska verkningar eller effekt inte förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

e) Den farmaceutiska kvaliteten har inte påvisats på ett tillfredsställande sätt.

2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska underrätta sökanden, kommissionen och varje behörig myndighet i en medlemsstat som begär detta om alla beslut som de fattar om avslag på registrering som traditionellt använt läkemedel samt skälen för avslaget.

Artikel 139

Förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa

1. Kommissionen ska anta genomförandeakter för att upprätta en förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa med avseende på deras användning i traditionella växtbaserade läkemedel, med beaktande av det utkast till förteckning som utarbetats av arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2. Förteckningen ska för varje växtbaserat material innehålla uppgifter om terapeutisk indikation, angiven styrka och dosering, administrationsväg och annan information som är nödvändig för en säker användning av det växtbaserade materialet som ett traditionellt växtbaserat läkemedel.

2. Om en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel avser ett växtbaserat material, en växtbaserad beredning eller en kombination av dessa som finns med i den förteckning som avses i punkt 1 behöver de uppgifter som anges i artikel 136.1 b, c och d inte lämnas och artikel 138.1 c och d ska inte tillämpas.

3. Om ett växtbaserat material, en växtbaserad beredning eller en kombination av dessa inte längre finns med i den förteckning som avses i punkt 1 ska registreringar av växtbaserade läkemedel innehållande detta material enligt punkt 2 återkallas, om inte de uppgifter och handlingar som avses i artikel 136.1 lämnas in inom tre månader.

Artikel 140

Andra krav för traditionella växtbaserade läkemedel

1. Artiklarna 1.5 a och b, 1.10 c, 6–8, 29, 30, 44, 46, 90, 155, 188.1, 188.11, 191, 195, 196, 198, 199.2, 202, 203 och 204 och kapitlen IX och XI i det här direktivet samt kommissionens direktiv 2003/94/EG ([51]) ska i tillämpliga delar gälla för de registreringar som traditionellt använt läkemedel som beviljats enligt detta avsnitt.

2. Förutom kraven i artiklarna 63–66 och 70–79 samt bilaga IV ska all märkning och alla bipacksedlar för ett traditionellt växtbaserat läkemedel innehålla uppgift om att

a) produkten är ett traditionellt växtbaserat läkemedel för användning vid en viss eller vissa terapeutiska indikationer som grundar sig uteslutande på långvarig användning, och

([51]) Kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk (EUT L 262, 14.10.2003, s. 22).

b) användaren bör rådgöra med läkare eller legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal om symtomen kvarstår under användningen av det traditionella växtbaserade läkemedlet eller om biverkningar ~~som inte nämns på bipacksedeln~~ uppträder~~.~~***, och*** **[Ändr. 272]**

ba) användaren bör rådgöra med läkare eller legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal för information om eventuella kontraindikationer eller läkemedelsinteraktioner. **[Ändr. 273]**

En medlemsstat får kräva att även den ifrågavarande traditionens art ska anges i märkningen och på bipacksedeln.

3. Förutom kraven i kapitel XIII ska all marknadsföring av ett traditionellt växtbaserat läkemedel som är registrerat enligt detta avsnitt innehålla följande uppgift: Traditionellt växtbaserat läkemedel för användning vid en viss eller vissa terapeutiska indikationer som uteslutande grundar sig på långvarig användning. ***Rådgör med hälso- och sjukvårdspersonal för att få mer information.*** **[Ändr. 274]**

Artikel 141

Arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel

1. En arbetsgrupp för växtbaserade läkemedel inrättas i enlighet med artikel 142 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. Arbetsgruppen ska ingå i läkemedelsmyndigheten och ska ha följande behörighet:

a) När det gäller registrering som traditionellt använt läkemedel, att

   i) utföra de uppgifter som följer av artikel 136.1 och 136.3,

   ii) utföra de uppgifter som följer av artikel 137,

   iii) utarbeta ett utkast till förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa i enlighet med artikel 139.1,

   iv) upprätta unionsmonografier över traditionella växtbaserade läkemedel i enlighet med punkt 3.

b) När det gäller godkännande för försäljning av växtbaserade läkemedel, att upprätta unionsmonografier över växtbaserade läkemedel i enlighet med punkt 3.

c) När det gäller hänskjutanden till läkemedelsmyndigheten enligt kapitel III avsnitt 5 eller artikel 95, i fråga om traditionella växtbaserade läkemedel enligt artikel 134, att utföra de uppgifter som anges i artikel 41.

d) Om en fråga som rör andra läkemedel innehållande växtbaserade material än traditionellt använda läkemedel hänskjuts till läkemedelsmyndigheten enligt kapitel III avsnitt 5 eller artikel 95, att i förekommande fall avge ett yttrande om det växtbaserade materialet.

Lämplig samordning med kommittén för humanläkemedel ska säkerställas genom ett förfarande som ska fastställas av läkemedelsmyndighetens verkställande direktör i enlighet med artikel 145.10 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004].

2. Varje medlemsstat ska utse en ledamot och en suppleant i arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel för en mandatperiod på tre år, som får förnyas.

Suppleanterna ska företräda frånvarande ledamöter och rösta i deras ställe. Ledamöterna och suppleanterna ska väljas med hänsyn till sin medverkan i och erfarenhet av utvärdering av växtbaserade läkemedel, och de ska företräda medlemsstaternas behöriga myndigheter.

Ledamöterna i arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel får biträdas av experter med kompetens inom specifika vetenskapliga eller tekniska områden.

3. Arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel ska upprätta unionsmonografier över växtbaserade läkemedel med beaktande av en ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 13 liksom över traditionella växtbaserade läkemedel.

När unionsmonografier över växtbaserade läkemedel har upprättats ska de beaktas av medlemsstaternas behöriga myndigheter vid granskningen av en ansökan. Om ingen sådan unionsmonografi ännu har upprättats får det göras hänvisningar till andra lämpliga monografier, publikationer eller uppgifter.

Vid upprättandet av nya unionsmonografier över växtbaserade läkemedel ska innehavaren av registreringen som traditionellt använt läkemedel överväga om det finns behov av att ändra registreringsdokumentationen i enlighet med detta. Innehavaren av registreringen som traditionellt använt läkemedel ska anmäla alla sådana ändringar till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

Monografierna över växtbaserade läkemedel ska offentliggöras.

4. Bestämmelserna i artikel 146.3–146.5 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] som är tillämpliga på arbetsgruppen ska tillämpas på motsvarande sätt på arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel.

5. Arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel ska själv utarbeta sin arbetsordning.

Kapitel XI

Tillverkning och import

Avsnitt 1

Tillverkning och import av läkemedel

Artikel 142

Tillverkningstillstånd

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att läkemedelstillverkning inom deras territorier sker endast med tillstånd (tillverkningstillstånd). Sådant tillverkningstillstånd ska krävas även i de fall där de tillverkade läkemedlen är avsedda för export.

2. Det tillverkningstillstånd som avses i punkt 1 ska krävas för både fullständig tillverkning och deltillverkning och för de olika processer som utförs i fråga om uppdelning, förpackning eller utformning.

3. Genom undantag från punkt 2 ska tillverkningstillstånd inte krävas för följande:

a) Beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller utformning när dessa processer utförs uteslutande i samband med tillhandahållande i detaljistledet ***och på sjukhus,*** genom apotekare på apotek eller genom personer som enligt medlemsstaternas lagstiftning är behöriga att utföra detta, ***eller*** **[Ändr. 275]**

b) decentraliserade anläggningar där tillverknings- eller testningsled utförs under ansvar av den sakkunniga person vid en central anläggning som avses i artikel 151.3.

4. Ett tillverkningstillstånd ska också krävas för import av läkemedel från tredjeländer till en medlemsstat.

Detta kapitel och artiklarna 195.5 och 198 ska tillämpas på import av läkemedel från tredjeländer.

5. Medlemsstaterna ska föra in informationen om det tillverkningstillstånd som avses i punkt 1 i den unionsdatabas som avses i artikel 188.15.

Artikel 143

Krav för ett tillverkningstillstånd

1. För att få tillverkningstillståndet ska sökanden lämna in en ansökan på elektronisk väg till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

Ansökan ska innehålla följande:

a) Uppgift om de läkemedel och läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras, de tillverkningsmoment som ska utföras samt platsen där verksamheten kommer att äga rum.

b) Bevis på att sökandena, för tillverkning eller import av ovanstående, förfogar över ändamålsenliga och tillräckliga lokaler, teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de rättsliga krav i fråga om tillverkning, kontroll och förvaring av läkemedel som den berörda medlemsstaten fastställt i enlighet med artikel 8.

c) Bevis på att sökandena har tillgång till minst en sakkunnig person i den mening som avses i artikel 151.

d) En förklaring om huruvida anläggningen är den centrala anläggning som ansvarar för tillsynen över decentraliserade anläggningar.

2. I sin ansökan ska sökanden på elektronisk väg lämna uppgifter som styrker att denne uppfyller kraven enligt ovan.

Artikel 144

Beviljande av ett tillverkningstillstånd

1. De officiella företrädarna för den berörda medlemsstatens behöriga myndighet ska utföra en inspektion för att säkerställa att uppgifterna i ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 143 är korrekta.

Om det i enlighet med första stycket bekräftas att uppgifterna är korrekta ska medlemsstatens behöriga myndighet senast 90 dagar efter mottagandet av den ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 143 bevilja eller avslå ett tillverkningstillstånd.

2. För att säkerställa att de uppgifter som avses i artikel 143 lämnas in i vederbörlig ordning får medlemsstatens behöriga myndighet bevilja ett tillverkningstillstånd på vissa villkor.

För centrala anläggningar ska ett tillverkningstillstånd för varje decentraliserad anläggning innehålla en skriftlig bekräftelse av att tillverkaren av läkemedlet har kontrollerat att den decentraliserade anläggningen följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 160 genom att utföra regelbundna granskningar i enlighet med artikel 147.1 första stycket f.

3. Tillverkningstillståndet ska endast gälla de läkemedel, läkemedelsformer, tillverkningsmoment och lokaler som anges i ansökan samt lokalerna vid motsvarande centrala anläggning om decentraliserad tillverknings- och testningsverksamhet utförs vid decentraliserade anläggningar som är registrerade i enlighet med artikel 148.

Artikel 145

Ändringar i ett tillverkningstillstånd

Om innehavaren av ett tillverkningstillstånd begär en ändring av någon av de uppgifter som avses i artikel 143.1 andra stycket ska medlemsstatens behöriga myndighet ändra tillverkningstillståndet senast 30 dagar efter begäran. Undantagsvis får denna tid förlängas till 90 dagar.

Artikel 146

Begäran om ytterligare information

Medlemsstatens behöriga myndighet får begära att sökanden lämnar in ytterligare information vad gäller de uppgifter som lämnas in i enlighet med artikel 143.1 och om den sakkunniga person som avses i artikel 151; i så fall ska tidsfristerna i artikel 144.1 andra stycket och artikel 145 upphöra att löpa tills den ytterligare informationen har lämnats in.

Artikel 147

Skyldigheter för innehavaren av tillverkningstillståndet

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavare av tillverkningstillstånd

a) har tillgång till personal som uppfyller de rättsliga kraven i medlemsstaten i fråga om både tillverkning och kontroll,

b) endast hanterar de läkemedel som har beviljats ett godkännande för försäljning i enlighet med den lagstiftning som gäller i medlemsstaterna,

c) lämnar besked i förväg till medlemsstatens behöriga myndighet om de ändringar som de kan önska göra i fråga om de uppgifter som lämnats in i enlighet med artikel 143,

d) medger att officiella företrädare för medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till innehavarens lokaler och, om tillverknings- eller testningsverksamhet med anknytning till en central anläggning utförs vid decentraliserade anläggningar, till lokalerna för de centrala eller decentraliserade anläggningarna,

e) möjliggör för de sakkunniga personer som avses i artikel 151 att fullgöra sina åligganden, i förekommande fall även vid decentraliserade anläggningar, t.ex. genom att ställa alla nödvändiga resurser till dennes förfogande,

f) alltid och vid alla relevanta anläggningar följer principerna för god tillverkningssed för läkemedel,

g) endast använder aktiva substanser som tillverkats i enlighet med god tillverkningssed för aktiva substanser och distribuerats i enlighet med god distributionssed för aktiva substanser,

h) omedelbart underrättar medlemsstatens behöriga myndighet och innehavaren av godkännandet för försäljning om de får information om att läkemedel som omfattas av deras tillverkningstillstånd är, eller misstänks vara, förfalskade, oberoende av hur dessa läkemedel har distribuerats,

i) kontrollerar att de tillverkare, importörer eller distributörer från vilka de erhåller de aktiva substanserna är registrerade hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade, och

j) kontrollerar de aktiva substansernas och hjälpämnenas äkthet och kvalitet,

ja) använder ett lämpligt system för rening av avloppsvatten, **[Ändr. 276]**

jb) följer relevanta riskreducerande åtgärder som har identifierats i enlighet med artikel 22. **[Ändr. 277]**

Vad gäller första stycket c ska medlemsstatens behöriga myndighet under alla omständigheter omedelbart underrättas om den sakkunniga person som avses i artiklarna 143.1 c och 151 oväntat ersätts med någon annan.

Vid tillämpning av leden f och g ska innehavarna av tillverkningstillstånd kontrollera att tillverkaren respektive distributörerna av de aktiva substanserna följer god tillverkningssed och god distributionssed genom att genomföra granskningar vid tillverknings- och distributionsanläggningar för tillverkare och distributörer av aktiva substanser. Innehavarna av tillverkningstillstånd ska kontrollera denna efterlevnad, antingen själva eller genom en enhet som agerar på deras vägnar enligt ett avtal.

2. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska säkerställa att hjälpämnena är lämpliga för användning i läkemedel genom att fastställa vad som är passande god tillverkningssed på grundval av en formaliserad riskbedömning.

3. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska säkerställa att den passande goda tillverkningsseden som fastställts i enlighet med punkt 2 tillämpas. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska dokumentera de åtgärder som vidtas i enlighet med punkterna 1 och 2.

Artikel 148

Registrering och förteckning av decentraliserade anläggningar

1. Innehavaren av tillverkningstillståndet vid den centrala anläggningen ska registrera alla sina decentraliserade anläggningar i enlighet med bestämmelserna i denna artikel.

2. Innehavaren av tillverkningstillståndet vid den centrala anläggningen ska begära att den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är etablerad registrerar den decentraliserade anläggningen.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning får inleda verksamheten vid den decentraliserade anläggningen med anknytning till den centrala anläggningen först när den decentraliserade anläggningen har registrerats i den unionsdatabas som avses i artikel 188.15 och registreringen i databasen har länkats till godkännandet för motsvarande centrala anläggning av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är belägen.

4. Den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är etablerad är, i enlighet med artikel 188, ansvarig för tillsynen över den tillverknings- och testningsverksamhet som utförs vid den decentraliserade anläggningen.

5. Vid tillämpning av punkt 2 ska innehavaren av tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen lämna in en registreringsblankett som ska innehålla minst följande information:

a) Den decentraliserade anläggningens namn eller firma och stadigvarande adress samt bevis på etablering i unionen.

b) De läkemedel som omfattas av tillverknings- eller testningsleden vid den decentraliserade anläggningen, inklusive tillverknings- och testningsverksamhet som ska utföras för dessa läkemedel.

c) Uppgifter om den decentraliserade anläggningens lokaler och den tekniska utrustningen för den relevanta verksamheten.

d) Hänvisningen till tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen.

e) Den skriftliga bekräftelse som avses i artikel 144.2 andra stycket av att tillverkaren av läkemedlet har kontrollerat att den decentraliserade anläggningen följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 160 genom att utföra granskningar.

6. Den behöriga myndighet i medlemsstaten som är ansvarig för tillsynen över den decentraliserade anläggningen i enlighet med punkt 4 får besluta att utföra en sådan inspektion som avses i artikel 188.1 första stycket a. I sådana fall ska den behöriga myndigheten samarbeta med den behöriga myndighet i medlemsstaten som är ansvarig för tillsynen över den centrala anläggningen.

7. Efter registreringen av den decentraliserade anläggningen i enlighet med punkt 2 ska innehavaren av tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen förteckna den registrerade decentraliserade anläggningen i tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen.

8. Den behöriga myndighet i medlemsstaten som är ansvarig för tillsynen över den decentraliserade anläggningen i enlighet med punkt 4 ska samarbeta med de relevanta myndigheter som ansvarar för tillsynen över tillverknings- eller testningsverksamhet enligt andra unionsakter när det gäller följande:

a) De läkemedel som tillverkats vid en decentraliserad anläggning och som testas eller tillverkas med användning av råmaterial, de läkemedel som regleras enligt annan relevant unionslagstiftning eller de läkemedel som är avsedda att kombineras med medicintekniska produkter.

b) Om särskild tillverknings- eller testningsverksamhet tillämpas på läkemedel som innehåller, består av eller härrör från ett ämne av mänskligt ursprung för vilka särskild tillverknings- eller testningsverksamhet tillämpas vid en decentraliserad anläggning som också är godkänd enligt [SoHO-förordningen].

9. I tillämpliga fall ~~får~~***ska*** de behöriga myndigheter i medlemsstaten som är ansvariga för tillsynen över de centrala och decentraliserade anläggningarna samverka med den behöriga myndighet i medlemsstaten som är ansvarig för tillsynen över godkännandet för försäljning. **[Ändr. 278]**

Artikel 149

Villkor för säkerhetsdetaljerna

1. De säkerhetsdetaljer som avses i bilaga IV får inte avlägsnas eller övertäckas, varken helt eller delvis, om inte följande villkor är uppfyllda:

a) Innehavaren av tillverkningstillståndet kontrollerar läkemedlets äkthet och att det inte manipulerats innan dessa säkerhetsdetaljer helt eller delvis avlägsnas eller täcks över.

b) Innehavaren av tillverkningstillståndet uppfyller kraven i bilaga IV genom att byta ut dessa säkerhetsdetaljer mot säkerhetsdetaljer som är likvärdiga när det gäller möjligheten att kontrollera läkemedlets äkthet och identitet samt att ge bevis för manipulering av läkemedlet. Detta utbyte ska ske utan att öppna själva läkemedelsbehållaren.

Säkerhetsdetaljerna ska anses som likvärdiga om de

i) uppfyller de krav som fastställs i de delegerade akter som antas i enlighet med artikel 67.2, och

ii) är lika effektiva för att göra det möjligt att kontrollera läkemedels äkthet och identitet samt för att ge bevis för manipulering av läkemedel.

c) Utbytet av säkerhetsdetaljerna sker i enlighet med tillämplig god tillverkningssed för läkemedel

d) Utbytet av säkerhetsdetaljerna är föremål för tillsyn som utövas av medlemsstatens behöriga myndighet.

2. Innehavare av tillverkningstillstånd, inklusive de som utför den verksamhet som avses i punkt 1, ska betraktas som tillverkare och därför vara skadeståndsansvariga i de fall och på de villkor som fastställs i direktiv 85/374/EEG.

Artikel 150

Potentiellt förfalskade läkemedel

1. Genom undantag från artikel 1.2 och utan att det påverkar tillämpningen av kapitel XII avsnitt 1 ska medlemsstaterna vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra läkemedel som förs in i unionen, men som inte är avsedda att släppas ut på marknaden i unionen, från att omsättas om det finns tillräckliga skäl att misstänka att dessa läkemedel är förfalskade.

2. Medlemsstaterna ska anordna möten där patient- och konsumentorganisationer och, om så är nödvändigt, medlemsstaternas tillsynstjänstemän deltar, för att få ut information till allmänheten om de förebyggande insatser och efterlevnadsåtgärder som vidtas för att bekämpa förfalskning av läkemedel.

3. För att fastställa vilka de nödvändiga åtgärder som avses i punkt 1 är, ges kommissionen befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera punkt 1 genom att fastställa de kriterier som ska beaktas och de kontroller som ska genomföras vid bedömning av om läkemedel som förs in i unionen, men som inte är avsedda att släppas ut på marknaden, kan vara förfalskade.

Artikel 151

Tillgång till en sakkunnig person

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att innehavaren av tillverkningstillståndet stadigvarande och fortlöpande har tillgång till minst en sakkunnig person som är bosatt och verksam i unionen, i enlighet med villkoren i artikel 152, och som ansvarar för att fullgöra de åligganden som anges i artikel 153.

2. En innehavare av tillverkningstillstånd som är en fysisk person och uppfyller villkoren i bilaga III får åta sig det ansvar som avses i punkt 1.

3. Om tillverkningstillståndet beviljas en central anläggning som anges i ansökan i enlighet med artikel 144.3 ska den sakkunniga person som avses i punkt 1 också ansvara för att fullgöra de åligganden som anges i artikel 153.4 vad gäller de decentraliserade anläggningarna.

Artikel 152

Den sakkunniga personens kompetens

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att den sakkunniga person som avses i artikel 151 uppfyller de villkor avseende kompetens som anges i bilaga III.

2. Innehavaren av tillverkningstillståndet och den sakkunniga personen ska säkerställa att den praktiska erfarenhet som förvärvats är lämplig för de produkttyper som ska certifieras.

3. Medlemsstatens behöriga myndighet får fastställa lämpliga administrativa förfaranden för att verifiera att den sakkunniga person som avses i punkt 1 uppfyller de villkor som anges i bilaga III.

Artikel 153

Ansvarsområden för den sakkunniga personen

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att den sakkunniga person som avses i artikel 151, utan hänsyn till sin relation till innehavaren av tillverkningstillståndet, vad gäller de förfaranden som avses i artikel 154, bär ansvaret för

a) att varje tillverkningssats av läkemedel som framställts inom de berörda medlemsstaterna har tillverkats och kontrollerats i enlighet med i medlemsstaten gällande lagstiftning och i överensstämmelse med kraven för godkännandet för försäljning,

b) att varje tillverkningssats av läkemedel som importeras från tredjeländer – oavsett om tillverkningen har skett i unionen – i en medlemsstat har genomgått en fullständig kvalitativ analys, en kvantitativ analys av åtminstone alla de aktiva substanserna och alla andra tester eller kontroller som krävs för att säkerställa läkemedlens kvalitet i enlighet med kraven för godkännandet för försäljning.

Den sakkunniga person som avses i artikel 151 ska när det gäller läkemedel som är avsedda att släppas ut på unionsmarknaden, säkerställa att säkerhetsdetaljerna enligt bilaga IV har fästs på förpackningen.

De satser av läkemedel som genomgått den kontroll som avses i första stycket b i en medlemsstat ska undantas från dessa kontroller om de vid saluföringen i en annan medlemsstat åtföljs av kontrollrapporter som undertecknats av den sakkunniga personen.

2. I fråga om läkemedel som importeras från ett tredjeland får den sakkunniga personen, om unionen har träffat lämpliga överenskommelser med exportlandet för att säkerställa att tillverkaren tillämpar standarder för god tillverkningssed som minst är likvärdiga med dem som fastställts av unionen samt för att säkerställa att de kontroller som avses i punkt 1 första stycket b har utförts i exportlandet, befrias från sitt ansvar att utföra dessa kontroller.

3. I samtliga fall, och särskilt i fråga om läkemedel som släpps för försäljning, ska den sakkunniga personen intyga i ett register eller något annat motsvarande format som upprättats för detta ändamål, att varje tillverkningssats uppfyller bestämmelserna i denna artikel; registret eller det motsvarande formatet ska hållas aktuellt under den tid då verksamheten utförs och vara tillgängligt för de officiella företrädarna för medlemsstatens behöriga myndighet under den tid som fastställts i den berörda medlemsstatens bestämmelser och under alla omständigheter under minst fem år.

4. Vid tillämpning av artikel 151.3 ska den sakkunniga personen också

a) kontrollera att den tillverknings- eller testningsverksamhet som utförs vid de decentraliserade anläggningarna följer de principer för relevant god tillverkningssed som avses i artikel 160 och överensstämmer med godkännandet för försäljning,

b) lämna en skriftlig bekräftelse enligt artikel 144.2 andra stycket,

c) till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är etablerad anmäla de förändringar som ägt rum i fråga om den information som lämnats på registreringsblanketten i enlighet med artikel 148.5.

Varje förändring som kan påverka kvaliteten på, eller säkerheten när det gäller, de läkemedel som tillverkas eller testas vid den decentraliserade anläggningen ska omedelbart anmälas.

Kommissionen ges befogenhet att anta en delegerad akt i enlighet med artikel 215 för att komplettera första stycket c med närmare bestämmelser avseende den sakkunniga personens anmälan.

Artikel 154

Yrkesetiska regler

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att de åligganden som tillkommer de sakkunniga personer som avses i artikel 151 fullgörs, antingen genom lämpliga administrativa åtgärder eller genom att ställa upp yrkesetiska regler för dessa personer.

2. Medlemsstaterna får besluta om tillfällig avstängning av den sakkunniga person som avses i artikel 151 efter att ha inlett ett administrativt eller disciplinärt förfarande mot denne eftersom denne inte har fullgjort sina åligganden enligt artikel 153.

Artikel 155

Exportintyg för ett läkemedel

1. Medlemsstaterna ska på begäran av tillverkaren, exportören eller de behöriga myndigheterna i ett importerande tredjeland intyga att en läkemedelstillverkare innehar tillverkningstillstånd. När medlemsstaterna utfärdar sådana intyg ska de

a) följa de rådande administrativa överenskommelserna med Världshälsoorganisationen,

b) för läkemedel avsedda för export som redan är godkända inom det egna territoriet, tillhandahålla den produktresumé som godkänts i enlighet med artikel 43.

2. Om tillverkaren inte har något godkännande för försäljning ska denne tillhandahålla de behöriga myndigheter som ansvarar för att utfärda det intyg som avses i punkt 1 en förklaring till varför inget godkännande för försäljning finns.

Avsnitt 2

Tillverkning, import och distribution av aktiva substanser

Artikel 156

Tillverkning av aktiva substanser

I detta direktiv avses med tillverkning av aktiva substanser som används i tillverkningsprocessen för ett läkemedel både fullständig tillverkning och deltillverkning eller import av en aktiv substans, samt de olika processer som utförs av distributörer av aktiva substanser i fråga om uppdelning, förpackning eller utformning innan substansen används i ett läkemedel, inklusive ompackning eller ommärkning.

Artikel 157

Registrering av importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser

1. I unionen etablerade importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser ska registrera sin verksamhet hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade.

2. Registreringsblanketten, som ska lämnas in på elektronisk väg, ska innehålla minst följande information:

a) Namn eller firma samt stadigvarande adress.

b) De aktiva substanser som ska importeras, tillverkas eller distribueras.

c) Uppgifter om de lokaler och den tekniska utrustning som används i verksamheten.

3. De personer som avses i punkt 1 ska lämna in registreringsblanketten på elektronisk väg till medlemsstatens behöriga myndighet minst 60 dagar innan de avser att inleda verksamheten.

4. Medlemsstatens behöriga myndighet får, på grundval av en riskbedömning, besluta att utföra en inspektion. Om medlemsstatens behöriga myndighet inom 60 dagar från det att den mottagit registreringsblanketten meddelar sökanden att en inspektion kommer att utföras får verksamheten inte inledas innan medlemsstatens behöriga myndighet har meddelat sökanden att verksamheten får inledas. Om medlemsstatens behöriga myndighet inom 60 dagar från det att den mottagit registreringsblanketten inte har meddelat sökanden att en inspektion kommer att utföras får sökanden inleda verksamheten.

5. De personer som avses i punkt 1 ska årligen på elektronisk väg anmäla de förändringar som ägt rum i fråga om den information som lämnats på registreringsblanketten till medlemsstatens behöriga myndighet. Varje förändring som kan påverka kvaliteten på, eller säkerheten när det gäller, de aktiva substanser som tillverkas, importeras eller distribueras ska omedelbart anmälas.

6. Medlemsstatens behöriga myndighet ska föra in den information som lämnas i enlighet med punkt 2 i den unionsdatabas som avses i artikel 188.15.

Artikel 158

Villkor för import av aktiva substanser

1. Medlemsstaterna ska vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att tillverkning, import och distribution på deras territorium av aktiva substanser, inklusive aktiva substanser som är avsedda för export, följer de principer för god tillverkningssed och god distributionssed för aktiva substanser som fastställts i de delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 160.

2. Aktiva substanser får endast importeras om följande villkor är uppfyllda:

a) De aktiva substanserna har tillverkats i enlighet med de principer för god tillverkningssed som är minst likvärdiga med dem som fastställts av unionen i enlighet med artikel 160.

b) De aktiva substanserna åtföljs av en skriftlig bekräftelse som utfärdats av den behöriga myndigheten i det exporterande tredjelandet i vilken det anges att

   i) de principer för god tillverkningssed som tillämpas på den tillverkningsanläggning där den exporterade aktiva substansen tillverkas är minst likvärdiga med dem som fastställts av unionen i enlighet med artikel 160,

   ii) den berörda tillverkningsanläggningen är föremål för regelbundna, stränga kontroller med full insyn och för effektiva åtgärder för att säkra att god tillverkningssed efterlevs, inklusive återkommande och oanmälda inspektioner, för att säkerställa ett skydd för folkhälsan som är minst likvärdigt med det i unionen, och

   iii) information om eventuell bristande efterlevnad som konstaterats förmedlas till unionen av det exporterande tredjelandet utan onödigt dröjsmål.

3. Villkoren i punkt 2 b ska inte gälla om det exporterande landet är upptaget i den förteckning som avses i artikel 159.2.

4. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat får göra undantag från villkoren i punkt 2 b för en period som inte överskrider giltigheten för det intyg om god tillverkningssed som utfärdats i enlighet med artikel 188.13 om en anläggning som tillverkar en aktiv substans för export har inspekterats av den behöriga myndigheten i en medlemsstat och konstaterats följa de principer för god tillverkningssed som fastställts i enlighet med artikel 160.

Artikel 159

Aktiva substanser som importeras från tredjeländer

1. Kommissionen ska på begäran av ett tredjeland bedöma huruvida det landets regelverk som är tillämpligt på aktiva substanser som exporteras till unionen samt kontroll- och tillsynsverksamhet säkerställer en skyddsnivå för folkhälsan som är likvärdig med unionens.

Bedömningen ska ske i form av en översyn av relevanta handlingar som lämnas in på elektronisk väg och den bedömningen ska, såvida det inte finns överenskommelser i enlighet med artikel 153.2 som omfattar detta verksamhetsområde, innehålla en översyn på plats av tredjelandets regelverk och, om så behövs, en övervakad inspektion av en eller flera av tredjelandets tillverkningsanläggningar för aktiva substanser.

2. På grundval av den bedömning som avses i punkt 1 får kommissionen anta genomförandeakter för att ta upp tredjelandet i en förteckning och tillämpa de krav som fastställs i andra stycket. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 214.2.

I bedömningen av tredjelandet i enlighet med punkt 1 ska kommissionen ta hänsyn följande:

a) Landets regler för god tillverkningssed.

b) Hur regelbundet inspektioner företas för att kontrollera efterlevnaden av god tillverkningssed.

c) Hur effektivt tillämpningen av god tillverkningssed kontrolleras.

d) Hur regelbundet och snabbt tredjelandet tillhandahåller information om de tillverkare av aktiva substanser som inte följer god tillverkningssed.

3. Kommissionen ska regelbundet kontrollera om de villkor som fastställs i punkt 1 uppfylls. Den första kontrollen ska göras inom tre år från det att tredjelandet har tagits upp i den förteckning som avses i punkt 2.

4. Kommissionen ska genomföra den bedömning som avses i punkt 1 och den kontroll som avses i punkt 3 i samarbete med läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter.

Avsnitt 3

Principer för god tillverkningssed och god distributionssed

Artikel 160

Regler för läkemedel och aktiva substanser

Kommissionen ~~får anta genomförandeakter~~***ges befogenhet att anta delegerade akter*** i enlighet med artikel ~~214.2~~***215*** för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande: **[Ändr. 279]**

a) Principerna för god tillverkningssed och god distributionssed för läkemedel, vid behov kompletterade med särskilda åtgärder som är tillämpliga särskilt på läkemedelsformer, läkemedel eller tillverkningsverksamhet i linje med god tillverkningssed.

b) Principerna för god tillverkningssed och god distributionssed för aktiva substanser.

ba) Åtgärder för att minska den negativa miljöpåverkan av tillverkning av läkemedel. **[Ändr. 280]**

I förekommande fall ska dessa principer fastställas i överensstämmelse med de principer för god praxis som fastställts inom en annan unionsrättslig ram.

Artikel 161

Regler för hjälpämnen

Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom fastställande av den formaliserade riskbedömning för säkerställande av passande god tillverkningssed för hjälpämnen som avses i artikel 147.2. Vid denna riskbedömning ska såväl krav enligt andra passande kvalitetssystem som hjälpämnenas ursprung och avsedda användning samt tidigare fall av kvalitetsdefekter beaktas.

Kapitel XII

Partihandel och distansförsäljning

Avsnitt 1

Partihandel med och förmedling av läkemedel

Artikel 162

Partihandel med läkemedel

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 5 ska medlemsstaterna vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att endast läkemedel för vilka godkännande för försäljning beviljats i enlighet med unionens lagstiftning distribueras inom deras territorium.

2. För partihandel inklusive lagring ska läkemedel omfattas antingen av ett centraliserat godkännande för försäljning eller av ett nationellt godkännande för försäljning.

3. Distributörer som avser att importera ett läkemedel från en annan medlemsstat ska underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning och den behöriga myndigheten i den medlemsstat dit läkemedlet ska importeras om sin avsikt att importera det läkemedlet.

4. För läkemedel som omfattas av ett nationellt godkännande för försäljning ska den underrättelse som avses i punkt 3 till medlemsstatens behöriga myndighet inte påverka tilläggsförfaranden som föreskrivs i den medlemsstatens lagstiftning eller avgifter som ska betalas till den medlemsstatens behöriga myndighet för granskning av underrättelsen.

5. För läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning ska distributören lämna in samma underrättelse som avses i punkt 3 till läkemedelsmyndigheten, som ansvarar för att kontrollera att villkoren i unionslagstiftningen om läkemedel och i godkännandena för försäljning är uppfyllda. En avgift ska betalas till läkemedelsmyndigheten för denna kontroll.

Artikel 163

Tillstånd för partihandel med läkemedel

1. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att partihandeln med läkemedel omfattas av ett krav på ett tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel (partihandelstillstånd). Partihandelstillståndet ska innehålla uppgifter om de lokaler, de ***kategorier av*** läkemedel och den partihandelsverksamhet som tillståndet är giltigt för. **[Ändr. 281]**

2. Om personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten enligt nationell lagstiftning även får bedriva partihandel ska de omfattas av det tillståndskrav som avses i punkt 1.

3. Ett tillverkningstillstånd som krävs enligt artikel 142 ska medföra tillstånd att bedriva partihandel med sådana läkemedel som omfattas av tillståndet. Ett partihandelstillstånd ska däremot inte medföra befrielse från skyldigheten i artikel 142 att inneha tillverkningstillstånd och att uppfylla de villkor som fastställts för sådan verksamhet, även om tillverknings- eller importverksamheten är sekundär.

4. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska föra in information om partihandelstillstånd i den unionsdatabas som avses i artikel 188.15.

5. Den behöriga myndighet i medlemsstaten som beviljat partihandelstillståndet för lokaler inom sitt territorium ska säkerställa att de personer som har tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel kontrolleras och att deras lokaler inspekteras med lämplig frekvens.

Den behöriga myndighet i medlemsstaten som beviljat partihandelstillståndet ska tillfälligt återkalla eller upphäva partihandelstillståndet om de villkor för beviljande som fastställs i artikel 162 inte längre är uppfyllda. I sådana fall ska medlemsstaten utan onödigt dröjsmål underrätta övriga medlemsstater och kommissionen om detta.

6. Om en behörig myndighet i en medlemsstat anser att de villkor för beviljande av ett partihandelstillstånd som fastställs i artikel 162 inte längre är uppfyllda för ett partihandelstillstånd som beviljats av den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat, ska den utan onödigt dröjsmål underrätta kommissionen och den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten om detta. Den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten ska vidta de åtgärder som den anser är nödvändiga och underrätta kommissionen och den behöriga myndigheten i den första medlemsstaten om dessa åtgärder och om skälen för dem.

Artikel 164

Krav för ett partihandelstillstånd

1. För att få ett partihandelstillstånd ska sökandena lämna in en ansökan på elektronisk väg till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Den ansökan som avses i punkt 1 ska omfatta följande:

a) En bekräftelse av och bevis på att sökandena förfogar över lokaler, installationer och utrustning som är lämpliga och tillräckliga för att säkerställa lämplig förvaring och distribution av läkemedlen.

b) En bekräftelse av och bevis på att sökandena har tillgång till personal med lämplig utbildning, särskilt en sakkunnig person som utsetts som ansvarig, vilka uppfyller de villkor som fastställts i den berörda medlemsstatens lagstiftning.

c) Ett åtagande att fullgöra de skyldigheter som åläggs dem enligt villkoren i artikel 166.

Artikel 165

Beviljande av ett partihandelstillstånd

1. De officiella företrädarna för den berörda medlemsstatens behöriga myndighet ska utföra en inspektion för att bekräfta att de uppgifter som lämnats in i enlighet med artikel 164 är korrekta.

Om det i enlighet med första stycket bekräftas att uppgifterna är korrekta ska medlemsstatens behöriga myndighet senast 90 dagar efter mottagandet av den ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 164 bevilja eller avslå ett partihandelstillstånd.

2. Den berörda medlemsstatens behöriga myndighet får kräva att sökanden på elektronisk väg lämnar in all information som krävs för beviljandet av ett partihandelstillstånd. I så fall ska den period som fastställs i punkt 1 upphöra att löpa tills den ytterligare informationen som krävs har lämnats in.

3. Medlemsstatens behöriga myndighet får bevilja ett partihandelstillstånd på vissa villkor.

4. Partihandelstillståndet ska endast gälla de lokaler som anges i ansökan.

Artikel 166

Skyldigheter för innehavare av partihandelstillstånd

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavare av partihandelstillstånd

a) har tillgång till personal som uppfyller de rättsliga kraven i medlemsstaten i fråga om partihandel,

b) medger att officiella företrädare för medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till de lokaler, de installationer och den utrustning som avses i artikel 164.2 a,

c) får, inklusive genom finansiella transaktioner, sina leveranser av läkemedel endast från personer som själva innehar ett partihandelstillstånd i unionen eller ett tillverkningstillstånd enligt artikel 163.3,

d) levererar, inklusive genom finansiella transaktioner, läkemedel endast till personer som själva innehar ett partihandelstillstånd i unionen eller som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten,

e) kontrollerar att de läkemedel som erhållits inte är förfalskade genom att granska säkerhetsdetaljerna på den yttre förpackningen i enlighet med kraven i de delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 67.2 andra stycket,

f) har en beredskapsplan som säkerställer att ett läkemedel återkallas från marknaden efter beslut av de behöriga myndigheterna eller i samarbete med tillverkaren eller innehavaren av godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet,

g) för register, för varje mottaget, avsänt eller förmedlat läkemedel, över minst

i) datumet för mottagandet, avsändandet eller förmedlingen av läkemedlet,

ii) läkemedlets benämning,

iii) mottagen, levererad eller förmedlad mängd av läkemedlet,

iv) namn på och adress till leverantören eller mottagaren av läkemedlet, beroende på vad som är tillämpligt,

v) läkemedlens satsnummer, åtminstone för läkemedel märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 67,

h) håller de register som avses i led g tillgängliga för medlemsstaternas behöriga myndigheter för inspektion under en period av fem år,

i) följer de principer för god distributionssed i fråga om läkemedel som fastställs i artikel 160,

j) tillämpar ett kvalitetssystem där ansvar, processer och riskhanteringsåtgärder är fastställda i förhållande till verksamheten,

k) omedelbart underrättar medlemsstatens behöriga myndighet och, i förekommande fall, innehavaren av godkännandet för försäljning om de mottagna eller erbjudna läkemedel som de fastställer, eller misstänker, är förfalskade,

l) kontinuerligt garanterar lämpliga och fortlöpande leveranser av ett tillfredsställande urval läkemedel för att motsvara behoven inom ett avgränsat geografiskt område samt utför de begärda leveranserna inom hela detta område inom en rimlig tid som ska fastställas i den nationella lagstiftningen,

m) samarbetar med ***alla berörda parter, inbegripet*** innehavare av godkännande för försäljning och medlemsstaternas behöriga myndigheter för att trygga försörjningen. **[Ändr. 282]**

2. Om läkemedlet kommer från en annan partihandlare ska de innehavare av partihandelstillstånd som tar emot läkemedlet kontrollera att denna partihandlare följer principerna för god distributionssed. Detta omfattar att kontrollera huruvida denna partihandlare innehar ett partihandelstillstånd eller ett tillverkningstillstånd enligt artikel 163.3.

3. Om läkemedlet kommer från en tillverkare eller en importör ska innehavarna av partihandelstillstånd kontrollera att tillverkaren eller importören innehar ett tillverkningstillstånd.

4. Om läkemedlet anskaffas genom förmedling ska innehavarna av partihandelstillstånd kontrollera att den som förmedlar läkemedlet uppfyller de krav som fastställs i artikel 171.

Artikel 167

Skyldighet vid leveranser av läkemedel

1. I fråga om leverans av läkemedel till apotek och personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten ska medlemsstaterna inte ålägga innehavaren av ett partihandelstillstånd som har beviljats av en annan medlemsstat några skyldigheter, särskilt inte allmännyttiga skyldigheter, som är strängare än de skyldigheter som åläggs dem som medlemsstaterna själva har gett tillstånd att bedriva motsvarande verksamhet.

2. Personer som bedriver partihandel med ett läkemedel som släpps ut på marknaden i en medlemsstat ska, inom gränserna för sina ansvarsområden, säkerställa lämpliga och fortlöpande leveranser av det läkemedlet till apotek eller personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel så att patienterna i den berörda medlemsstaten får sina behov tillgodosedda.

3. Åtgärderna för att tillämpa denna artikel ska dessutom vara motiverade på grundval av skyddet av folkhälsan och stå i proportion till syftet med detta skydd, i enlighet med fördragets regler, särskilt reglerna om fri rörlighet för varor och konkurrens.

Artikel 168

Handlingar som ska åtföljа levererade läkemedel

1. Vid alla leveranser av läkemedel till en person som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten ska den godkände partihandlaren ~~bifoga~~***tillhandahålla*** en handling ***som får lämnas in i elektronisk form och*** som gör det möjligt att fastställa **[Ändr. 283]**

a) leveransdatumet,

b) läkemedlets benämning och läkemedelsform,

c) levererad mängd av läkemedlet,

d) leverantörens och mottagarens namn och adress,

e) läkemedlens satsnummer, åtminstone för läkemedel märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 67.

2. Medlemsstaterna ska vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten kan lämna sådan information som gör det möjligt att klarlägga distributionsvägen för varje läkemedel.

Artikel 169

Nationella krav för partihandel

Bestämmelserna i detta kapitel ska inte utgöra något hinder mot att tillämpa strängare krav som medlemsstaterna fastställt i fråga om partihandel med

a) narkotiska eller psykotropa substanser,

b) läkemedel som härrör från blod,

c) immunologiska läkemedel, och

d) radiofarmaka.

Artikel 170

Partihandel som riktar sig till tredjeländer

När det gäller partihandel med läkemedel som riktar sig till tredjeländer ska artiklarna 162 och 166.1 c inte tillämpas.

När partihandlare levererar läkemedel till personer i tredjeländer ska de säkerställa att dessa levereras endast till personer som har tillstånd eller behörighet att motta läkemedel för partihandel eller för utlämning till allmänheten i enlighet med de tillämpliga rättsliga och administrativa bestämmelserna i det berörda tredjelandet.

Artikel 168 ska tillämpas på leverans av läkemedel till personer i tredjeländer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten.

Artikel 171

Förmedling av läkemedel

1. Personer som förmedlar läkemedel ska säkerställa att de förmedlade läkemedlen omfattas av ett giltigt godkännande för försäljning.

Personer som förmedlar läkemedel ska ha en stadigvarande adress och kontaktuppgifter i unionen så att medlemsstaternas behöriga myndigheter korrekt kan fastställa deras identitet och var de finns, samt kontakta dem och utöva tillsyn över deras verksamhet.

Kraven i artikel 166.1 e–j ska gälla i tillämpliga delar för förmedling av läkemedel.

2. Personer får endast förmedla läkemedel om de är registrerade hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de har sin stadigvarande adress enligt punkt 1 andra stycket. Dessa personer ska på elektronisk väg anmäla minst namn, firma och stadigvarande adress till den behöriga myndigheten för att registreras. De ska utan dröjsmål och på elektronisk väg underrätta medlemsstatens behöriga myndighet om eventuella förändringar angående detta.

Medlemsstatens behöriga myndighet ska föra in den information som avses i första stycket i ett register som ska vara tillgängligt för allmänheten.

3. De principer som avses i artikel 160 ska omfatta särskilda bestämmelser för förmedling.

4. Den medlemsstat där personen som förmedlar läkemedel är registrerad ska ansvara för utförandet av de inspektioner som avses i artikel 188.

Om en person som förmedlar läkemedel inte uppfyller de krav som fastställs i denna artikel får medlemsstatens behöriga myndighet besluta att stryka denna person från det register som avses i punkt 2. I så fall ska medlemsstatens behöriga myndighet underrätta denna person om detta.

Avsnitt 2

Distansförsäljning till allmänheten

Artikel 172

Allmänna krav för distansförsäljning

1. Medlemsstaterna ska, utan att det påverkar nationell lagstiftning som förbjuder distansförsäljning av receptbelagda läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster, säkerställa att läkemedel erbjuds genom distansförsäljning till allmänheten via tjänster enligt definitionen i Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 ([52]) om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster på följande villkor:

a) Den fysiska eller juridiska person som erbjuder läkemedlen har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten, även på distans, i enlighet med nationell lagstiftning i den medlemsstat där den personen är etablerad***, och uppfyller, i tillämpliga fall, de villkor som avses i punkt 2 i denna artikel***. **[Ändr. 284]**

b) Den person som avses i led a har meddelat åtminstone följande information till den medlemsstat där personen är etablerad:

   i) Namn eller firma och stadigvarande adress till det verksamhetsställe från vilket dessa läkemedel levereras.

   ii) Startdatumet för verksamheten att erbjuda distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

([52]) Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster (EUT L 241, 17.9.2015, s. 1).

iii) Adressen till den webbplats som används i detta syfte och all relevant information som krävs för att identifiera denna webbplats.

iv) I förekommande fall, receptstatus enligt kapitel IV för de läkemedel som erbjuds genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

Denna information ska vid behov uppdateras.

c) Läkemedlen uppfyller kraven i den nationella lagstiftningen i destinationsmedlemsstaten i enlighet med artikel 5.1.

d) Utan att det påverkar de krav på information som fastställs i Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG ([53]) ska den webbplats som erbjuder läkemedel minst innehålla följande:

i) Kontaktuppgifter till medlemsstatens behöriga myndighet eller till den myndighet som meddelats enligt led b.

ii) En hyperlänk till den webbplats som avses i artikel 174 för etableringsmedlemsstaten.

iii) Den gemensamma logotyp som avses i artikel 173 ska tydligt visas på varje sida på den webbplats som har samband med erbjudandet av distansförsäljning av läkemedel till allmänheten. Den gemensamma logotypen ska innehålla en hyperlänk till informationen om personen i den förteckning som avses i artikel 174.1 c.

2. Medlemsstaterna får föreskriva villkor som motiveras med hänsyn till skyddet av folkhälsan för detaljhandeln med läkemedel som säljs på distans till allmänheten via informationssamhällets tjänster inom deras territorier.

3. Medlemsstaterna ska, utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 2000/31/EG och de krav som föreskrivs i detta avsnitt, vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att andra personer än de som avses i punkt 1 vilka erbjuder distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster och vilka är verksamma inom deras territorium omfattas av effektiva, proportionella och avskräckande sanktioner.

Artikel 173

Krav för gemensam logotyp

1. En gemensam logotyp ska fastställas som är igenkännbar inom hela unionen och samtidigt gör det möjligt att identifiera den medlemsstat där den person som erbjuder distansförsäljning av läkemedel är etablerad. Logotypen ska visas tydligt på webbplatser som erbjuder distansförsäljning av läkemedel till allmänheten i enlighet med artikel 172.1 d.

2. För att harmonisera användningen av den gemensamma logotypen ska kommissionen anta genomförandeakter med avseende på

a) de tekniska, elektroniska och kryptografiska kraven för kontrollen av den gemensamma logotypens äkthet,

b) den gemensamma logotypens utformning.

Dessa genomförandeakter ska, om så behövs, ändras så att hänsyn tas till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 214.2.

Artikel 174

Information om distansförsäljning till allmänheten

1. Varje medlemsstat ska upprätta en webbplats som minst ska innehålla följande:

a) Information om nationell lagstiftning som är tillämplig på erbjudande av distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster, inklusive information om att det kan finnas skillnader mellan medlemsstaterna när det gäller klassificering av läkemedel och villkoren för tillhandahållandet.

([53]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG av den 8 juni 2000 om vissa rättsliga aspekter på informationssamhällets tjänster, särskilt elektronisk handel, på den inre marknaden (”Direktiv om elektronisk handel”) (EGT L 178, 17.7.2000, s. 1).

b) Information om syftet med den gemensamma logotypen.

c) Förteckningen över personer som erbjuder distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster i enlighet med artikel 172 samt deras webbplatsadresser.

d) Bakgrundsinformation om riskerna med läkemedel som tillhandahålls olagligt till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

Denna webbplats ska innehålla en hyperlänk till den webbplats som avses i punkt 2.

2. Läkemedelsmyndigheten ska upprätta en webbplats som tillhandahåller den information som anges i punkt 1 första stycket b och d, information om den unionslagstiftning som är tillämplig på förfalskade läkemedel samt hyperlänkar till medlemsstaternas webbplatser som avses i punkt 1. På läkemedelsmyndighetens webbplats ska det uttryckligen nämnas att medlemsstaternas webbplatser innehåller information om de personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel via distansförsäljning till allmänheten i den berörda medlemsstaten.

3. Kommissionen ska i samarbete med de behöriga myndigheterna genomföra eller främja informationskampanjer som riktar sig till allmänheten om riskerna med förfalskade läkemedel. Dessa kampanjer ska öka konsumenternas medvetenhet om riskerna med läkemedel som tillhandahålls olagligt via distansförsäljning samt om den gemensamma logotypens funktion och de webbplatser som avses i punkterna 1 och 2.

Kapitel XIII

Marknadsföring

Artikel 175

Definition av marknadsföring av läkemedel

1. I detta kapitel avses med marknadsföring av läkemedel varje form av information vid uppsökande försäljning, lokala reklamkampanjer eller köpfrämjande gåvor eller förmåner som syftar till att främja förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel.

Begreppet avser särskilt

a) marknadsföring av läkemedel som riktas till allmänheten,

b) marknadsföring av läkemedel som riktas till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel,

c) besök av läkemedelsrepresentanter hos personer som är behöriga att förskriva läkemedel,

d) tillhandahållande av läkemedelsprover,

e) användning av åtgärder för att främja förskrivning eller leverans av läkemedel som innebär gåva av, eller erbjudande eller löfte om, varje slag av förmån eller bonus, i pengar eller in natura, ~~såvida inte det verkliga värdet av vad som erbjuds är obetydligt,~~ **[Ändr. 285]**

f) sponsring av säljfrämjande sammankomster som besöks av personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel,

g) sponsring av vetenskapliga kongresser som besöks av personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel och särskilt betalning av deras kostnader för resa och uppehälle i samband med detta,

h) marknadsföring av läkemedel vilken inte avser ett visst läkemedel.

2. Följande omfattas inte av detta kapitel:

a) Märkning och bipacksedlar, som omfattas av bestämmelserna i kapitel VI.

b) Sådan korrespondens, eventuellt åtföljd av material som saknar reklamkaraktär, som krävs för att besvara speciella frågor om ett visst läkemedel.

c) Faktamässiga och informativa meddelanden och referensmaterial som till exempel kan gälla förändringar av förpackningar, varningar för biverkningar som ingår i de allmänna försiktighetsåtgärderna i fråga om läkemedel, produktkataloger och prislistor, förutsatt att de inte innehåller några påståenden om läkemedlen.

d) Information om människors hälsa eller sjukdomar, förutsatt att ingen hänvisning, ens indirekt, görs till läkemedel.

Artikel 176

Allmänna bestämmelser om marknadsföring av läkemedel

1. Medlemsstaterna ska förbjuda varje marknadsföring av läkemedel för vilka ett godkännande för försäljning inte har beviljats.

2. Marknadsföringen av ett läkemedel ska till alla delar överensstämma med de uppgifter som anges i produktresumén.

3. Marknadsföringen av läkemedel

a) ska främja en ändamålsenlig användning av läkemedlet genom en objektiv presentation som inte innehåller några överdrifter beträffande dess egenskaper,

b) ska vara korrekt och verifierbar och får inte vara vilseledande.

ba) får inte ge upphov till alltför stort intag eller missbruk av läkemedlet. **[Ändr. 286]**

4. Varje form av marknadsföring som syftar till att negativt framhäva ett annat läkemedel ska vara förbjuden. Marknadsföring som antyder att ett visst läkemedel är säkrare eller effektivare än ett annat läkemedel ska också vara förbjuden, såvida detta inte påvisas och stöds av produktresumén ***för relevanta indikationer och relevant patientpopulation***. **[Ändr. 287]**

Artikel 177

Begränsningar vad gäller marknadsföring av läkemedel

1. Medlemsstaterna ska förbjuda marknadsföring riktad till allmänheten för läkemedel som

a) är receptbelagda, i enlighet med kapitel IV,

b) innehåller substanser som klassificerats som psykotropa eller narkotiska enligt definitionerna i internationella konventioner.

ba) är antibiotika eller ett antimikrobiellt medel som medför en identifierad risk för antimikrobiell resistens enligt artikel 51.1a. **[Ändr. 288]**

2. Läkemedel får marknadsföras till allmänheten om de genom sin sammansättning och sitt syfte är avsedda och utformade för användning utan att ~~en läkare~~***hälso- och sjukvårdspersonal*** behöver medverka för att ställa diagnos, förskriva eller kontrollera en behandling, men, om så är nödvändigt, med apotekarens råd. **[Ändr. 289]**

3. Medlemsstaterna ska inom sina territorier ha rätt att förbjuda marknadsföring som riktas till allmänheten för läkemedel för vilka ersättning kan ges.

4. Det förbud som avses i punkt 1 ska inte gälla vaccinationskampanjer som ~~utförs av branschen och som~~ är godkända av medlemsstaternas behöriga myndigheter. **[Ändr. 290]**

5. Det förbud som avses i punkt 1 ska tillämpas utan att det påverkar tillämpningen av artikel 21 i direktiv 2010/13/EU.

6. Medlemsstaterna ska förbjuda branschen att distribuera läkemedel direkt till allmänheten i reklamsyfte.

Artikel 178

Marknadsföring riktad till allmänheten

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 177 ska all marknadsföring av läkemedel riktad till allmänheten

a) vara utformad så att det klart framgår att meddelandet är marknadsföring och att produkten är ett läkemedel,

b) innehålla minst följande information:

i) Läkemedlets benämning, och den gängse benämningen om läkemedlet innehåller endast en aktiv substans.

ii) Den information som är nödvändig för att läkemedlet ska användas ***och bortskaffas*** på ett korrekt sätt. **[Ändr. 291]**

iii) En uttrycklig och läsbar uppmaning att noga ta del av anvisningarna på bipacksedeln eller, i tillämpliga fall, på den yttre förpackningen***, och att rådfråga läkare eller apotekare för att få mer information***. **[Ändr. 292]**

2. Medlemsstaterna får besluta att marknadsföring av läkemedel riktad till allmänheten får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets benämning eller dess aktiva substans, eller varumärket, om marknadsföringen endast är avsedd som en påminnelse.

2a. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa krav för direkt och indirekt marknadsföring av läkemedel i sociala medier och på andra medieplattformar samt genom produktplacering av kända personer och influerare. **[Ändr. 293]**

Artikel 179

Begränsningar vad gäller marknadsföring riktad till allmänheten

1. I marknadsföring av läkemedel som riktas till allmänheten får inte något material förekomma som

a) ger ett intryck av att det inte är nödvändigt att söka läkare eller genomgå en kirurgisk operation, i synnerhet om diagnos eller behandlingsförslag erbjuds per korrespondens,

b) låter antyda att läkemedlets effekt är garanterad, inte åtföljs av några biverkningar eller är bättre än, eller ekvivalent med, effekten av någon annan behandling eller något annat läkemedel,

c) låter antyda att en persons hälsa kan förbättras genom att denne intar läkemedlet,

d) låter antyda att en persons hälsa kan påverkas av att denne inte intar läkemedlet,

e) uteslutande eller i första hand riktas till barn,

f) hänvisar till någon rekommendation av forskare, hälso- och sjukvårdspersonal eller personer som, utan att tillhöra någon av dessa kategorier, ändå på grund av sin ryktbarhet skulle kunna främja läkemedelskonsumtionen,

g) låter antyda att läkemedlet är ett livsmedel, en kosmetisk produkt eller någon annan konsumtionsvara,

h) låter antyda att läkemedlet är säkert eller effektivt på grund av att det är en naturprodukt ***eller på grund av att det inte är en kemikalie***, **[Ändr. 294]**

i) skulle kunna leda till en felaktig självdiagnos genom att ett sjukdomsfall beskrivs eller återges ingående,

j) med felaktiga, oroväckande eller vilseledande ord och uttryck hänvisar till påståenden om tillfrisknande,

k) på ett felaktigt, oroväckande eller vilseledande sätt använder bildframställningar av förändringar i människokroppen som orsakats av sjukdom eller skada eller av ett läkemedels verkan på människokroppen eller dess delar.

2. Förbudet i punkt 1 d ska inte gälla de vaccinationskampanjer som avses i artikel 177.4.

Artikel 180

Marknadsföring riktad till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel

1. I all marknadsföring av läkemedel riktad till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel ska följande ingå:

a) Grundläggande information som är förenlig med produktresumén.

b) Läkemedlets receptstatus.

Medlemsstaterna får även kräva att sådan marknadsföring ska innehålla försäljningspris eller cirkapris för de olika utformningarna och villkoren för ersättning genom socialförsäkringsorganen.

2. Medlemsstaterna får besluta att marknadsföringen av ett läkemedel riktad till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets benämning, eller, i förekommande fall, dess internationella generiska namn, eller varumärket, om marknadsföringen endast är avsedd som en påminnelse.

Artikel 181

Styrkande handlingar vid marknadsföring riktad till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel

1. Alla handlingar om ett läkemedel som överlämnas som en del av reklamen för detta läkemedel till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut det ska innehålla minst de uppgifter som anges i artikel 180.1 och det datum då handlingarna utarbetades eller senast reviderades.

2. All information som ingår i sådana handlingar som avses i punkt 1 ska vara korrekt, aktuell, möjlig att verifiera och så utförlig att den ger mottagaren möjlighet att bilda sig en egen uppfattning om det berörda läkemedlets terapeutiska värde.

3. Citat samt tabeller och annat illustrationsmaterial som hämtats från medicinska tidskrifter eller andra vetenskapliga verk för att användas i sådana handlingar som avses i punkt 1 ska återges troget och uppgifterna om källan ska vara fullständiga.

Artikel 182

Skyldigheter för läkemedelsrepresentanter

1. Läkemedelsrepresentanterna ska ges lämplig utbildning av det företag som de är anställda hos och ska ha tillräckliga vetenskapliga kunskaper för att kunna ge exakt och i görligaste mån fullständig information om de läkemedel som de gör reklam för. Den information som lämnas av läkemedelsrepresentanter ska överensstämma med artikel 176.

2. Vid varje besök ska läkemedelsrepresentanterna lämna, eller kunna tillhandahålla, produktresuméer för de läkemedel de presenterar samt, om medlemsstatens lagstiftning tillåter detta, de prisuppgifter och villkor för ersättning som avses i artikel 180.1 andra stycket till de personer de besöker.

3. Läkemedelsrepresentanterna ska till den vetenskapliga avdelning som avses i artikel 187.1 överlämna all information om användningen av de läkemedel som de marknadsför och särskilt om eventuella biverkningar som rapporterats till dem av de personer de besökt.

Artikel 183

Reklam för läkemedel

1. När reklam görs för läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut dem får inga gåvor, ekonomiska förmåner eller naturaförmåner lämnas, erbjudas eller utlovas till dessa personer~~, såvida de inte är av ringa värde och relevanta för medicinsk eller farmaceutisk verksamhet~~. **[Ändr. 295]**

2. Representationsförmåner vid säljfrämjande sammankomster ska alltid strikt begränsas till sammankomstens huvudsakliga syfte och får inte erbjudas andra än personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel.

3. Personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel får inte begära eller ta emot några sådana köpfrämjande gåvor eller förmåner som är förbjudna enligt punkt 1 eller strider mot punkt 2.

4. Åtgärder eller handelsbruk som redan existerar i medlemsstaterna och som gäller priser, marginaler och rabatter ska inte påverkas av bestämmelserna i punkterna 1, 2 och 3.

Artikel 184

Representationsförmåner vid vetenskapsevenemang

Bestämmelserna i artikel 183.1 ska inte utgöra hinder för att representationsförmåner erbjuds direkt eller indirekt vid evenemang som anordnas i rent yrkesmässigt och vetenskapligt syfte. Sådana representationsförmåner ska alltid strikt begränsas till evenemangets huvudsakliga vetenskapliga syfte. De får inte erbjudas andra än personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel.

Artikel 185

Tillhandahållande av läkemedelsprover

1. Gratisprover av läkemedel ska tillhandahållas i undantagsfall och endast till personer som är behöriga att förskriva dem och på följande villkor:

a) Endast ett begränsat antal prover av varje receptbelagt läkemedel får tillhandahållas per år.

b) Varje provleverans ska ske som svar på en skriftlig, daterad och undertecknad begäran från en person som är behörig att förskriva eller lämna ut läkemedel.

c) De personer som är behöriga att leverera prover ska tillämpa ett lämpligt system för kontroll och ansvarsskyldighet.

d) Inget prov får vara större än den minsta utformning som förekommer på marknaden.

e) Varje prov ska vara märkt med texten ”gratis läkemedelsprov – ej för försäljning” eller någon annan formulering med motsvarande innebörd.

f) Varje prov ska åtföljas av ett exemplar av produktresumén.

g) Inga läkemedelsprover som innehåller substanser som klassificerats som ***antibiotika,*** psykotropa eller narkotiska enligt definitionerna i internationella konventioner får levereras. **[Ändr. 296]**

2. I undantagsfall får även gratisprover av receptfria läkemedel tillhandahållas personer som är behöriga att lämna ut dem, på de villkor som anges i punkt 1.

3. Medlemsstaterna får även införa ytterligare begränsningar för distributionen av prover av vissa läkemedel.

Artikel 186

Medlemsstaternas genomförande av marknadsföringsbestämmelser

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att lämpliga och effektiva metoder finns för kontroll av marknadsföringen av läkemedel. ***Åtminstone för marknadsföring som riktar sig till allmänheten ska*** dessa metoder~~, som får~~ bygga på ett system med förhandsgranskning~~, ska~~ ***och*** alltid innefatta rättsliga bestämmelser som gör det möjligt för personer eller organisationer~~,~~ som enligt den nationella lagstiftningen har ett berättigat intresse av att förbjuda varje slag av marknadsföring som inte överensstämmer med detta kapitel~~,~~ att inleda rättsliga åtgärder mot sådan marknadsföring eller föra frågan inför medlemsstatens behöriga myndighet***,*** så att denna antingen själv kan fatta beslut i ärendet eller kan inleda ett lämpligt rättsligt förfarande. **[Ändr. 297]**

2. Enligt de rättsliga bestämmelser som avses i punkt 1 ska medlemsstaterna ge domstolarna eller de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna behörighet att, om de så finner nödvändigt med hänsyn till de intressen som saken rör och i synnerhet det allmänna intresset

a) besluta att den vilseledande marknadsföringen ska upphöra eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till ett sådant upphörande, eller

b) om den vilseledande marknadsföringen ännu inte har offentliggjorts men detta kommer att ske inom en nära framtid, utfärda förbud mot detta offentliggörande eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till ett sådant förbud.

Medlemsstaterna ska ge domstolarna eller de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna den behörighet som avses i första stycket a och b även utan bevis för faktisk förlust eller skada eller bevis för avsikt eller oaktsamhet från annonsörens sida.

3. Medlemsstaterna ska besluta om att de åtgärder som avses i punkt 2 ska kunna vidtas med ett påskyndat förfarande, antingen med tillfällig verkan eller med slutgiltig verkan.

Varje medlemsstat ska själv avgöra vilket av alternativen enligt första stycket som ska väljas.

4. Medlemsstaterna får ge domstolarna eller de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna behörighet som gör det möjligt för dem att, i syfte att undanröja verkan av upprepad vilseledande marknadsföring som enligt ett slutligt beslut ska upphöra

a) kräva att detta beslut ska offentliggöras, helt eller delvis, och i den form som de anser lämplig,

b) dessutom kräva att en rättelse offentliggörs.

4a. Medlemsstaterna ska upprätta och föra ett nationellt öppenhetsregister över överföringar av värde när det gäller sådan marknadsföring som avses i artiklarna 175, 177, 180 och 182–185 och som riktar sig till personer med behörighet att förskriva läkemedel. Kommissionen ska på sin webbplats offentliggöra en förteckning som hänvisar till alla nationella register. **[Ändr. 298]**

4b. De nationella register som avses i punkt 4a i denna artikel ska innehålla åtminstone följande information:

a) namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning,

b) namnet på en person med behörighet att förskriva läkemedel,

c) det berörda läkemedlet,

d) typen av marknadsföring, som avses i artikel 175.1 andra stycket b–g och artikel 184,

e) det monetära värdet. **[Ändr. 299]**

4c. Innehavare av godkännande för försäljning ska använda det nationella öppenhetsregister som avses i punkt 4a för att lämna in information som avses i punkt 4b med avseende på varje person med behörighet att förskriva läkemedel i den medlemsstat där sådan marknadsföring äger rum. **[Ändr. 300]**

5. Punkterna 1–~~4~~ ***4c*** ska inte utesluta en frivillig kontroll av marknadsföringen av läkemedel genom självreglerande organ ~~och hänvändelse till sådana organ, om ett förfarande inför sådana organ kan ske utöver de rättsliga och administrativa förfaranden som avses i punkt 1~~. **[Ändr. 301]**

Artikel 187

Innehavaren av godkännandet för försäljnings genomförande av marknadsföringsbestämmelser

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska inom sitt företag eller sina icke-vinstdrivande enheter inrätta en vetenskaplig avdelning med uppgift att sköta informationen om de läkemedel som de släpper ut på marknaden.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska

a) för medlemsstaternas behöriga myndigheter eller de organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel hålla tillgängligt, eller överlämna till dem, ett prov på varje reklammeddelande som härrör från innehavarens företag eller icke-vinstdrivande enheter tillsammans med en uppgift om till vilka personer det riktades, spridningsmetoden och det datum då det spreds för första gången,

b) säkerställa att dennes företags eller icke-vinstdrivande enheters marknadsföring av läkemedel överensstämmer med kraven i detta kapitel,

c) kontrollera att de läkemedelsrepresentanter som är anställda av dennes företag eller icke-vinstdrivande enheter har fått lämplig utbildning och fullgör de skyldigheter som de åläggs genom artikel 182.2 och 182.3,

d) till medlemsstaternas behöriga myndigheter eller de organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedlen ge den information och det bistånd de behöver för att fullgöra sina åligganden,

da) rapportera marknadsföring i nationella register i enlighet med artikel 186.4c, **[Ändr. 302]**

e) säkerställa att de beslut som fattas av medlemsstaternas behöriga myndigheter eller de organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel följs omedelbart och till fullo.

3. Medlemsstaterna får inte förbjuda att innehavaren av godkännandet för försäljning och ett eller flera företag som denne utser marknadsför ett läkemedel tillsammans.

Kapitel XIV

Tillsyn och kontroller

Avsnitt 1

Tillsyn

Artikel 188

Tillsynssystem och inspektioner

1. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska i samarbete med läkemedelsmyndigheten och i förekommande fall andra medlemsstater säkerställa efterlevnad av bestämmelserna i detta direktiv, särskilt de principer för god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artiklarna 160 och 161.

Vid tillämpning av första stycket ska medlemsstatens behöriga myndighet ha ett tillsynssystem som ska omfatta följande åtgärder:

a) Anmälda och vid behov oanmälda inspektioner på plats.

b) Inspektioner på distans, om det är motiverat.

c) Åtgärder för kontroll av efterlevnad.

d) Effektiv uppföljning av de åtgärder som avses i leden a, b och c.

2. Den berörda medlemsstatens behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten ska utbyta information om de inspektioner som avses i punkt 1 andra stycket a och b och som planeras eller har utförts och ska samarbeta vid samordningen av sådana inspektioner.

3. Medlemsstatens behöriga myndighet ska säkerställa att de åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket utförs av de officiella företrädarna för medlemsstatens behöriga myndighet

a) med en lämplig frekvens som är baserad på risk, i lokalerna eller för verksamheten hos tillverkare av läkemedel som är belägna i unionen eller i tredjeländer, vid behov även vid centrala eller decentraliserade anläggningar, samt i lokalerna eller för verksamheten hos partihandlare av läkemedel som är belägna i unionen,

b) med en lämplig frekvens som är baserad på risk, i lokalerna eller för verksamheten hos tillverkare av aktiva substanser som är belägna i unionen eller i tredjeländer, samt i lokalerna eller för verksamheten hos importörer eller distributörer av aktiva substanser som är belägna i unionen.

4. För att fastställa den lämpliga frekvens baserad på risk som avses i punkt 3 b får medlemsstatens behöriga myndighet

a) förlita sig på inspektionsrapporter från betrodda tillsynsmyndigheter utanför unionen,

b) ta hänsyn till huruvida tillverkaren av den aktiva substansen är belägen i ett tredjeland som är upptaget i den förteckning som avses i artikel 159.2.

5. Om medlemsstatens behöriga myndighet anser att det är nödvändigt, särskilt om det finns skäl att misstänka bristande efterlevnad av bestämmelserna i detta direktiv, inklusive de principer för god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artiklarna 160 och 161, ***eller på grundval av en riskbedömning,*** får den låta sina officiella företrädare vidta de åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket i lokalerna eller för verksamheten hos **[Ändr. 303]**

a) de tillverkare eller importörer av läkemedel som ansöker om tillstånd för tillverkning och import eller de partihandlare som ansöker om partihandelstillstånd,

b) de tillverkare av aktiva substanser som ansöker om registrering eller de tillverkningsanläggningar som ansöker om registrering som decentraliserade anläggningar,

c) innehavare av godkännande för försäljning,

d) de distributörer av läkemedel eller ***de tillverkare eller distributörer av*** aktiva substanser som är belägna i tredjeländer, **[Ändr. 304]**

e) de tillverkare av hjälpämnen, funktionella hjälpämnen, utgångsmaterial eller mellanprodukter som är belägna inom dess territorium eller i ett tredjeland,

f) de importörer av hjälpämnen, funktionella hjälpämnen, utgångsmaterial eller mellanprodukter som är belägna inom dess territorium,

g) de personer som förmedlar läkemedel och som är belägna inom dess territorium.

5a. Läkemedelsmyndigheten ska utarbeta riktlinjer för användningen av unionsdatabasen. **[Ändr. 305]**

6. De åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket får också utföras på begäran av en behörig myndighet i en medlemsstat, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten i unionen eller i tredjeländer eller, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som den medlemsstaten har utsett för detta ändamål i uppdrag att utföra tester på prover.

7. Varje medlemsstat ska säkerställa att officiella företrädare för dess behöriga myndigheter har befogenhet och skyldighet att vidta en eller flera av följande åtgärder:

a) Inspektera tillverkningsanläggningar eller kommersiella anläggningar för tillverkare av läkemedel, av aktiva substanser eller av hjälpämnen, och varje laboratorium som innehavaren av tillverkningstillståndet anförtrott uppgiften att utföra verifikationer och kontroller i enlighet med artikel 8.

b) Ta prover under en inspektion eller begära prover som en del av de åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket, inklusive nödvändiga grundläggande testmaterial eller reagens, i syfte att få en oberoende testning utförd av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller av ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål.

c) Inspektera lokaler, register, dokument och masterfilen för systemet för farmakovigilans hos innehavaren av godkännandet för försäljning eller hos de företag som av innehavaren fått i uppdrag att bedriva den verksamhet som beskrivs i kapitel IX.

8. De inspektioner som avses i punkt 1 andra stycket a och b ska utföras i enlighet med de principer som avses i artikel 190.

9. Efter varje inspektion som utförs i enlighet med punkterna 3 och 5 ska den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten utfärda en rapport om huruvida den inspekterade tillverkningsverksamheten överensstämmer med den goda tillverkningssed och goda distributionssed som avses i artikel 160 eller 161, beroende på vad som är tillämpligt.

10. Den behöriga myndighet i medlemsstaten vars officiella företrädare har utfört inspektioner i enlighet med punkterna 3 och 5 ska dela utkastet till rapporten med den inspekterade enheten.

11. Innan medlemsstatens behöriga myndighet antar rapporten ska den ge den inspekterade enheten tillfälle att lämna synpunkter.

12. Utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskommelser mellan unionen och tredjeländer får en medlemsstat, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten begära att en tillverkare av ett läkemedel eller av en aktiv substans som är etablerad i ett tredjeland underkastar sig en sådan inspektion som avses i denna artikel.

13. Inom 90 dagar från slutförandet av en inspektion som utförts i enlighet med punkterna 3 och 5 ska den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten utfärda ett intyg om överensstämmelse med god tillverkningssed eller god distributionssed till den inspekterade enheten om resultatet av den inspektionen visar att den inspekterade enheten följer de principer för god tillverkningssed eller god distributionssed som avses i artiklarna 160 och 161.

14. Om resultatet av den inspektion som utförts i enlighet med punkterna 3, 4 och 5 visar att den inspekterade enheten inte följer de principer för god tillverkningssed eller god distributionssed som avses i artiklarna 160 och 161 ska den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten utfärda ett uttalande om bristande överensstämmelse.

15. Medlemsstatens behöriga myndighet ska föra in intygen om god tillverkningssed eller god distributionssed i den relevanta unionsdatabas som läkemedelsmyndigheten förvaltar på unionens vägnar. I enlighet med artikel 157 ska den behöriga myndigheten i medlemsstaterna även föra in information i databasen om registrering av importörer och tillverkare av aktiva substanser och av decentraliserade anläggningar som utför decentraliserad tillverkningsverksamhet, inklusive deras respektive databaslänk till tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen.

16. Om resultatet av den inspektion som utförts i enlighet med punkt 5 visar att den inspekterade enheten inte följer de rättsliga kraven eller de principer för god tillverkningssed eller god distributionssed som avses i artiklarna 160 och 161, ska informationen föras in i den unionsdatabas som avses i punkt 15.

17. Om resultatet av den åtgärd som vidtas i enlighet med punkt 7 c visar att innehavaren av godkännandet för försäljning inte följer systemet för farmakovigilans enligt beskrivningen i masterfilen för systemet för farmakovigilans och kapitel IX, ska den berörda medlemsstatens behöriga myndighet uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge denne tillfälle att lämna synpunkter.

I sådana fall ska den berörda medlemsstaten underrätta övriga medlemsstater, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om detta.

Den berörda medlemsstaten ska i förekommande fall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att en innehavare av godkännande för försäljning omfattas av effektiva, proportionella och avskräckande sanktioner i enlighet med artikel 206.

Artikel 189

Samarbete vid inspektioner

1. På begäran av en eller flera behöriga myndigheter får de inspektioner som avses i artikel 188.3 och 188.5 utföras av officiella företrädare från mer än en medlemsstat, tillsammans med läkemedelsmyndighetens inspektörer i enlighet med artikel 52.2 a i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] (den gemensamma inspektionen).

Den behöriga myndighet i medlemsstaten som tar emot en begäran om en gemensam inspektion ska vidta alla rimliga åtgärder för att godta denna begäran, och samordna och stödja den gemensamma inspektionen, om

a) det visas eller finns rimliga skäl att misstänka att den verksamhet som utförs inom territoriet för den medlemsstat som tar emot begäran utgör en risk för säkerheten och kvaliteten i medlemsstaten för den behöriga myndighet som begär den gemensamma inspektionen,

b) de behöriga myndigheter i medlemsstaten som begär den gemensamma inspektionen är i behov av särskild teknisk sakkunskap som finns tillgänglig i den medlemsstat som tar emot begäran om den gemensamma inspektionen,

c) den behöriga myndighet i medlemsstaten som tar emot begäran godtar att det finns andra rimliga skäl att utföra en gemensam inspektion, såsom utbildning av inspektörer och utbyte av god praxis.

2. De behöriga myndigheter som deltar i en gemensam inspektion ska före inspektionen ingå en överenskommelse som fastställer minst följande:

a) Den gemensamma inspektionens omfattning och syfte.

b) De deltagande inspektörernas roller under och efter inspektionen, inklusive utnämningen av en myndighet som ska leda inspektionen.

c) Befogenheter och ansvarsområden för var och en av de behöriga myndigheterna.

3. De behöriga myndigheter som deltar i den gemensamma inspektionen ska i den överenskommelsen åta sig att gemensamt godta resultaten av inspektionen.

4. Om den gemensamma inspektionen utförs i en av medlemsstaterna ska den behöriga myndighet som leder den gemensamma inspektionen säkerställa att den utförs i enlighet med den nationella lagstiftningen i den medlemsstat där den gemensamma inspektionen äger rum.

5. Medlemsstaterna får inrätta gemensamma inspektionsprogram för att underlätta rutinmässiga gemensamma inspektioner. Medlemsstaterna får genomföra sådana program inom ramen för en överenskommelse enligt punkterna 2 och 3.

6. En behörig myndighet i en medlemsstat får begära att en annan behörig myndighet tar över en av dess inspektioner som avses i artikel 188.3 och 188.5.

7. Den andra behöriga myndigheten i medlemsstaten ska inom tio dagar meddela den begärande behöriga myndigheten om den godtar begäran om att utföra inspektionen eller inte. Om den godtar begäran ska den i egenskap av behörig myndighet ansvara för att utföra inspektionerna i enlighet med detta avsnitt.

8. Vid tillämpning av punkt 6, och när begäran godtas, ska den begärande behöriga myndigheten i god tid överlämna relevant information som är nödvändig för att utföra inspektionen till den behöriga myndighet i medlemsstaten som godtog begäran.

Artikel 190

Riktlinjer för inspektioner

1. Kommissionen får anta genomförandeakter för att fastställa principerna för

a) det tillsynssystem som avses i artikel 188.1,

b) de gemensamma inspektioner som avses i artikel 189.1,

c) informationsutbytet och samarbetet vid samordningen av inspektioner inom tillsynssystemet mellan medlemsstaterna och läkemedelsmyndigheten, och

d) betrodda tillsynsmyndigheter utanför unionen.

De genomförandeakter som avses i första stycket ska antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 214.2.

2. Medlemsstaterna ska i samarbete med läkemedelsmyndigheten fastställa utformningen av och innehållet i det tillverkningstillstånd som avses i artikel 142.1, det partihandelstillstånd som avses i artikel 163.1, den rapport som avses i artikel 188 samt de intyg om god tillverkningssed och intyg om god distributionssed som avses i artikel 188.13.

Avsnitt 2

Kontroller

Artikel 191

Kontroller av läkemedel

Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel och, i förekommande fall, innehavaren av tillverkningstillståndet, visar att kontroll har utförts av läkemedlet eller innehållsämnena samt i ett mellanled i tillverkningsprocessen, i enlighet med de metoder som fastställs i bilaga I.

Artikel 192

Inlämning av kontrollrapporter för immunologiska läkemedel

Vid tillämpningen av artikel 191 får medlemsstaterna kräva att tillverkare av immunologiska läkemedel till en behörig myndighet i medlemsstaterna lämnar in kopior av alla kontrollrapporter som undertecknats av den sakkunniga personen i enlighet med artikel 153.

Artikel 193

Medlemsstaternas kontroll av satser av ett visst läkemedel

1. En medlemsstat får, när den finner det nödvändigt av hänsyn till folkhälsan, kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning av

a) levande vacciner,

b) immunologiska läkemedel som används vid primärvaccinering av spädbarn eller andra riskgrupper,

c) immunologiska läkemedel som används vid immuniseringsprogram inom den allmänna hälsovården,

d) nya immunologiska läkemedel eller immunologiska läkemedel som tillverkats med hjälp av en teknik som är ny eller ändrad eller som är ny för en viss tillverkare, under en övergångsperiod som normalt anges i anslutning till godkännandet för försäljning,

innan läkemedlet släpps ut på marknaden sänder in prover av varje sats av bulkprodukten eller läkemedlet för undersökning av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål, såvida inte den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat tidigare undersökt ifrågavarande sats och förklarat att den överensstämmer med de godkända specifikationerna. I så fall ska den försäkran om överensstämmelse som utfärdats av en annan medlemsstat erkännas direkt. Medlemsstaterna ska säkerställa att varje sådan undersökning slutförs inom 30 dagar från det att proverna mottagits.

2. Medlemsstatens behöriga myndigheter får, av hänsyn till folkhälsan och förutsatt att en medlemsstats lagstiftning tillåter detta, kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa, innan läkemedlet övergår till fri omsättning, sänder in prover av varje sats av bulkprodukten eller läkemedlet, för testning av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål, såvida inte de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat tidigare undersökt ifrågavarande sats och förklarat att den överensstämmer med de godkända specifikationerna. ***I så fall ska den försäkran om överensstämmelse som utfärdats av en annan medlemsstat erkännas.*** Medlemsstaterna ska säkerställa att varje sådan undersökning slutförs inom 60 dagar från det att proverna mottagits. **[Ändr. 306]**

Artikel 194

Processer för beredning av läkemedel som härrör från ~~blod eller plasma från människa~~***ämnen av mänskligt ursprung*** **[Ändr. 307]**

1. Medlemsstaterna ska vidta alla åtgärder som krävs för att säkerställa att de tillverknings- och reningsprocesser som används vid beredningen av läkemedel som härrör från ~~blod eller plasma från människa~~***ämnen av mänskligt ursprung*** är ordentligt validerade, resulterar i enhetlighet mellan satserna och så långt det är tekniskt möjligt garanterar frånvaro av ***relevanta risker för människors hälsa, inbegripet*** föroreningar ~~i form av specifika virus~~. **[Ändr. 308]**

2. För att uppnå detta ska tillverkarna meddela medlemsstaternas behöriga myndigheter ~~vilken metod~~***vilka metoder*** som används för att ~~minska eller eliminera patogena virus som riskerar att överföras genom läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa~~***säkerställa kvaliteten och säkerheten hos ämnena av mänskligt ursprung enligt förordning (EU) 2024/1938***. Medlemsstatens behöriga myndighet får sända in prover av bulkprodukten eller läkemedlet för testning av ett statligt laboratorium eller ett laboratorium som har utsetts för detta ändamål, antingen i anslutning till granskningen av ansökan i enlighet med artikel 29 eller efter det att godkännande för försäljning har beviljats. **[Ändr. 309]**

Kapitel XV

Begränsningar vad gäller godkännanden för försäljning

Artikel 195

Tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännanden för försäljning eller ändring av villkoren i dessa

1. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen ska tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra godkännandet för försäljning om de anser att läkemedlet är skadligt, att det saknar terapeutisk effekt, att nytta/riskförhållandet inte är gynnsamt eller att dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna. Det ska anses att terapeutisk effekt saknas om det konstateras att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen ska tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra godkännandet för försäljning om en allvarlig risk för miljön eller folkhälsan har identifierats och denna inte i tillräcklig utsträckning har åtgärdats av innehavaren av godkännandet för försäljning ***och om riskerna inte kan minskas genom beviljandet av de villkor som föreskrivs i artikel 44.1 första stycket h eller artikel 87.1 första stycket c efter ett beslut om tillfälligt återkallande eller förändring. Alla sådana beslut ska fattas med beaktande av den kliniska nyttan med läkemedlet och patienternas behov, inbegripet tillgängliga alternativa behandlingar.*** **[Ändr. 310]**

3. Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artiklarna 6 och 9–14 eller bilaga I–V är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 90, om de villkor som avses i artiklarna 44, 45 och 87 inte har uppfyllts eller om de kontroller som avses i artikel 191 inte har utförts.

4. Punkt 2 ska även tillämpas om tillverkningen av läkemedlet inte genomförs i överensstämmelse med de uppgifter som lämnas i enlighet med bilaga I, eller om kontrollerna inte genomförs i överensstämmelse med de kontrollmetoder som beskrivs i bilaga I.

5. Medlemsstatens behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen ska tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning för en beredningskategori eller samtliga beredningar om något av kraven i artikel 143 inte längre uppfylls.

Artikel 196

Förbud mot tillhandahållande eller tillbakadragande från marknaden av ett läkemedel

1. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i artikel 195 ska medlemsstaternas behöriga myndigheter och, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att tillhandahållandet av läkemedlet förbjuds och att läkemedlet dras tillbaka från marknaden, om det anses att

a) läkemedlet är skadligt,

b) läkemedlet saknar terapeutisk effekt,

c) nytta/riskförhållandet inte är gynnsamt,

d) dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna,

e) kontrollerna av läkemedlet eller innehållsämnena och kontrollerna av mellanleden i tillverkningsprocessen inte har utförts, eller om något annat krav eller någon annan skyldighet som utgjort en förutsättning för tillverkningstillståndet inte iakttagits, eller

f) en allvarlig risk för miljön eller folkhälsan via miljön har identifierats och denna inte i tillräcklig utsträckning har åtgärdats av innehavaren av godkännandet för försäljning ***genom beviljandet av de villkor som fastställs i artikel 44.1 första stycket h eller artikel 87.1 första stycket c. Alla sådana beslut ska fattas även med beaktande av den kliniska nyttan med läkemedlet och patienternas behov, inbegripet tillgängliga alternativa behandlingar.*** **[Ändr. 311]**

2. Medlemsstatens behöriga myndighet eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen får begränsa förbudet mot att tillhandahålla läkemedlet eller tillbakadragandet av läkemedlet från marknaden till att gälla endast de satser som ifrågasatts.

3. Medlemsstatens behöriga myndighet eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen får, för ett läkemedel vars tillhandahållande har förbjudits eller som har dragits tillbaka från marknaden i enlighet med punkterna 1 och 2, i undantagsfall under en övergångsperiod tillåta att läkemedlet lämnas ut till patienter som redan behandlas med det.

Artikel 197

Misstänkta förfalskade läkemedel och läkemedel med misstänkta kvalitetsdefekter

1. Medlemsstaterna ska ha ett system som syftar till att förhindra att läkemedel som misstänks innebära en hälsorisk når patienten.

2. Det system som avses i punkt 1 ska omfatta mottagande och hantering av anmälningar av misstänkta förfalskade läkemedel och av läkemedel med misstänkta kvalitetsdefekter. Systemet ska också omfatta återkallande av läkemedel som gjorts av innehavare av godkännande för försäljning eller tillbakadragande av läkemedel från marknaden efter beslut av medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, av kommissionen från alla berörda aktörer i leveranskedjan såväl under som utanför normal arbetstid. Systemet ska också möjliggöra återkallande, när det är nödvändigt med hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal, av läkemedel från patienter som tagit emot dessa läkemedel.

3. Om läkemedlet i fråga misstänks utgöra en allvarlig risk för folkhälsan ska den behöriga myndigheten i den medlemsstat där det läkemedlet först upptäcktes utan onödigt dröjsmål utfärda en snabb varning till alla medlemsstater och till alla aktörer i leveranskedjan i den medlemsstaten. I händelse av att sådana läkemedel bedöms ha nått patienterna ska brådskande information till allmänheten utfärdas inom 24 timmar för att återkalla dessa läkemedel från patienterna. Dessa upplysningar ska innehålla tillräcklig information om de misstänkta kvalitetsdefekterna eller förfalskningen och riskerna med detta.

Artikel 198

Tillfälligt återkallande eller upphävande av tillverkningstillstånd

Utöver de åtgärder som anges i artikel 196 får medlemsstatens behöriga myndighet tillfälligt stoppa tillverkningen eller importen av läkemedel från tredjeländer, eller tillfälligt återkalla eller upphäva tillverkningstillståndet för en beredningskategori eller samtliga beredningar om kraven i artiklarna 144, 147, 153 och 191 inte uppfylls.

Artikel 199

Avslag, tillfälligt återkallande eller upphävande inom ramen för direktivet

1. Ett godkännande för försäljning av ett läkemedel får inte avslås, tillfälligt återkallas eller upphävas annat än på de grunder som fastställs i detta direktiv.

2. Ett beslut som innebär tillfälligt upphörande av tillverkning eller import av läkemedel från tredjeländer eller förbud mot att tillhandahålla läkemedel eller tillbakadragande från marknaden av ett läkemedel får inte fattas på andra grunder än de som fastställs i artiklarna 195.5 och 196.

Kapitel XVI

Allmänna bestämmelser

Artikel 200

Medlemsstaternas behöriga myndigheter

1. Medlemsstaterna ska utse de behöriga myndigheter som ska utföra uppgifter enligt detta direktiv.

2. Medlemsstaterna ska säkerställa att det finns tillräckliga ekonomiska resurser för att tillhandahålla personal och andra resurser***, inbegripet lämplig digital infrastruktur,*** som de behöriga myndigheterna behöver för att utföra de uppgifter som krävs enligt detta direktiv och [reviderad förordning (EG) nr 726/2004]. **[Ändr. 312]**

3. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska samarbeta med varandra och med läkemedelsmyndigheten och kommissionen i utförandet av sina uppgifter enligt detta direktiv och [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] för att säkerställa korrekt tillämpning och verkställande. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska översända all nödvändig information till varandra.

4. Medlemsstatens behöriga myndighet får behandla personliga hälsodata från andra källor än kliniska studier***, inbegripet real-world data,*** när den utför sina uppgifter på folkhälsoområdet, särskilt utvärdering och övervakning av läkemedel, i syfte att förbättra robustheten hos den vetenskapliga bedömningen eller kontrollera påståenden från sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning. **[Ändr. 313]**

Behandling av personuppgifter enligt detta direktiv ska omfattas av förordningarna (EU) 2016/679 och (EU) 2018/1725, beroende på vad som är tillämpligt.

Artikel 201

Samarbete med andra myndigheter

1. Vid tillämpningen av detta direktiv och när frågor uppstår om ett läkemedels rättsliga status med avseende på kopplingen till ämnen av mänskligt ursprung enligt förordning (EU) [SoHO-förordningen] ska medlemsstaterna säkerställa att deras behöriga myndigheter samråder med ***läkemedelsmyndigheten och*** de relevanta myndigheter som inrättats enligt den förordningen. **[Ändr. 314]**

2. Medlemsstaterna ska vid tillämpningen av detta direktiv vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de behöriga myndigheterna på läkemedelsområdet och tullmyndigheterna samarbetar.

2a. I syfte att förbättra rättssäkerheten och samarbetet mellan olika sektorer ska kommissionen vid behov anordna gemensamma möten mellan läkemedelsmyndigheten och de relevanta rådgivande organ och tillsynsorgan som har inrättats enligt annan unionslagstiftning för att vid tillämpningen av detta direktiv bedöma nya trender och frågor om produkters rättsliga status och nå överenskommelser om gemensamma principer för rättslig status. Sammanfattningarna och slutsatserna från dessa gemensamma möten, inbegripet varje organs yttranden och slutsatser, ska offentliggöras. **[Ändr. 315]**

Artikel 202

Medlemsstaternas utbyte av information om tillverknings- eller partihandelstillstånd för läkemedel

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna utbyter information som är av betydelse för att garantera att kraven för de tillstånd som avses i artiklarna 142 och 163, för de intyg som avses i artikel 188.13 eller för godkännanden för försäljning uppfylls.

2. På motiverad begäran ska medlemsstaterna på elektronisk väg skicka den rapport som avses i artikel 188 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat eller till läkemedelsmyndigheten.

3. Resultaten i enlighet med artikel 188.13 eller 188.14 ska vara giltiga i hela unionen.

4. I sådana undantagsfall då en medlemsstat av hänsyn till folkhälsan inte kan godta resultaten av en inspektion enligt artikel 188.1 ska den medlemsstaten utan onödigt dröjsmål underrätta kommissionen och läkemedelsmyndigheten. Läkemedelsmyndigheten ska underrätta de berörda medlemsstaterna.

5. När kommissionen underrättas om dessa avvikande ståndpunkter får den efter samråd med de berörda medlemsstaterna begära att den inspektör som gjorde den första inspektionen gör en ny inspektion; den inspektören får åtföljas av två inspektörer från medlemsstater som inte berörs av tvisten.

Artikel 203

Information om förbud mot tillhandahållande eller andra åtgärder avseende ett godkännande för försäljning

1. Varje medlemsstat ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att beslut om beviljande av godkännande för försäljning, om avslag eller återkallande av ett godkännande för försäljning, om upphävande av ett beslut om avslag eller återkallande av ett godkännande för försäljning, om förbud mot tillhandahållande eller om tillbakadragande från marknaden av ett läkemedel, utan onödigt dröjsmål meddelas läkemedelsmyndigheten tillsammans med skälen för beslutet.

2. Utöver den anmälan som görs i enlighet med artikel 116 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] ska innehavaren av godkännandet för försäljning utan onödigt dröjsmål förklara om en sådan anmäld åtgärd grundar sig på något av de skäl som anges i artikel 195 eller 196.1.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också göra en sådan anmälan enligt punkt 2 när åtgärden vidtas i ett tredjeland och när den grundar sig på något av de skäl som anges i artikel 195 eller 196.1.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också anmäla till läkemedelsmyndigheten om den åtgärd som avses i punkt 2 eller 3 grundar sig på något av de skäl som avses i artikel 195 eller 196.1.

5. Läkemedelsmyndigheten ska utan onödigt dröjsmål vidarebefordra anmälningar som den mottagit i enlighet med punkt 4 till samtliga medlemsstater.

6. Medlemsstaterna ska säkerställa att lämplig information om en åtgärd som vidtagits i enlighet med punkterna 1 och 2 och som kan vara av betydelse för folkhälsan i tredjeländer utan onödigt dröjsmål kommer till Världshälsoorganisationens kännedom tillsammans med en kopia till läkemedelsmyndigheten.

7. Läkemedelsmyndigheten ska varje år offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka godkännanden för försäljning har avslagits, upphävts eller tillfälligt återkallats i unionen, vars tillhandahållande har förbjudits eller som har dragits tillbaka från marknaden, inklusive skälen för dessa åtgärder.

Artikel 204

Delgivning av beslut om godkännanden för försäljning

1. Alla beslut som en medlemsstats behöriga myndighet fattar enligt detta direktiv ska motiveras utförligt.

2. Beslutet ska delges den berörda parten tillsammans med information om vilka möjligheter till prövning av beslutet som står till buds enligt gällande lagstiftning och inom vilken tid prövning ska begäras.

3. Beslut om att bevilja eller upphäva ett godkännande för försäljning ska offentliggöras.

Artikel 205

Godkännande av ett läkemedel av folkhälsoskäl

1. Om det saknas ett godkännande för försäljning eller en inlämnad ansökan för ett läkemedel som är godkänt i en annan medlemsstat i enlighet med kapitel III får en medlemsstat av motiverade folkhälsoskäl godkänna att detta läkemedel släpps ut på marknaden.

2. Om en medlemsstat använder sig av denna möjlighet ska den vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att kraven i detta direktiv uppfylls, särskilt de som avses i kapitlen IV, VI, IX, XIII och XIV samt artikel 206. Medlemsstaterna får besluta att artikel 74.1–74.3 inte ska gälla läkemedel som godkänts enligt punkt 1.

3. Innan en medlemsstat beviljar ett sådant godkännande för försäljning

a) ska den underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i den medlemsstat där det berörda läkemedlet godkänts om förslaget att bevilja ett godkännande för försäljning enligt denna artikel för läkemedlet,

b) får den begära att den behöriga myndigheten i den medlemsstaten tillhandahåller en kopia av utredningsrapporten enligt artikel 43.5 och av det godkännande för försäljning som är i kraft för det berörda läkemedlet. På begäran ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten inom 30 dagar från det att begäran mottagits tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten och godkännandet för försäljning för det berörda läkemedlet.

4. Kommissionen ska upprätta ett för allmänheten tillgängligt register över läkemedel som godkänts i enlighet med punkt 1. Medlemsstaterna ska underrätta kommissionen om ett läkemedel beviljas godkännande, eller om dess godkännande upphör, i enlighet med punkt 1, och ange namn eller firma för innehavaren av godkännandet samt dennes stadigvarande adress. Kommissionen ska ändra registret över läkemedel i enlighet med detta och offentliggöra det på sin webbplats.

Artikel 206

Sanktioner

1. Medlemsstaterna ska fastställa regler om sanktioner för överträdelse av nationella bestämmelser som antagits enligt detta direktiv och vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de tillämpas. Sanktionerna ska vara effektiva, proportionella och avskräckande. Medlemsstaterna ska utan dröjsmål till kommissionen anmäla dessa regler och åtgärder samt eventuella ändringar som berör dem.

Dessa sanktioner ska inte vara mindre stränga än de som tillämpas vid överträdelser av liknande art och svårighetsgrad av nationell rätt.

1a. Vid fastställandet av typen av och nivån på sanktioner som ska införas vid överträdelser ska medlemsstaternas behöriga myndigheter ta vederbörlig hänsyn till alla relevanta omständigheter kring den specifika överträdelsen och till följande:

a) Överträdelsens karaktär, allvar och omfattning.

b) Om överträdelsen skett endast en gång eller vid upprepade tillfällen.

c) I förekommande fall, om överträdelsen skett med uppsåt eller genom oaktsamhet.

d) Eventuella åtgärder som den överträdande parten har vidtagit för att lindra eller avhjälpa den skada som orsakats.

e) Graden av samarbete med de behöriga myndigheterna för att komma till rätta med överträdelsen och minska dess potentiella negativa effekter. **[Ändr. 316]**

2. De regler som avses i punkt 1 första stycket ska bland annat inriktas på följande:

a) Tillverkning, distribution, förmedling, import och export av förfalskade läkemedel, samt distansförsäljning av förfalskade läkemedel till allmänheten.

b) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller tillverkning, distribution, import och export av aktiva substanser.

c) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller användningen av hjälpämnen.

d) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller farmakovigilans.

e) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller marknadsföring.

ea) Vid bristande efterlevnad av de skyldigheter som fastställs i artikel 58a ska effektiva, proportionella och avskräckande ekonomiska sanktioner tillämpas. **[Ändr. 317]**

3. Om så är tillämpligt ska sanktionerna beakta den risk för folkhälsan som förfalskning av läkemedel utgör.

Artikel 207

Insamling ***och hantering*** av oanvända eller utgångna läkemedel **[Ändr. 318]**

Medlemsstaterna ska säkerställa att det finns lämpliga system för insamling ***och hantering*** av oanvända eller utgångna läkemedel ***och att de insamlade läkemedlen hanteras korrekt utan något läckage till miljön som tekniskt sett kan undvikas***. **[Ändr. 319]**

1a. Senast den... [18 månader från den dag då detta direktiv träder i kraft] ska medlemsstaterna utarbeta nationella planer som innehåller åtgärder för att

a) övervaka graden av korrekt och felaktigt bortskaffande av oanvända och utgångna läkemedel,

b) informera allmänheten om miljöriskerna i samband med felaktigt bortskaffande av läkemedel, särskilt sådana som innehåller substanser som avses i artikel 22.2,

c) informera hälso- och sjukvårdspersonal om miljöriskerna i samband med felaktigt bortskaffande av oanvända eller utgångna läkemedel, särskilt sådana som innehåller substanser som avses i artikel 22.2,

d) öka graden av korrekt bortskaffande av oanvända eller utgångna läkemedel, och

e) utse offentliga eller privata aktörer, eller båda, som ska ansvara för de insamlingssystem som avses i punkt 1. **[Ändr. 320]**

1b. Medlemsstaterna ska lägga fram de nationella planerna för kommissionen. **[Ändr. 321]**

Artikel 208

Intresseförklaring

1. Medlemsstaterna ska för att garantera oberoende och insyn säkerställa att tjänstemän som företräder den behöriga myndigheten och som ansvarar för att bevilja godkännanden samt rapportörer och experter som arbetar med godkännande och övervakning av läkemedel inte har några ***direkta eller indirekta*** ekonomiska eller andra intressen i läkemedelsindustrin som skulle kunna äventyra deras ***opartiskhet och*** oberoende. Dessa personer ska varje år avge en ~~försäkran~~***förklaring*** om sina ekonomiska intressen***, som ska uppdateras årligen eller närhelst det är nödvändigt***. ***Förklaringen ska göras tillgänglig på begäran.*** **[Ändr. 322]**

2. Medlemsstaterna ska dessutom säkerställa att den behöriga myndigheten offentliggör sin och de egna kommittéernas***, inbegripet deras arbetsgrupper och expertgrupper,*** arbetsordning, dagordningar och protokoll från sina sammanträden med de beslut som fattats, rösternas fördelning samt motiveringar, inklusive minoritetens uppfattningar. **[Ändr. 323]**

Kapitel XVII

Särskilda bestämmelser för Cypern, Irland, Malta och Förenade kungariket med avseende på Nordirland

Artikel 209

Bestämmelser för Förenade kungariket med avseende på Nordirland

1. Genom undantag från artikel 5 får de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland tillfälligt godkänna att patienter i Nordirland tillhandahålls ett läkemedel som tillhör de kategorier som avses i artikel 3.1 och 3.2 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], förutsatt att samtliga följande villkor är uppfyllda:

a) Den behöriga myndigheten i Förenade kungariket har beviljat det berörda läkemedlet ett godkännande för försäljning för andra delar av Förenade kungariket än Nordirland.

b) Det berörda läkemedlet tillhandahålls endast patienter eller slutkonsumenter på Nordirlands territorium och tillhandahålls inte i någon medlemsstat.

Giltighetstiden för det tillfälliga godkännandet ska vara högst sex månader.

Trots den angivna giltighetstiden ska det tillfälliga godkännandet upphöra att gälla om det berörda läkemedlet har beviljats ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 13 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], eller om ett sådant godkännande för försäljning har avslagits i enlighet med den artikeln.

2. Genom undantag från artikel 56.4 får godkännanden för försäljning beviljas av de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland

a) för sökande som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland,

b) för innehavare av godkännande för försäljning som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland, i enlighet med det förfarande för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarande som fastställs i kapitel III avsnitten 3 och 4.

De behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland får förlänga godkännanden för försäljning som beviljats före den 20 april 2022 för innehavare av godkännande för försäljning som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland.

3. Genom undantag från artiklarna 33.1, 33.3, 33.4 och 35.1 ska, om en ansökan om godkännande för försäljning lämnas in i en eller flera medlemsstater och i Förenade kungariket med avseende på Nordirland, eller om en ansökan om godkännande för försäljning lämnas in i Förenade kungariket med avseende på Nordirland för ett läkemedel som redan håller på att granskas eller har godkänts i en medlemsstat, en ansökan som gäller Förenade kungariket med avseende på Nordirland inte behöva lämnas in i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4, förutsatt att samtliga följande villkor är uppfyllda:

a) Godkännandet för försäljning för Förenade kungariket med avseende på Nordirland beviljas av den behöriga myndigheten för Förenade kungariket med avseende på Nordirland i enlighet med unionsrätten, och efterlevnad av unionsrätten säkerställs under giltighetstiden för godkännandet för försäljning.

b) De läkemedel som godkänts av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland tillhandahålls endast patienter eller slutkonsumenter på Nordirlands territorium, och de tillhandahålls inte i någon medlemsstat.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel för vilket ett godkännande för försäljning redan har beviljats för Förenade kungariket med avseende på Nordirland i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4 före den 20 april 2022 ska kunna dra tillbaka godkännandet för försäljning för Förenade kungariket med avseende på Nordirland från förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarandet, och lämna in en ansökan om godkännande för försäljning av det läkemedlet till de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland i enlighet med punkt 1.

5. När det gäller kvalitetskontroll enligt artikel 8 som utförs i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland av läkemedel som ingår i den förteckning som avses i artikel 211.9 men som inte har godkänts av kommissionen, får de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland betrakta sådan kontroll som befogad i den mening som avses i artikel 8 b, utan att göra en bedömning från fall till fall, förutsatt att följande gäller:

a) Varje sats av de berörda läkemedlen frisläpps av en sakkunnig person på en anläggning i unionen eller i Nordirland eller av en sakkunnig person på en anläggning i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland som tillämpar kvalitetsstandarder som är likvärdiga med dem som fastställs i artikel 153.

b) Den anläggning som har utsetts av den tredje part som utför kvalitetskontrollen står under tillsyn av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket, inklusive genom kontroller på plats.

c) Om satsen frisläpps av en sakkunnig person som är bosatt och verksam i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland försäkrar innehavaren av tillverkningstillståndet att denne den 20 april 2022 inte hade tillgång till någon sakkunnig person som var bosatt och verksam i unionen.

6. Genom undantag från artikel 142.1 ska de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland tillåta att läkemedel importeras från andra delar av Förenade kungariket än Nordirland av innehavare av partihandelstillstånd enligt artikel 163.1 som saknar relevant tillverkningstillstånd, förutsatt att samtliga följande villkor är uppfyllda:

a) Läkemedlen har genomgått kvalitetskontroll antingen i unionen enligt artikel 153.3 eller i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland i överensstämmelse med artikel 8 b.

b) Läkemedlen har varit föremål för frisläppande av satsen av en sakkunnig person i unionen i enlighet med artikel 153.1 eller, när det gäller läkemedel som godkänts av Förenade kungariket med avseende på Nordirland, i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland som tillämpar kvalitetsstandarder som är likvärdiga med dem som fastställs i artikel 153.1.

c) Godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet har beviljats i enlighet med unionsrätten av den behöriga myndigheten i en medlemsstat eller av kommissionen eller, när det gäller läkemedel som släpps ut på marknaden i Nordirland, av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland.

d) Läkemedlen görs endast tillgängliga för patienter eller slutkonsumenter i den medlemsstat till vilken läkemedlen importeras eller, om de importeras till Nordirland, endast för patienter eller slutkonsumenter i Nordirland.

e) Läkemedlen är märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 67.

7. När det gäller satser av läkemedel som exporteras till andra delar av Förenade kungariket än Nordirland från en medlemsstat och därefter importeras till Nordirland, ska de kontroller vid import som avses i artikel 153.1 första och andra styckena inte krävas förutsatt att dessa satser har genomgått sådana kontroller i en medlemsstat innan de exporteras till andra delar av Förenade kungariket än Nordirland och att de åtföljs av de kontrollrapporter som avses i artikel 153.1 tredje stycket.

8. När tillverkningstillståndet beviljas av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland får den sakkunniga person som avses i artikel 151.1 vara bosatt och verksam i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland. Denna punkt ska inte tillämpas när innehavaren av tillverkningstillståndet redan den 20 april 2022 hade tillgång till en sakkunnig person som var bosatt och verksam i unionen.

9. Genom undantag från artikel 99.5 får, när godkännandet för försäljning beviljas av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland, den sakkunniga person som avses i artikel 99.4 a vara bosatt och verksam i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland. Denna punkt ska inte tillämpas när innehavaren av godkännandet för försäljning redan den 20 april 2022 hade tillgång till en sakkunnig person som var bosatt och verksam i unionen.

10. De behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland ska på sin webbplats offentliggöra en förteckning över läkemedel på vilka de har tillämpat eller avser att tillämpa de undantag som anges i denna artikel och ska säkerställa att förteckningen uppdateras och sköts på ett oberoende sätt, åtminstone var sjätte månad.

Artikel 210

Tillsynsfunktioner som utförs i Förenade kungariket

1. Kommissionen ska fortlöpande övervaka sådan utveckling i Förenade kungariket som kan påverka skyddsnivån när det gäller de tillsynsfunktioner som avses i artiklarna 99.4, 151.3, 211.1, 211.2, 211.5, 211.6, 209.6 och 209.7 och som utförs i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland, med särskilt beaktande av följande faktorer:

a) Reglerna i Förenade kungarikets lagstiftning om beviljande av godkännande för försäljning, skyldigheter för innehavare av godkännande för försäljning, beviljande av tillverkningstillstånd, skyldigheter för innehavare av tillverkningstillstånd, de sakkunniga personerna och deras skyldigheter, kvalitetskontroll, frisläppande av satser och farmakovigilans.

b) Om de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket säkerställer den faktiska tillämpningen av de regler som avses i led a inom sitt territorium, genom bland annat inspektioner och granskningar av innehavare av godkännande för försäljning, innehavare av tillverkningstillstånd och partihandlare som befinner sig på landets territorium, och genom kontroller på plats i de berörda lokalerna avseende utövandet av de tillsynsfunktioner som avses i led a.

2. Om kommissionen finner att den skyddsnivå för folkhälsan som Förenade kungariket säkerställer genom regler om tillverkning, distribution och användning av läkemedel och genom den faktiska tillämpningen av de reglerna inte längre är väsentligen likvärdig med den skyddsnivå som garanteras inom unionen, eller om kommissionen inte har tillräckligt med information för att kunna fastställa om Förenade kungariket säkerställer en väsentligen likvärdig skyddsnivå för folkhälsan, ska kommissionen underrätta Förenade kungariket om detta genom en skriftlig anmälan med angivande av utförliga skäl.

Inom sex månader från den skriftliga anmälan enligt första stycket ska kommissionen inleda samråd med Förenade kungariket i syfte att komma till rätta med den situation som gav upphov till den skriftliga anmälan. I motiverade fall får kommissionen förlänga denna period med tre månader.

3. Om den situation som gav upphov till den skriftliga anmälan enligt punkt 2 första stycket inte åtgärdas inom den tidsfrist som anges i punkt 2 andra stycket ska kommissionen ha befogenhet att anta en delegerad akt om ändring eller komplettering av de bestämmelser som avses i punkt 1 och vars tillämpning ska avbrytas tillfälligt.

4. Om en delegerad akt enligt punkt 3 har antagits ska de bestämmelser som avses i inledningsfrasen i punkt 1 och som anges i den delegerade akten upphöra att gälla den första dagen i den månad som följer på den delegerade aktens ikraftträdande.

5. Om den situation som gav upphov till antagandet av den delegerade akten enligt punkt 3 har åtgärdats ska kommissionen anta en delegerad akt som anger att de bestämmelser vars tillämpning tillfälligt avbrutits återigen ska vara tillämpliga. I sådana fall ska de bestämmelser som anges i den delegerade akt som antas enligt den här punkten återigen börja tillämpas den första dagen i den månad som följer på ikraftträdandet av den delegerade akt som avses i den här punkten.

Artikel 211

Bestämmelser för Cypern, Irland och Malta som är tillämpliga till och med den 31 december 2024

1. Genom undantag från artikel 56.4 får godkännanden för försäljning beviljas i enlighet med det förfarande för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarande som fastställs i kapitel III avsnitten 3 och 4 för innehavare av godkännande för försäljning som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland.

Till och med den 31 december 2024 får de behöriga myndigheterna i Cypern, Irland och Malta förlänga godkännanden för försäljning som beviljats före den 20 april 2022 för innehavare av godkännande för försäljning som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland.

De godkännanden för försäljning som beviljats eller förlängts av de behöriga myndigheterna i Cypern, Irland eller Malta i enlighet med första och andra styckena ska upphöra att gälla senast den 31 december 2026.

2. När det gäller kvalitetskontroll enligt artikel 8 som utförs i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland av läkemedel som ingår i den förteckning som avses i punkt 9 men som inte har godkänts av kommissionen, får de behöriga myndigheterna i Cypern, Irland och Malta till och med den 31 december 2024 betrakta sådan kontroll som befogad i den mening som avses i artikel 8 b, utan att göra en bedömning från fall till fall, förutsatt att följande gäller:

a) Varje sats av de berörda läkemedlen frisläpps av en sakkunnig person på en anläggning i unionen eller i Nordirland eller av en sakkunnig person på en anläggning i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland som tillämpar kvalitetsstandarder som är likvärdiga med dem som fastställs i artikel 153.1.

b) Den anläggning som har utsetts av den tredje part som utför kvalitetskontrollen står under tillsyn av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket, inklusive genom kontroller på plats.

c) Om satsen frisläpps av en sakkunnig person som är bosatt och verksam i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland försäkrar innehavaren av tillverkningstillståndet att denne den 20 april 2022 inte hade tillgång till någon sakkunnig person som var bosatt och verksam i unionen.

3. Genom undantag från artikel 142.1 ska de behöriga myndigheterna i Cypern, Irland och Malta tillåta att läkemedel importeras från andra delar av Förenade kungariket än Nordirland av innehavare av partihandelstillstånd enligt artikel 163.1 som saknar relevant tillverkningstillstånd, förutsatt att samtliga följande villkor är uppfyllda:

a) Läkemedlen har genomgått kvalitetskontroll antingen i unionen enligt artikel 153.3 eller i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland i överensstämmelse med artikel 8 b.

b) Läkemedlen har varit föremål för frisläppande av satsen av en sakkunnig person i unionen i enlighet med artikel 153.1 eller, när det gäller läkemedel som godkänts av de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland, i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland som tillämpar kvalitetsstandarder som är likvärdiga med dem som fastställs i artikel 153.1.

c) Godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet har beviljats i enlighet med unionsrätten av den behöriga myndigheten i en medlemsstat eller av kommissionen eller, när det gäller läkemedel som släpps ut på marknaden i Nordirland, av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland.

d) Läkemedlen görs endast tillgängliga för patienter eller slutkonsumenter i den medlemsstat till vilken läkemedlen importeras eller, om de importeras till Nordirland, endast för patienter eller slutkonsumenter i Nordirland.

e) Läkemedlen är märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 67.

Artikel 166.1 b ska inte tillämpas på import som uppfyller villkoren i första stycket.

4. När det gäller satser av läkemedel som exporteras till andra delar av Förenade kungariket än Nordirland från en medlemsstat och därefter importeras till och med den 31 december 2024 till Cypern, Irland eller Malta, ska de kontroller vid import som avses i artikel 153.1 första och andra styckena inte krävas, förutsatt att dessa satser har genomgått sådana kontroller i en medlemsstat innan de exporteras till andra delar av Förenade kungariket än Nordirland och att de åtföljs av de kontrollrapporter som avses i artikel 153.1 tredje stycket.

5. Genom undantag från artikel 205.1 får de behöriga myndigheterna i Cypern och Malta, om det saknas ett godkännande för försäljning eller en inlämnad ansökan om godkännande för försäljning, till och med den 31 december 2024 av motiverade folkhälsoskäl godkänna att ett läkemedel som godkänts i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland släpps ut på deras nationella marknad.

De behöriga myndigheterna i Cypern och Malta får också behålla eller, till och med den 31 december 2024, förlänga godkännanden för försäljning som beviljats enligt artikel 205.1 före den 20 april 2022 och som tillåter att ett läkemedel som godkänts i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland släpps ut på deras nationella marknad.

Godkännanden som beviljats, förlängts eller behållits i enlighet med första eller andra stycket ska inte vara giltiga efter den 31 december 2026.

6. Genom undantag från artikel 56.4 får de behöriga myndigheterna i Malta och Cypern bevilja sådana godkännanden för försäljning som avses i punkt 5 för innehavare av godkännande för försäljning som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland.

7. Om de behöriga myndigheterna i Cypern eller Malta beviljar eller förlänger ett godkännande för försäljning enligt punkt 5 ska de säkerställa att kraven i detta direktiv är uppfyllda.

8. Innan de behöriga myndigheterna i Cypern eller Malta beviljar ett godkännande för försäljning enligt punkt 5

a) ska de underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland om förslaget att bevilja ett godkännande för försäljning eller förlänga ett godkännande för försäljning enligt punkterna 5–8 avseende det berörda läkemedlet,

b) får de begära att den behöriga myndigheten i Förenade kungariket överlämnar relevant information om godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet.

9. De behöriga myndigheterna i Cypern, Irland och Malta ska på sin webbplats offentliggöra en förteckning över läkemedel på vilka de har tillämpat eller avser att tillämpa de undantag som anges i denna artikel och ska säkerställa att förteckningen uppdateras och sköts på ett oberoende sätt, åtminstone var sjätte månad.

Artikel 212

Undantag för läkemedel som släpps ut på marknaden i Cypern, Irland, Malta eller Nordirland

De undantag som anges i artiklarna 211.1, 211.6, 8, 209.6, 209.7, 153.3, 99.4 och 211.5 ska inte påverka de skyldigheter som innehavaren av godkännandet för försäljning har att säkerställa kvalitet, säkerhet och effekt hos det läkemedel som släpps ut på marknaden i Cypern, Irland, Malta eller Nordirland enligt detta direktiv.

Kapitel XVIII

Slutbestämmelser

Artikel 213

Ändring av bilagorna

Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 215 för att ändra bilagorna I–VI i syfte att anpassa dem till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och för att ändra artikel 22 vad gäller de krav för miljöriskbedömningen som fastställs i punkterna 2, 3, 4 och 6 i den artikeln.

Artikel 214

Ständiga kommittén för humanläkemedel

1. Kommissionen ska biträdas av ständiga kommittén för humanläkemedel. Denna kommitté ska vara en kommitté i den mening som avses i förordning (EU) nr 182/2011.

2. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5 i förordning (EU) nr 182/2011 tillämpas.

3. Om kommitténs yttrande ska inhämtas genom skriftligt förfarande och det hänvisas till denna punkt, ska det förfarandet avslutas utan resultat endast om kommitténs ordförande, inom tidsfristen för att avge yttrandet, så beslutar.

4. Den ständiga kommittén för ~~läkemedels arbetsordning ska offentliggöras~~***läkemedel ska offentliggöra arbetsordningen, förteckningar över vilka enheter som har deltagit i dess sammanträden, föredragningslistor och protokoll från sammanträdena, tillsammans med de beslut som har fattats och, i tillämpliga fall, rösternas fördelning samt motiveringar, inklusive minoritetens uppfattningar***. **[Ändr. 324]**

5. Ständiga kommittén för humanläkemedel ska säkerställa att dess arbetsordning anpassas till behovet av att snabbt göra läkemedel tillgängliga för patienterna och beakta de uppgifter som åligger den enligt kapitel III och förfarandet i artikel 42.

Artikel 215

Utövande av delegeringen

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.

2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 4.2, 24.5, 25.9, 26.3, 28.2, 28.3, 27.3, 63.5, 65.2, 67.2, 88.1, 92.4, 126.1, 150.3, 153.4, 161, 210.4 och 213 ges till kommissionen för en period på fem år från och med den [Publikationsbyrån: för in datum = datumet för detta direktivs ikraftträdande]. Kommissionen ska utarbeta en rapport om delegeringen av befogenhet senast nio månader före utgången av perioden på fem år. Delegeringen av befogenhet ska genom tyst medgivande förlängas med perioder av samma längd, såvida inte Europaparlamentet eller rådet motsätter sig en sådan förlängning senast tre månader före utgången av perioden i fråga.

Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artikel 210.3 och 210.5 ges till kommissionen tills vidare från och med den [Publikationsbyrån: för in datum = datumet för detta direktivs ikraftträdande].

3. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 4.2, 24.5, 25.9, 26.3, 27.3, 28.2, 28.3, 63.5, 65.2, 67.2, 88.1, 92.4, 126.1, 150.3, 153.4, 161, 210.4 och 213 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det ska inte påverka giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.

4. Innan kommissionen antar en delegerad akt ska den samråda med experter som utsetts av varje medlemsstat i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning.

5. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

6. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 6.2, 26.3, 24.5, 28.2, 28.3, 27.3, 63.5, 65.2, 67.2, 88.1, 92.4, 126.1, 150.3, 153.4, 161, 210.4 och 213 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

Artikel 216

Rapport

1. Senast den [Publikationsbyrån: för in datum = 10 år efter 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om tillämpningen av detta direktiv, inklusive en bedömning av huruvida direktivets mål uppfyllts och av de resurser som krävs för att genomföra det***, inbegripet avseende den reviderade ramen för perioder av lagstadgat uppgiftsskydd***.* **[Ändr. 325]**

1a. Senast den... [två år från dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet med en utvärdering av hur lämplig ramen för homeopatiska produkter är, i synnerhet i fråga om aspekter av folkhälsa och patientskydd. Rapporten ska i tillämpliga fall åtföljas av ett lagstiftningsförslag. **[Ändr. 326]**

Artikel 216a

Främjande av forskning, innovation och tillverkning av läkemedel i unionen

1. Kommissionen ska fastställa en strategi för främjande av forskning, innovation och tillverkning av läkemedel i unionen på grundval av resultaten i den rapport som avses i punkt 2. Medlemsstaterna ska uppmuntras att delta i denna strategi.

2. Senast den... [två år från dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska kommissionen lägga fram en konsekvensbedömning med en utvärdering av potentiella åtgärder på unionsnivå och på medlemsstatsnivå för att främja forskning, innovation och tillverkning av kritiska läkemedel i unionen. Rapporten ska utvärdera effekten av åtgärder såsom

a) finansiering och push- och pullincitament som är inriktade på att främja forskning och innovation i unionen, inbegripet offentlig och privat finansiering av preklinisk och klinisk forskning och innovation,

b) offentlig-privata partnerskap inom forskning och innovation,

c) regleringsstöd till offentliga forsknings- och innovationsenheter,

d) incitament för tillverkning av kritiska läkemedel inom unionen.

Alla föreslagna åtgärder ska ligga i linje med utvecklingen av unionens strategiska oberoende i fråga om läkemedel. **[Ändr. 327]**

Artikel 217

Upphävande

1. Direktiv 2001/83/EG ska upphöra att gälla med verkan från och med den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

2. Direktiv 2009/35/EG ska upphöra att gälla med verkan från och med den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

3. Hänvisningar till de upphävda direktiven 2001/83/EG och 2009/35/EG ska anses som hänvisningar till det här direktivet. Hänvisningar till det upphävda direktivet 2001/83/EG ska läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga VIII.

Artikel 218

Övergångsbestämmelser

1. Förfarandena gällande ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som validerats i enlighet med artikel 19 i direktiv 2001/83/EG före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] och som pågick den [Publikationsbyrån: för in datum = dagen före 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] ska slutföras i enlighet med artikel 29.

2. Förfaranden som inletts på grundval av artiklarna 29, 30, 31 och 107i i direktiv 2001/83/EG före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] och som pågick den [Publikationsbyrån: för in datum = dagen före 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] ska slutföras i enlighet med artiklarna 32–34 eller artikel 107k i det direktivet, beroende på vad som är lämpligt, i den lydelse som var tillämplig den [Publikationsbyrån: för in datum = dagen före 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

3. Detta direktiv ska också tillämpas på läkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

Detta direktiv ska också tillämpas på registrering av homeopatika och traditionella växtbaserade läkemedel som utförts i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

4. Genom undantag från kapitel VI får läkemedel som släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] fortsätta att tillhandahållas på marknaden till och med den [Publikationsbyrån: för in datum = fem år efter 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande], förutsatt att de uppfyller de bestämmelser om märkning och bipacksedel i avdelning V i direktiv 2001/83/EG som var tillämpliga den [Publikationsbyrån: för in datum = dagen före 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

5. Genom undantag från artikel 81 ska referensläkemedel för vilka ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] omfattas av de bestämmelser om perioder av uppgiftsskydd i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG som var tillämpliga den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande] till och med den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

6. Genom undantag från punkt 3 ska de rapporteringsskyldigheter som avses i artikel 57 inte tillämpas på läkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den [Publikationsbyrån: för in datum = 18 månader efter datumet för detta direktivs ikraftträdande].

Artikel 219

Införlivande

1. Medlemsstaterna ska sätta i kraft de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv [18 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande]. De ska genast underrätta kommissionen om texten till dessa bestämmelser.

2. När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. De ska även innehålla en uppgift om att hänvisningar i befintliga lagar och andra författningar till de direktiv som upphävs genom det här direktivet ska anses som hänvisningar till det här direktivet. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras och om hur uppgiften ska formuleras ska varje medlemsstat själv utfärda.

3. Medlemsstaterna ska underrätta kommissionen om texten till de centrala bestämmelser i nationell rätt som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 220

Ikraftträdande

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 221

Adressater

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i … den

På Europaparlamentets vägnar	*På rådets vägnar*
Ordförande	*Ordförande*

Bilaga I

INFORMATION SOM AVSES I ANSÖKAN

(1) Sökandens namn eller firma och stadigvarande adress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren.

(2) Läkemedlets benämning.

(3) Kvantitativa och kvantitativa uppgifter om läkemedlets samtliga beståndsdelar, inklusive hänvisning till det internationella generiska namn (INN-namn) som rekommenderas av Världshälsoorganisationen, om det finns ett INN-namn på läkemedlet, eller uppgift om det kemiska namnet.

(4) En miljöriskbedömning i enlighet med kraven i artiklarna 22 och 23.

(5) För humanläkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer, en miljöriskbedömning som identifierar och karakteriserar möjliga faror för människors hälsa, djur och miljön. Bedömningen ska utföras i enlighet med de delar som beskrivs i artikel 8 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] och kraven i bilaga II till detta direktiv, som bygger på principerna i bilaga II till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG ([1]), med hänsyn till läkemedlens särskilda egenskaper.

(6) Beskrivning av tillverkningsmetoden.

(7) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

(8) Dosering, läkemedelsform, administreringsmetod, administreringsväg och förväntad hållbarhet.

(9) Skälen för eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som ska vidtas vid förvaring av läkemedlet, administrering till patienter och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.

(10) Beskrivning av de kontrollmetoder som tillverkaren använder.

(11) En skriftlig bekräftelse att tillverkaren av läkemedlet, genom revisioner, har kontrollerat att tillverkaren av den aktiva substansen följer principerna för god tillverkningssed i enlighet med artikel 160. Den skriftliga bekräftelsen ska innehålla en hänvisning till datum för revisionen och en försäkran om att resultatet av revisionen bekräftar att tillverkningen följer principerna för god tillverkningssed.

(12) Resultat av

(a) farmaceutiska tester (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),

(b) prekliniska tester (toxikologiska och farmakologiska),

(c) kliniska prövningar.

(13) I förekommande fall, evidens från andra kliniska uppgiftskällor (icke-interventionsstudier, register).

([1]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG – Kommissionens uttalande (EGT L 106, 17.4.2001, s. 1).

(14) En sammanfattning av sökandens system för farmakovigilans där följande ska ingå:

(a) Bevis för att sökanden till sitt förfogande har en sakkunnig person som ansvarar för farmakovigilansen.

(b) Namn på de medlemsstater där den sakkunniga personen är bosatt och verksam.

(c) Kontaktuppgifter för den sakkunniga personen.

(d) En undertecknad försäkran från sökanden om att sökanden har de resurser som krävs för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i kapitel VI.

(e) En hänvisning till den plats där masterfilen för systemet för farmakovigilans med avseende på läkemedlet förvaras.

(15) Den riskhanteringsplan som beskriver det riskhanteringssystem som sökanden kommer att inrätta för det berörda läkemedlet, samt en sammanfattning av denna.

(16) Ett uttalande om att de kliniska prövningar som genomförts utanför Europeiska unionen uppfyller de etiska kraven i förordning (EU) nr 536/2014.

(17) En produktresumé i enlighet med artikel 62, en modell av den yttre förpackningen med de uppgifter som anges i bilaga IV, en modell av läkemedelsbehållaren med de uppgifter som anges i artikel 66 och en bipacksedel i enlighet med artikel 64.

(18) Ett dokument som visar att tillverkaren är har tillstånd att tillverka läkemedel i sitt hemland.

(19) Kopior av följande:

(a) Eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i ett tredjeland för utsläppande av läkemedlet på marknaden, en sammanfattning av säkerhetsuppgifterna inklusive de uppgifter som ingår i den periodiska säkerhetsrapporten, i förekommande fall, och rapporter om misstänkta biverkningar, samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning som lämnats in i enlighet med detta direktiv.

(b) Den produktresumé som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 62 eller som medlemsstatens behöriga myndigheter godkänt i enlighet med artikel 43 och den bipacksedel som föreslagits i enlighet med artikel 64 eller som godkänts av medlemsstatens behöriga myndigheter i enlighet med artikel 76.

(c) Uppgifter om eventuella beslut om att avslå ett godkännande för försäljning som fattats inom unionen eller i ett tredjeland, samt skälen till ett sådant beslut.

(20) En kopia av varje klassificering av läkemedlet som särläkemedel enligt definitionen i artikel 63 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], åtföljd av en kopia av det relevanta yttrandet från läkemedelsmyndigheten.

(21) Om ansökan gäller ett antimikrobiellt medel ska ansökan även innehålla följande:

a) En strategi ***och åtkomstplan*** för antimikrobiell läkemedelsbehandling som särskilt ska innehålla **[Ändr. 328]**

(i) information om riskreducerande åtgärder för att begränsa utvecklingen av antimikrobiell resistens till följd av läkemedlets användning, förskrivning och administrering,

(ii) uppgift om hur innehavaren av godkännandet för försäljning avser att övervaka och till den behöriga myndigheten rapportera resistens mot det antimikrobiella medlet.

iia) information om åtgärder för en strategi för att främja tillgång, inbegripet föreslagen produktionskedjekapacitet, **[Ändr. 329]**

iib) information om åtgärder för att säkerställa att godkännanden för försäljning tas emot för nyckelterritorier i rätt tid, och **[Ändr. 330]**

iic) information om åtgärder för att övervaka effektiviteten i strategin och tillgången. **[Ändr. 331]**

b) En beskrivning av de särskilda informationskrav som anges i artikel 58.

c) Uppgifter om den förpackningsstorlek som överensstämmer med den vanliga doseringen och behandlingstiden.

(22) Om en ansökan gäller godkännandet för försäljning av en radionuklidgenerator ska den, utöver de krav som anges i artiklarna 6 och 9, även innehålla följande:

(a) En allmän beskrivning av systemet tillsammans med en detaljerad beskrivning av de komponenter i systemet som kan inverka på dotternuklidpreparatets sammansättning eller kvalitet.

(b) Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.

(23) Intyg om god tillverkningssed.

Bilaga II

ANALYTISKA, TOXIKOLOGISK-FARMAKOLOGISKA OCH KLINISKA STANDARDER OCH PROTOKOLL I FRÅGA OM UNDERSÖKNING AV LÄKEMEDEL

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Del I: Krav på standardansökan om försäljningstillstånd

1. Modul 1: Administrativa uppgifter

1.1 Innehåll

1.2 Ansökningsformulär

1.3 Produktresumé, förpackningstext och bipacksedel

1.3.1 Sammanfattning av produktens egenskaper

1.3.2 Förpackningstext och bipacksedlar

1.3.3 Modeller och prover

1.3.4 Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna

1.4 Upplysningar om experter

1.5 Särskilda krav för olika typer av ansökningar

1.6 Miljöriskbedömning

2. Modul 2: Sammanfattningar

2.1 Övergripande innehållsförteckning

2.2 Inledning

2.3 Övergripande kvalitetssammandrag

2.4 Icke-klinisk översikt

2.5 Klinisk översikt

2.6 Icke-kliniskt sammandrag

2.7 Kliniskt sammandrag

3. Modul 3: Kemisk, farmaceutisk och biologisk information för läkemedel som innehåller kemiska och/eller biologiska aktiva substanser

3.1 Format och disposition

3.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav

3.2.1 De/-n aktiva substansen/-erna

3.2.1.1 Allmän information och information om utgångs- och råmaterial

3.2.1.2 Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substans/-erna

3.2.1.3 Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna

3.2.1.4 Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna

3.2.1.5 Referensstandarder och -material

3.2.1.6 Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.

3.2.1.7 De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet

3.2.2 Färdigt läkemedel

3.2.2.1 Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet

3.2.2.2 Farmaceutiskt utvecklingsarbete

3.2.2.3 Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet

3.2.2.4 Kontroll av hjälpämnen

3.2.2.5 Kontroll av det färdiga läkemedlet

3.2.2.6 Referensstandarder och -material

3.2.2.7 Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet

3.2.2.8 Det färdiga läkemedlets hållbarhet

4. Modul 4: Icke-kliniska rapporter

4.1 Format och disposition

4.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav

4.2.1 Farmakologi

4.2.2 Farmakokinetik

4.2.3 Toxikologi

5. Modul 5: Kliniska studierapporter

5.1 Format och disposition

5.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav

5.2.1 Bio-farmaceutiska försöksrapporter

5.2.2 Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial

5.2.3 Rapporter om farmakokinetiska humanstudier

5.2.4 Rapporter om farmakodynamiska humanstudier

5.2.5 Försöksrapporter om effekt och säkerhet

5.2.5.1 Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen

5.2.5.2 Rapporter om okontrollerade kliniska försöksrapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska försöksrapporter.

5.2.6 Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras

5.2.7 Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter

Del II: Särskilda krav på förenklad ansökan om försäljningstillstånd

1. Väletablerad medicinsk användning

2. Väsentligen jämförbara läkemedel

3. Kompletterande uppgifter som krävs i särskilda fall

4. Jämförbara biologiska läkemedel

5. Kombinationsläkemedel

6. Dokumentation vid ansökningar i undantagsfall

7. Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd

Del III: Krav på ansökan om försäljningstillstånd i särskilda fall

1. Biologiska läkemedel

1.1 Plasmaderiverade läkemedel

1.2 Vaccin

2. Radioaktiva läkemedel och prekursorer

2.1 Radioaktiva läkemedel

2.2 Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning

3. Homeopatika

4. Växtbaserade läkemedel

5. Särläkemedel

Del IV: Läkemedel för avancerad terapi

1. Inledning

2. Definitioner

2.1 Läkemedel för genterapi

2.2 Läkemedel för somatisk cellterapi

3. Särskilda krav med hänsyn till modul 3

3.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

3.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

3.2.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial

3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus

3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler

3.2.2 Särskilda krav

3.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

3.3.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial

3.3.2 Särskilda krav

3.3.2.1 Utgångsmaterial

3.3.2.2 Tillverkningsprocess

3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi

3.3.2.4 Hjälpämnen

3.3.2.5 Utvecklingsstudier

3.3.2.6 Referensmaterial

3.4 Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter

3.4.1 Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007

3.4.2 Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007

4. Särskilda krav med hänsyn till modul 4

4.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

4.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

4.2.1 Farmakologi

4.2.2 Farmakokinetik

4.2.3 Toxikologi

4.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

4.3.1 Farmakologi

4.3.2 Farmakokinetik

4.3.3 Toxikologi

5. Särskilda krav med hänsyn till modul 5

5.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

5.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

5.2.1 Farmakokinetiska studier på människa

5.2.2 Farmakodynamiska studier på människa

5.2.3 Säkerhetsstudier

5.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.1 Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler

5.3.2 Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.3 Säkerhetsstudier

5.4 Särskilda krav för vävnadstekniska produkter

5.4.1 Farmakokinetiska studier

5.4.2 Farmakodynamiska studier

5.4.3 Säkerhetsstudier

Inledning och allmänna principer

(1) De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8 och artikel 10.1 skall redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och den vägledning som kommissionen har offentliggjort i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 2 B, Anvisning för sökande, Läkemedel för humant bruk, Redovisning och innehåll, CTD (*Common Technical Document*: Enhetlig teknisk handling).

(2) De särskilda uppgifterna och handlingarna skall redovisas i fem moduler enligt följande: Modul 1 med Eu-specifika administrativa, modul 2 med kvalitetssammandrag och icke-kliniska och kliniska sammanfattningar, modul 3 med kemisk, farmaceutisk och biologisk information, modul 4 med icke-kliniska rapporter och modul 5 med kliniska försöksrapporter. Denna uppställning innebär att samma format tillämpas i alla ICH-regioner [1] (Europeiska gemenskapen, USA och Japan). De fem modulerna skall noga följa instruktionerna i vol. 2 B enligt ovan när det gäller format, innehåll och numrering.

(3) EU:s CTD-disposition skall användas vid alla slags ansökningar om försäljningstillstånd oberoende av vilket ansökningsförfarande det gäller (dvs. centraliserat, decentraliserat eller nationellt) och av om det rör sig om en fullständig eller en förkortad ansökan. Den skall vidare användas oberoende av produkttyp, även för nya kemiska enheter (NCE) radioaktiva läkemedel, plasmaderivat, vaccin, örtmediciner osv.

(4) Vid sammanställning av ansökan om försäljningstillstånd skall de sökande också ta hänsyn till de vetenskapliga riktlinjer om humanläkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som kommittén för farmaceutiska specialiteter har antagit och som Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMEA) har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika volymer som ingår i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen.

(5) För de kvalitetsrelaterade delarna (kemiska, farmaceutiska och biologiska) i ansökan gäller alla monografier, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén.

(6) Tillverkningsmetoden skall uppfylla kraven i kommissionens direktiv 91/356/EEG om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel för humant bruk [2] och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som kommissionen har utfärdat i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 4.

(7) All information som är av betydelse för bedömningen av läkemedlet skall ingå i ansökan vare sig den är fördelaktig eller ofördelaktig för produkten. Särskilt viktigt är att ange alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda farmakologiska och toxikologiska eller kliniska prövningar eller försök, som har samband med produkten, och/eller fullständiga prövningar om terapeutiska indikationer som inte omfattas av ansökan.

(8) Alla kliniska prövningar som görs i EU måste följa bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel [3]. Kliniska prövningar som är gjorda utanför EU men gäller ett läkemedel som skall användas i EU, måste för att beaktas i samband med ansökan ha utformats, bedrivits och avrapporterats enligt principer för god klinisk sed och etiska normer som är likvärdiga med dem i direktiv 2001/20/EG. De skall t.ex. har genomförts enligt sådana etiska normer som Helsingforsdeklarationen ger uttryck för.

[1] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
[2] EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.
[3] EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

(9) Icke-kliniska (farmakologiska och toxikologiska) undersökningar skall utföras enligt bestämmelser om god laboratoriesed i rådets direktiv 87/18/EEG om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska [4] ämnen och 88/320/EEG om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) [5].

(10) Medlemsstaterna skall dessutom se till att samtliga djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål.

(11) För att förhållandet nytta-risk skall kunna övervakas fortlöpande måste all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all säkerhetsövervakningsinformation lämnas till den behöriga myndigheten. Efter det att försäljningstillstånd har meddelats skall alla förändringar i informationen om läkemedlet lämnas till den behöriga myndigheten enligt kraven i kommissionens förordningar (EG) nr 1084/2003 [6] och (EG) nr 1085/2003 [7] eller enligt nationella bestämmelser om det är relevant samt i vol. 9 i kommissionens publikation *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*.

Bilagan är i fyra delar:

— I del I beskrivs ansökningsformat, produktresumé, märkning, bipacksedel och redovisningskrav på standardansökningar (modulerna 1-5).

— Del II behandlar undantag för ”särskilda ansökningar”, dvs. väletablerad medicinsk användning, väsentligen likadana produkter, kombinationspreparat, jämförbara biologiska produkter, undantagsfall och blandansökningar (baserade både på litteratur och på egna undersökningar).

— Del III gäller ”särskilda ansökningskrav” för biologiska läkemedel (huvuddokument plasma och vaccinantigen), radioaktiva läkemedel, homeopatika, örtmediciner och särläkemedel.

— Del IV behandlar ”läkemedel för avancerad terapi” och gäller särskilda krav för gentekniska läkemedel (baserade på humana autologa eller allogena system, alternativt xenogena system) läkemedel för cellterapi med hjälp av mänskligt eller animaliskt ursprungsmaterial samt xenogen transplantationsläkemedel.

DEL I

KRAV PÅ STANDARDANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

1.1 **Innehåll**

En utförlig innehållsförteckning över modulerna 1-5 i ansökan om försäljningstillstånd skall tillhandahållas.

1.2 **Ansökningsformulär**

Det läkemedel som ansökan gäller skall anges med namn och namn på aktiv/-a substans/-er samt läkemedelsform, administreringssätt, styrka och produktpresentation samt förpackning.

[4] EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.
[5] EGT L 145, 11.6.1988, s. 35.
[6] Se sidan 1 i denna tidning.
[7] Se sidan 1 i denna tidning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de platser där olika tillverkningssteg sköts (inbegripandes tillverkaren av slutprodukten och en eller flera tillverkare av den/de aktiva substansen/-erna) och, om det är relevant, importörens namn och adress.

Typ av ansökan skall anges och vilka varuprover som eventuellt bifogas.

Till de administrativa uppgifterna skall bifogas kopior av det tillverkningstillstånd som avses i artikel 40 samt en förteckning över de länder i vilka tillstånd har beviljats, kopior av samtliga produktresuméer enligt artikel 11 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

På grundval av ansökningsformuläret skall information tillhandahållas om bl.a. det läkemedel ansökan gäller, rättslig grund för ansökan, vem som skall inneha det sökta försäljningstillståndet, vem eller vilka som tillverkar läkemedlet, om huruvida det är ett särläkemedel, om vetenskapliga råd och pediatriskt utvecklingsprogram.

1.3 **Produktresumé, förpackningstext och bipacksedel**

1.3.1 *Sammanfattning av produktens egenskaper*

Den sökande skall föreslå en produktresumé enligt artikel 11.

1.3.2 *Förpackningstext och bipacksedlar*

Den sökande skall tillhandahålla ett förslag till texter på ytter- och innerförpackningen samt på bipacksedlarna. De skall uppfylla alla krav i avdelning V om märkning av humanläkemedel (artikel 63) och om bipacksedeln (artikel 59).

1.3.3 *Modeller och prover*

Den sökande skall tillhandahålla prover på eller modeller av inner- och ytterförpackning, etiketter och bipacksedlar för läkemedlet.

1.3.4 *Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna*

Om tillämpligt skall, som bilaga till de administrativa uppgifterna i ansökningsformuläret, kopior lämnas på alla produktresuméer enligt artiklarna 11 och 21, såsom de godkänts av medlemsstaterna, samt en förteckning över de länder där en ansökan lämnats in.

1.4 **Upplysningar om experter**

Enligt artikel 12.2 skall sakkunniga lämna utförliga rapporter om sina iakttagelser om de uppgifter och handlingar som ingår i ansökan om försäljningstillstånd och särskilt om modulerna 3, 4 och 5 (kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation, icke-klinisk dokumentation respektive klinisk dokumentation). Experterna skall ta ställning till centrala frågor om läkemedlets kvalitet och till de undersökningar som har utförts på djur och människa och visa på sådant som är av betydelse för bedömningen.

Dessa krav skall uppfyllas med hjälp av ett övergripande kvalitetssammandrag, en icke-klinisk översikt (uppgifter från djurförsök) och en klinisk översikt som skall ingå i modul 2 i ansökan om försäljningstillstånd. I modul 1 skall det finnas en försäkran som skall vara undertecknad av experterna och kortfattad information om experternas utbildning och erfarenhet. Deras fackkunskaper och yrkeserfarenhet skall vara ändamålsenlig. Experternas yrkesrelation till sökanden skall redovisas.

1.5 **Särskilda krav för olika typer av ansökningar**

Särskilda krav för olika typer av ansökningar behandlas i del II i bilagan.

1.6 **Miljöriskbedömning**

Om det är tillämpligt skall ansökningar om försäljningstillstånd innehålla en bedömning av de miljörisker som kan uppstå på grund av att läkemedlet används och/eller kastas och förslag till lämplig märkning. Miljörisker som är knutna till utsläpp av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG ([8]) skall beaktas.

Information om miljörisker skall ligga som bilaga till modul 1.

Informationen skall redovisas enligt vad som anges i direktiv 2001/18/EG, varvid eventuella anvisningar från kommissionen i samband med genomförandet av direktivet skall beaktas.

Informationen skall bestå av följande:

— En inledning.

— En kopia av ett eller flera skriftliga samtycken till avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade organismer för forsknings- eller utvecklingsändamål, i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG.

— Den information som efterfrågas i bilagorna II-IV i direktiv 2001/18/EG, bl. a. detekterings- och identifieringsmetoder och en unik kod för den genmodifierade organismen, plus eventuell ytterligare information om den genmodifierade organismen eller produkten som kan vara relevant för bedömningen av miljörisker.

— En rapport som utgör en bedömning av miljöriskerna, baserad på den information som specificeras i bilagorna III och IV i direktiv 2001/18/EG och i enlighet med bilaga II i direktiv 2001/18/EG.

— Mot bakgrund av informationen ovan och miljöriskbedömningen, en slutsats som skall omfatta ett förslag till en lämplig riskhanteringsstrategi som skall inbegripa, om det är relevant för den genmodifierade organismen och produkten i fråga, en övervakningsplan för produkten efter det att den släppts ut på marknaden och anvisningar om särskilda uppgifter som bör finnas i produktresumén, förpackningstexten och på bipacksedeln.

— Lämpliga åtgärder för att informera allmänheten.

Bedömaren skall skriva under och datera redovisningen, lämna information om utbildning och yrkeserfarenhet och ange i vilket förhållande han står till sökanden.

2. MODUL 2: SAMMANFATTNINGAR

Modulen skall vara en sammanfattning av den kemiska, farmaceutiska och biologiska informationen, de icke-kliniska och kliniska uppgifter som lämnas i modulerna 3, 4 och 5 i ansökan om försäljningstillstånd samt tillhandahålla de rapporter/översikter som beskrivs i artikel 12 i detta direktiv.

Kritiska frågor skall diskuteras och analyseras. Faktasammandrag inbegripandes tabeller skall tillhandahållas. Dessa rapporter skall innehålla korshänvisningar till tabeller eller till information som finns i den huvudsakliga dokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation), modul 4 (icke-klinisk dokumentation) och modul 5 (klinisk dokumentation).

Informationen i modul 2 skall redovisas enligt instruktionerna i vol. 2 i ansökningsanvisningarna när det gäller format, innehåll och numrering. Översikterna och sammanfattningarna skall följa de grundprinciper och uppfylla de krav som anges nedan.

2.1 **Övergripande innehållsförteckning**

Modul 2 skall innehålla en innehållsförteckning för den vetenskapliga dokumentation som lämnas i modulerna 2-5.

([8]) EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

2.2 **Inledning**

Information om farmakologisk klass, verkningssätt och föreslagen klinisk användning för det läkemedel man söker försäljningstillstånd för skall anges.

2.3 **Övergripande kvalitetssammandrag**

En redogörelse för information som anknyter till kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter skall tillhandahållas i ett övergripande kvalitetsinriktat sammandrag.

Kritiska nyckelparametrar och frågor med anknytning till kvalitetsaspekter skall betonas och en motivering skall lämnas när relevanta riktlinjer inte följs. Denna handling skall till innehåll och disposition följa motsvarande utförliga redovisning som tillhandahålls i modul 3.

2.4 **Icke-klinisk översikt**

En integrerad och kritisk bedömning av resultaten av de icke-kliniska djurförsöken/in vitro med läkemedlet skall tillhandahållas. Bedömningen skall inbegripa en diskussion av och en motivering till uppläggningen av försöken samt eventuella avsteg från relevanta riktlinjer.

Utom när det gäller biologiska läkemedel skall en bedömning av föroreningar och nedbrytningsprodukter bifogas, vari även deras eventuella farmakologiska och toxikologiska följder skall behandlas. En diskussion om betydelsen av eventuella olikheter i kiralitet, kemisk form, och renhetsprofil mellan den förening som används i de icke-kliniska försöken och i den produkt som skall saluföras skall ingå.

För biologiska läkemedel gäller att det skall finnas en bedömning av överensstämmelsen mellan å ena sidan det material som användes i de icke-kliniska och de kliniska försöken, å andra sidan det läkemedel som skall saluföras.

Eventuella nya hjälpämnen skall underställas en särskild säkerhetsbedömning.

Läkemedlets egenskaper enligt de icke-kliniska försöken skall definieras och resultatens betydelse för läkemedlets säkerhet vid avsett kliniskt bruk på människor skall diskuteras.

2.5 **Klinisk översikt**

Den kliniska översikten skall ge en kritisk analys av de kliniska uppgifter som ingår i det kliniska sammandraget i modul 5. En redogörelse för den kliniska utvecklingen av läkemedlet, inbegripandes en kritisk försöksuppläggning, beslut i samband med försöken och försöksprestanda, skall tillhandahållas.

En kort översikt över kliniska resultat, inbegripandes viktiga begränsningar liksom en utvärdering av nyttan och riskerna baserad på slutsatserna från de kliniska försöken skall tillhandahållas. En tolkning av hur uppgifter om effekt och säkerhet stödjer den föreslagna doseringen och målindikationerna samt en utvärdering av hur produktresumén och andra infallsvinklar kommer att optimera nyttan och hantera riskerna skall tillhandahållas.

En förklaring skall ges till frågor om effekt och säkerhet som förekommit under utvecklingsarbetet och till olösta frågor.

2.6 **Icke-kliniskt sammandrag**

Resultat från farmakologiska, farmakokinetiska och toxikologiska djurförsök/in vitro skall lämnas i form av skrivna faktasammandrag med tabeller och de skall disponeras enligt följande:

— Inledning

— Farmakologi Skriftligt sammandrag

— Farmakologi Tabellsammandrag

— Farmakokinetik Skriftligt sammandrag

— Farmakokinetik Tabellsammandrag

— Toxikologi Skriftligt sammandrag

— Toxikologi Tabellsammandrag

2.7 **Kliniskt sammanfattning**

Ett detaljerat faktasammandrag av den kliniska information om läkemedlet som finns i modul 5 skall tillhandahållas. Den skall innehålla resultaten av alla biofarmaceutiska försök, kliniska farmakologiska försök och kliniska försök om effekt och säkerhet. En kort beskrivning av varje försök krävs.

Sammandraget av den kliniska informationen skall disponeras enligt följande:

— Sammandrag av biofarmaceutiska försök och därtill kopplade analysmetoder

— Sammandrag av kliniska farmakologiska försök

— Sammandrag av klinisk effekt

— Sammandrag av klinisk säkerhet

— Kort beskrivning av varje försök

3. MODUL 3: KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK INFORMATION FÖR LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER KEMISKA OCH/ELLER BIOLOGISKA AKTIVA SUBSTANSER

3.1 **Format och disposition**

Modul 3 skall disponeras enligt följande:

— Innehåll

— Uppgiftsredovisning

— *Aktiv substans*

Allmän information

— Nomenklatur

— Struktur

— Allmänna egenskaper

Tillverkning

— Tillverkare

— Beskrivning av tillverkningsprocess och processtyrning

— Materialkontroll

— Kontroll av kritiska moment och intermediat

— Processvalidering och/eller -utvärdering

— Utveckling av tillverkningsmetoden

Karakterisering

— Klarläggande av struktur och andra egenskaper

— Föroreningar

Kontroll av den aktiva substansen

— Specifikation

— Analytiska förfaranden

— Validering av analytiska förfaranden

— Satsanalyser

— Motivering för specifikationen

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

— Sammandrag och slutsatser om hållbarhet

— Stabilitetsprotokoll och stabilitetsgarant för tiden efter godkännandet

— Stabilitetsuppgifter

— *Färdigt läkemedel*

Beskrivning och sammansättning av läkemedlet

Farmaceutiskt utvecklingsarbete

— Läkemedlets beståndsdelar
  — Aktiv substans
  — Hjälpämnen
— Läkemedel
  — Utveckling av formulering
  — Översatsningar
  — Fysikal-kemiska och biologiska egenskaper
— Utveckling av tillverkningsmetoden
— Förslutningssystem för behållare
— Mikrobiologiska egenskaper
— Kompatibilitet

Tillverkning

— Tillverkare
— Satsformel
— Beskrivning av tillverkningsmetod och processtyrning
— Kontroll av kritiska moment och mellanprodukter
— Processvalidering och/eller -utvärdering

Kontroll av hjälpämnen

— Specifikationer
— Analytiska förfaranden
— Validering av analytiska förfaranden
— Motivering för specifikationerna
— Hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung
— Nya hjälpämnen

Kontroll av det färdiga läkemedlet

— Specifikation/-er
— Analytiska förfaranden
— Validering av analytiska förfaranden
— Satsanalyser
— Karakterisering av föroreningar
— Motivering för specifikation/-er

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

— Sammanfattning och slutsatser om hållbarhet
— Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet
— Stabilitetsuppgifter

— *Bilagor*
  — Anläggningar och utrustning (endast för biologiska läkemedel)
  — Säkerhetsbedömning rörande främmande agens
  — Hjälpämnen

— *Ytterligare upplysningar för EU*

— Processvalideringsschema för läkemedlet

— Medicintekniskt hjälpmedel

— Certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet

— Läkemedel som innehåller eller tillverkas under användning av material av animaliskt och/eller humant ursprung (TSE-förfarandet)

— Litteraturhänvisningar

3.2 **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

1) De kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter som skall lämnas skall, när det gäller aktiv/-a substans/-er och det färdiga läkemedlet, innehålla all relevant information om utvecklingsarbetet, tillverkningsmetoden, beskrivning och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning dels av kompositionen dels av det färdiga läkemedlet.

2) Två uppsättningar av informationen skall lämnas, en om aktiv/-a substans/-er, en om det färdiga läkemedlet.

3) Denna modul skall dessutom innehålla utförlig information om de utgångs- eller råmaterial som används vid tillverkning av de/-n aktiva substansen/-erna och de hjälpämnen som ingår i det färdiga läkemedlets komposition.

4) Alla förfaranden och metoder som används vid tillverkning och kontroll av den aktiva substansen och det färdiga läkemedlet skall beskrivas så noggrant att de kan upprepas i kontrollförsök som kan komma att utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Samtliga provningsmetoder skall överensstämma med vetenskaplig praxis vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas. Om provningsmetoderna finns i Europeiska farmakopén skall beskrivningen ersättas med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel.

5) Monografierna i Europeiska farmakopén skall gälla för alla substanser, beredningar och läkemedelsformer som förekommer där. Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat kräva att de skall motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Om ett material i Europeiska farmakopén eller i en nationell farmakopé har framställts med hjälp av en metod som kan lämna föroreningar som inte finns med i farmakopéns monografi skall emellertid dessa föroreningar och deras maximala toleransnivåer uppges och ett lämpligt testförfarande beskrivas. I de fall då specifikationen i monografin i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats nationella farmakopé är otillräcklig för att garantera substansens kvalitet, kan de behöriga myndigheterna begära bättre anpassade specifikationer från innehavaren av försäljningstillståndet. De behöriga myndigheterna skall informera de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén. Innehavaren av försäljningstillståndet skall förse dessa myndigheter med information om de uppgifter som uppgetts vara otillräckliga och med de ytterligare specifikationer som tillämpats.

Om de analytiska förfarandena finns i Europeiska farmakopén kan beskrivningen ersättas i varje relevant avsnitt med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel.

6) Om utgångsmaterial eller råmaterial, aktiv/-a substans/-er eller hjälpämne/-n varken finns beskrivna i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialen motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och valideringen av de analytiska förfaranden som nämns i monografin samt en översättning om det är lämpligt.

7) Om den aktiva substansen och/eller ett råmaterial, utgångsmaterial eller hjälpämne behandlas i en monografi i Europeiska farmakopén, får sökanden begära ett Certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet, som beviljas av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och skall fogas till relevant avsnitt i denna modul. Sådana lämplighetsintyg med anknytning till en monografi i Europeiska farmakopén ersätter relevanta uppgifter i motsvarande avsnitt i denna modul. Tillverkaren skall lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan lämplighetsintyget beviljades av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalite.

8) Om den aktiva substansen är väldefinierad får tillverkaren eller sökanden lämna

i) en utförlig beskrivning av tillverkningsmetoden,

ii) kvalitetsstyrning under tillverkningen, och

iii) processvalidering

i en separat handling direkt till de behöriga myndigheterna genom tillverkarens försorg, varvid denna handling skall betraktas som huvuddokument för den aktiva substansen.

I så fall måste tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningssatsernas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna. Dessa dokument och uppgifter kommer även att lämnas till sökanden om de berör den öppna delen av huvuddokumentet.

9) Särskilda skyddsåtgärder för att förhindra överföring av animal spongiform encefalopati (material från idisslare): För varje moment i tillverkningsprocessen måste sökanden visa att det material som används uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i *Europeiska unionens officiella tidning*. Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen med hjälp av ett certifikat över tillämplighet för relevant monografi i Europeiska farmakopén, varvid detta skall ha utfärdats av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet, eller genom vetenskaplig bevisning.

10) För främmande agens gäller att information om hur riskerna för eventuell förorening från virala eller andra främmande agens bedöms skall tillhandahållas enligt relevanta riktlinjer och relevant allmän monografi och allmänt kapitel i Europeiska farmakopén.

11) All särskild utrustning som eventuellt används under något moment i tillverkningsmetoden eller processtyrningen skall beskrivas tillräckligt utförligt.

12) Om en artikel omfattas av detta direktiv i enlighet med artikel 1.8 andra stycket eller 1.9 andra stycket i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 ([9]) ska ansökan om försäljningstillstånd i de fall då uppgifterna finns tillgängliga innehålla resultatet av bedömningen av om den ingående medicintekniska delen överensstämmer med relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda enligt bilaga I till den förordningen som tillverkarens EU-försäkran om överensstämmelse innehåller eller det relevanta intyg som utfärdats av ett anmält organ och som ger tillverkaren rätt att CE-märka den medicintekniska produkten.

([9]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, om ändring av direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och om upphävande av rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG (EUT L 117, 5.5.2017, s. 1).

Om ansökan inte innehåller resultaten av den bedömning av överensstämmelse som avses i första stycket och om det för bedömningen av produktens överensstämmelse, om denna används separat, krävs att ett anmält organ deltar enligt förordning (EU) 2017/745, ska myndigheten ålägga sökanden att tillhandahålla ett yttrande om den ingående medicintekniska delens överensstämmelse med de relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda som anges i bilaga I till den förordningen, ett yttrande som utfärdats av ett anmält organ som utsetts i enlighet med den förordningen för den berörda produkttypen.

3.2.1 *De/-n aktiva substansen/-erna*

3.2.1.1 Allmän information och information om utgångs- och råmaterialen

a) Information om den aktiva substansens nomenklatur skall tillhandahållas, inbegripandes rekommenderat internationellt generiskt namn (INN), namn enligt Europeiska farmakopén om det är relevant, kemisk benämning eller benämningar.

Strukturformel, inbegripandes relativ och absolut stereokemi, molekylformel och relativ molekylmassa skall tillhandahållas. För biotekniska läkemedel skall en schematisk aminosyrasekvens och relativ molekylmassa tillhandahållas om det är lämpligt.

En förteckning skall tillhandahållas över fysikal-kemiska och andra relevanta egenskaper hos den aktiva substansen, inbegripandes biologisk aktivitet för biologiska läkemedel.

b) För denna bilagas ändamål skall utgångsmaterial betyda allt material som den aktiva substansen tillverkas av eller utvinns ur.

När det gäller biologiska läkemedel skall utgångsmaterial betyda alla substanser av biologiskt ursprung, t.ex. mikroorganismer, organ och vävnader av växt- eller djurursprung, celler eller vätskor (inklusive blod och plasma) från människor eller djur och konstruktioner för bioteknisk modifiering av celler (cellsubstrat, antingen de är rekombinanta eller ej, inklusive primärceller).

Ett biologiskt läkemedel är en produkt vars aktiva substans utgörs av en biologisk substans. En biologisk substans är en substans som framställs eller extraheras från en biologisk källa, och för vilken en kombination av fysikal-kemisk-biologisk testning och produktionsprocessen och kontrollen av denna krävs för dess karakteristik och kvalitetsbestämning. Följande produkter skall därför anses vara biologiska läkemedel: immunologiska läkemedel och läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor enligt definition i artikel 1.4 och 1.10, läkemedel som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93 samt läkemedel för avancerad terapi enligt definition i del IV i denna bilaga.

Alla andra ämnen som används för att tillverka eller utvinna de/-n aktiva substansen/-erna, men som denna aktiva substans inte direkt härrör ur, t.ex. reagenser, odlingssubstrat, serum från kalvfoster, tillsatser samt buffertämnen som används vid kromatografi osv., skall kallas råmaterial.

3.2.1.2 Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substans/-erna

a) Beskrivningen av hur den aktiva substansen tillverkas utgör ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. För att tillverkningsmetoden och processtyrningen skall kunna beskrivas riktigt måste lämplig information enligt riktlinjer från läkemedelsmyndigheten tillhandahållas.

b) Alla material som används för att tillverka de/-n aktiva substansen/-erna skall förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Information om dessa materials kvalitet och hur de kontrolleras skall tillhandahållas. Information som visar att materialen uppfyller sådana kvalitetskrav som är lämpliga för det avsedda ändamålet skall tillhandahållas.

Råmaterialen skall förtecknas och information om deras kvalitet och hur den kontrolleras skall tillhandahållas.

Information om namn, adress och ansvarsområde för varje tillverkare, även underleverantörer, och om varje produktionsplats eller anläggning som förväntas delta i tillverkningen och analyserna skall tillhandahållas.

c) För biologiska läkemedel skall följande ytterligare krav gälla:

Utgångsmaterialens ursprung och bakgrundshistoria skall beskrivas och dokumenteras.

När det gäller de särskilda skyddsåtgärderna mot överföring av animal spongiform encefalopati, måste den sökande visa att den aktiva substansen uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och de uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Om cellbanker används skall det kunna visas att cellernas egenskaper inte förändrats vid den nivå då de används i tillverkningen och därefter.

Ympmaterial, cellbanker, pooler för sera eller plasma och andra material av biologiskt ursprung och, så vitt möjligt, materialen som de utvunnits från skall undersökas med avseende på eventuella främmande agens.

Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall kunna styrkas.

Produktionen av vacciner skall så långt möjligt baseras på ett lotsystem för ympkulturer och på etablerade cellbanker. För bakteriella vacciner och virusvacciner skall smittämnets egenskaper visas på ympkulturen. För levande vacciner ska dessutom de försvagande egenskapernas stabilitet visas på ympkulturen. Om denna bevisning inte är tillräcklig skall de försvagande egenskaperna även verifieras under produktionsstadiet.

För läkemedel som beretts av humant blod eller human plasma skall ursprunget och kriterierna och metoderna vid insamling, transport och lagring av utgångsmaterialet beskrivas och dokumenteras enligt bestämmelserna i del III i bilagan.

Anläggningar och utrustning vid tillverkningen skall beskrivas.

d) Provningar och krav för godkännande i varje kritisk fas, information om intermediatens kvalitet och hur de kontrolleras samt processvaliderings- och/eller utvärderingsstudier skall tillhandahållas om det är lämpligt.

e) Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall kunna styrkas i det avsnitt som behandlar utvärderingen av skyddet mot virus.

f) En beskrivning och diskussion om viktiga förändringar i tillverkningsprocessen under utvecklingsarbetet och/eller tillverkningen av den aktiva substansen skall tillhandahållas.

3.2.1.3 Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna

Uppgifter som klargör de/-n aktiva substansen/-ernas struktur och andra egenskaper skall tillhandahållas.

Bekräftelse av de/-n aktiva substansens/-ernas struktur baserad på någon fysikal-kemisk och/eller immuno-kemisk och/eller biologisk metod, liksom även information om föroreningar skall tillhandahållas.

3.2.1.4 Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna

Utförlig information om de specifikationer som används för rutinkontroller av de/-n aktiva substansen/erna, motivering till valet av dessa specifikationer, analysmetoder och deras validering skall tillhandahållas.

Resultaten av den kontroll som utförts på enskilda satser under utvecklingsarbetet skall tillhandahållas.

3.2.1.5 Referensstandarder eller -material

Referensberedningar och referensstandarder skall identifieras och utförligt beskrivas. Om det är relevant skall kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén användas.

3.2.1.6 Behållare och förslutningsanordningar för den aktiva substansen

En beskrivning av behållaren och förslutningsanordningen, inbegripandes angivande av alla primära förpackningsmaterial och specifikationerna för dessa, skall tillhandahållas.

3.2.1.7 De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet

a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilka protokoll som använts och vad försöken gett för resultat skall tillhandahållas.

b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsundersökningarna, samt information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format.

c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

3.2.2 *Färdigt läkemedel*

3.2.2.1 Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet

En beskrivning av det färdiga läkemedlet och dess sammansättning skall tillhandahållas. Informationen skall omfatta en beskrivning av läkemedelsform och komposition med alla beståndsdelar i det färdiga läkemedlet, mängd angiven på enhetsbasis och funktion för följande beståndsdelar:

— De/-n aktiva substansen/-erna.

— Hjälpämnet/-enas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen osv.

— Beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till patienten, vilka ingår i läkemedlets hölje (hårda kapslar, mjuka kapslar, rektalkapslar, dragerade tabletter, filmdragerade tabletter osv.).

— Dessa uppgifter skall kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de anordningar som krävs vid användningen eller administreringen av läkemedlet och som skall levereras tillsammans med läkemedlet.

Utan att tillämpningen av övriga bestämmelser i artikel 8.3 c påverkas skall den ”gängse terminologin” vid beskrivningen av beståndsdelarna i läkemedel vara följande:

— För substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – den benämning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé.

— För andra substanser, det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av WHO eller, om inget sådant finns, den exakta vetenskapliga benämningen. För substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och tillverkningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer.

— Vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den ”E”-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG(94) av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel ([10]) och/eller Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG av den 30 juni 1994 om färgämnen för användning i livsmedel ([11]).

Vad gäller ”kvantitativ sammansättning” för de/-n aktiva substansen/-erna i ett färdigt läkemedel måste, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans anges vikt eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per mass- eller volymenhet.

Aktiva substanser som föreligger i form av föreningar eller derivat skall anges kvantitativt genom totalvikten och, om så är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylen.

([10]) EGT L 11, 14.1.1978, s. 18.
([11]) EGT L 237, 10.9.1994, s. 13.

För läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken försäljningstillstånd söks för första gången i någon medlemsstat, skall den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylen. För alla läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna skall den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

Enheter för biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras molekylärt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av WHO skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats skall enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om ämnenas aktivitet, och detta görs genom att enheterna i Europeiska farmakopén används där så är tillämpligt.

3.2.2.2 Farmaceutiskt utvecklingsarbete

Detta kapitel skall ägnas åt information om det utvecklingsarbete som bedrivits för att fastställa att läkemedelsform, komposition, tillverkningsmetod, behållarens förslutningsanordning, mikrobiologiska egenskaper och bruksanvisningen är lämpliga för det avsedda bruk som ansökan om försäljningstillstånd gäller.

De försök som beskrivs i detta kapitel är fristående från de rutinprovningar som genomförs enligt specifikationerna. Kritiska parametrar i beredningen och inslag i processen som kan inverka på möjligheterna att serietillverka läkemedlet, på dess prestanda eller kvalitet skall klarläggas och beskrivas. Om det är lämpligt skall genom hänvisning kompletterande uppgifter fogas till relevanta kapitel i modul 4 (Icke-kliniska undersökningsrapporter) och modul 5 (Kliniska undersökningsrapporter) i ansökan om försäljningstillstånd.

a) Den aktiva substansens kompatibilitet med hjälpämnena samt sådana fysikal-kemiska nyckelegenskaper hos den aktiva substansen som kan påverka det färdiga läkemedlets prestanda eller olika aktiva substansers kompatibilitet sinsemellan om läkemedlet är en kombinationsprodukt skall dokumenteras.

b) Val av hjälpämnen, särskilt med hänsyn till deras respektive funktioner och koncentration, skall dokumenteras.

c) En beskrivning av utvecklingsarbetet bakom det färdiga läkemedlet skall tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och bruk skall beaktas.

d) Eventuella översatsningar i kompositionen eller kompositionerna skall motiveras.

e) När det gäller fysikal-kemiska och biologiska egenskaper, skall alla parametrar med bäring på det färdiga läkemedlets prestanda diskuteras och dokumenteras.

f) Information om val och optimering av tillverkningsmetoden liksom skillnader mellan en eller flera tillverkningsmetoder som använts för att producera centrala kliniska satser och den tillverkningsmetod som används för det föreslagna färdiga läkemedlet skall tillhandahållas.

g) Vald behållares och förslutningsanordnings lämplighet för lagring, frakt och användning av det färdiga läkemedlet skall dokumenteras. Hänsyn skall tas till en eventuell interaktion mellan läkemedlet och dess behållare.

h) Mikrobiologiska betingelser kopplade till administreringssättet med hänsyn till icke-sterila och sterila produkter skall överensstämma med och dokumenteras enligt vad som anges i Europeiska farmakopén.

i) Det färdiga läkemedlets kompatibilitet med upplösningsmedel eller doseringsanordningar skall dokumenteras och användas som informationsunderlag till märkningen.

3.2.2.3 Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet

a) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som skall ingå i ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8.3 d skall utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Den skall därför omfatta minst följande:

— Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen, t.ex. processtyrning och motsvarande krav för godkännande, så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av den läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.

— Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om garantier för att den färdiga produkten är homogen.

— Experiment som styrker valet av tillverkningsprocess, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.

— För sterila läkemedel, detaljer om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

— En noggrant beskriven satsformel.

Information om namn, adress och ansvarsområde för varje tillverkare, även underleverantörer, och om varje produktionsplats eller anläggning som förväntas delta i tillverkningen och analyserna skall tillhandahållas.

b) Uppgifter om de kontrollprov på produkten som kan utföras vid valfritt intermediat i tillverkningsmetoden och som visar att processen är tillförlitlig skall inkluderas.

Dessa prov är väsentliga för att göra det möjligt att kontrollera att läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av den färdiga produkten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser (eller av samtliga hjälpsubstanser som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna).

Detsamma gäller när kontrollen av den färdiga produktens kvalitet beror på provtagning under själva framställningsprocessen, särskilt i de fall då läkemedlet huvudsakligen definieras genom framställningssättet.

c) Beskrivning, dokumentation och resultat från valideringsprov av kritiska moment eller kritiska test som används under tillverkningsprocessen skall tillhandahållas.

3.2.2.4 Kontroll av hjälpämnen

a) Alla material som används för att tillverka ett eller flera hjälpämnen skall förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Information om dessa materials kvalitet och hur de kontrolleras skall tillhandahållas. Information som visar att materialen uppfyller sådana kvalitetskrav som är lämpliga för det avsedda ändamålet skall tillhandahållas.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG och/eller direktiv 94/36/EG. Dessutom skall färgämnena uppfylla renhetskraven enligt direktiv 95/45/EG i dess ändrade lydelse.

b) Specifikationerna och motiveringen för dessa skall vara utförlig för varje hjälpämne. De analytiska metoderna skall beskrivas och vara tillbörligt validerade.

c) Särskild uppmärksamhet skall ägnas hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung.

När det gäller de särskilda skyddsåtgärderna mot överföring av animal spongiform encefalopati, måste sökanden för varje moment i tillverkningsmetoden visa att även hjälpämnena uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen företrädesvis med hjälp av ett lämplighetsintyg för relevant monografi om överförbar spongiform encefalopati i Europeiska farmakopén eller med hjälp av vetenskapliga uppgifter som styrker överensstämmelse.

d) Nya hjälpämnen

När ett eller flera hjälpämnen används för första gången i ett läkemedel eller skall administreras på ett nytt sätt skall fullständig dokumentation om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till underbyggande data om säkerhet, både icke-kliniska och kliniska, tillhandahållas i samma format som föreskrivs ovan för den aktiva substansen.

En handling som omfattar detaljerad kemisk, farmaceutisk och biologisk information skall tillhandahållas. Informationen skall disponeras enligt samma format som kapitlet om de/-n aktiva substansen/-erna i modul 3.

Information om nya hjälpämnen får tillhandahållas som separat handling i samma format som anges i föregående stycken. Om sökanden inte själv tillverkar det nya hjälpämnet skall den separata handlingen ställas till sökandens förfogande så att den kan lämnas till den behöriga myndigheten.

Kompletterande information om toxicitetsförsök med det nya hjälpmedlet skall tillhandahållas i modul 4 i ansökan.

Kliniska försök skall tillhandahållas i modul 5.

3.2.2.5 Kontroll av det färdiga läkemedlet

Vid kontrollen av det färdiga läkemedlet skall en tillverkningssats av ett läkemedel omfatta samtliga enheter av en läkemedelsform som har producerats av samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av produktions- och/eller steriliseringsprocesser eller, i fråga om en kontinuerlig produktionsprocess, alla de enheter som har tillverkats under en viss tidsperiod.

Högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i den färdiga produkten skall inte överstiga ± 5 % vid tillverkningstillfället, såvida inte någon godtagbar förklaring kan lämnas till en större avvikelse.

Utförlig information om specifikationerna, (vid frisläppning och under hållbarhetstiden) motivering till varför de valts, analysmetoder och validering av dessa skall tillhandahållas.

3.2.2.6 Referensstandarder eller -material

Referensberedningar och referensstandarder som används för att pröva det färdiga läkemedlet skall anges och utförligt beskrivas, om de inte tillhandahållits tidigare i det avsnitt som handlar om den aktiva substansen.

3.2.2.7 Behållare och förslutningsanordningar för det färdiga läkemedlet

En beskrivning av behållaren och förslutningsanordningen, inbegripandes angivande av varje primärt förpackningsmaterial samt specifikationer, skall tillhandahållas. Specifikationerna skall omfatta beskrivning och identifikation. Metoder som inte kommer från någon farmakopé skall, efter validering, inkluderas om det är lämpligt.

Icke-funktionella ytterförpackningsmaterial behöver bara beskrivas helt kort. Funktionella ytterförpackningsmaterial skall dokumenteras mera ingående.

3.2.2.8 Det färdiga läkemedlets hållbarhet

a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilka protokoll som använts och vad försöken gett för resultat skall tillhandahållas.

b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsundersökningarna, samt information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format. För vacciner skall information om kumulativ stabilitet tillhandahållas, när detta är tillämpligt-

c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

4. MODUL 4: ICKE-KLINISKA RAPPORTER

4.1 **Format och disposition**

Modul 4 skall disponeras enligt följande:

- Innehåll
- Försöksrapporter
  - *Farmakologi*
    - Primär farmakodynamik
    - Sekundär farmakodynamik
    - Säkerhetsfarmakologi
    - Farmakodynamiska interaktioner
  - *Farmakokinetik*
    - Analysmetoder och valideringsrapporter
    - Absorption
    - Distribution
    - Metabolism
    - Utsöndring
    - Farmakokinetiska interaktioner (icke-kliniska)
    - Andra farmakokinetiska försök
  - *Toxikologi*
    - Toxicitet efter en engångsdos (akut toxicitet)
    - Toxicitet efter upprepad dosering
    - Genotoxicitet
      - In vitro
      - In vivo (inbegripandes understödjande toxikokinetiska bedömningar)
    - Cancerogenicitet
      - Långtidsstudier
      - Studier på kort eller medellång tid
      - Övriga studier
    - Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
      - Fertilitet och tidig embryonal utveckling
      - Embryofetal utveckling
      - Pre- och postnatal utveckling
      - Försök där avkomman (unga djur) tillförs doser och/eller bedöms ytterligare
    - Lokal tolerans
  - *Andra toxicitetsförsök*
    - Antigenicitet
    - Immunotoxicitet
    - Mekanistiska försök
    - Beroende
    - Metaboliter
    - Föroreningar
    - Övrigt
    - Litteraturhänvisningar

4.2 **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

1) Av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna måste följande framgå:

   a) Den potentiella toxiciteten hos läkemedlet och dess eventuella farliga och oönskade toxiska effekter när det används till människor enligt föreskrift. Dessa effekter skall bedömas med hänsyn taget till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som skall behandlas.

   b) Läkemedlets farmakologiska egenskaper både i kvalitativt och kvantitativt avseende satt i relation till dess föreslagna användning på människor. Alla resultat måste vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt skall matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten.

   Dessutom är det nödvändigt att läkarna får upplysningar om läkemedlets terapeutiska och toxikologiska användbarhet.

2) För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa kan kraven i denna modul behöva anpassas till enskilda produkter. Därför skall den sökande motivera valet av provningsprogram.

   När provningsprogrammet upprättas skall följande beaktas:

   Alla prov som kräver en upprepad administrering av produkten skall utformas så att eventuell induktion av, och interferens genom, antikroppar beaktas.

   Undersökningar av fortplantningsfunktionen, av toxiciteten på embryon och foster och perinatal toxicitet samt av eventuella potentiellt mutationsframkallande eller cancerframkallande egenskaper skall beaktas. Om andra substanser än den eller de som är aktiva tillskrivs den skadliga egenskapen kan bevis för att dessa substanser har avlägsnats ersätta undersökningen.

3) Om ett hjälpämne används för första gången inom det farmaceutiska området skall dess toxicitet och farmakokinetik undersökas.

4) Om det finns risk för betydande nedbrytning under lagringen av läkemedlet måste nedbrytningsprodukternas toxikologi beaktas.

4.2.1 *Farmakologi*

Farmakologiundersökningen skall utföras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

— För det första skall åtgärder som hänför sig till den föreslagna terapeutiska användningen undersökas och beskrivas tillbörligt. Om det är möjligt skall erkända och validerade provmetoder, både in vivo och in vitro, användas. Nya försökstekniker måste beskrivas såpass ingående att de kan upprepas. Resultaten skall uttryckas kvantitativt med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc. Om möjligt skall jämförelser göras med data som hänför sig till en substans eller substanser med liknande terapeutisk effekt.

— För det andra skall sökanden undersöka substansens potentiella oönskade farmakodynamiska effekter på fysiologiska funktioner. Undersökningarna skall göras i ett förväntat terapeutiskt exponeringsintervall eller däröver. Försökstekniken skall, om det inte är fråga om standardförfaranden, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. Varje misstänkt förändring i reaktionen efter upprepad administrering av substansen skall undersökas. SIC

  När det gäller farmakodynamisk läkemedelsinteraktion kan undersökningar av aktiva substanser i kombination vara berättigade att göra antingen på farmakologiska grunder eller på grund av angiven terapeutisk effekt. I det första fallet skall den farmakodynamiska studien påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen av värde vid terapeutisk användning. I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom terapeutiska försök, skall det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas hos djur och betydelsen av eventuella sidoeffekter skall åtminstone undersökas.

4.2.2 *Farmakokinetik*

Med farmakokinetik avses studiet av de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i organismen, vilket innefattar studiet av substansernas absorption, distribution, metabolism (biotransformation) och utsöndring.

Undersökningar av dessa olika faser kan utföras med hjälp av främst fysikaliska, kemiska och biologiska metoder samt genom observation av den farmakodynamiska aktivitet som substansen besitter.

Uppgifter om distribution och elimination skall vara obligatoriska i samtliga fall där sådana data krävs för att fastställa doseringen hos människor och i fråga om kemoterapeutiska substanser (antibiotika etc.) samt substanser vilkas användning betingas av att de saknar farmakodynamiska effekter (t.ex. många diagnostika).

In vitro-undersökningar kan också med fördel göras för jämförelser mellan humant och animaliskt material (dvs. proteinbindning, metabolism, interaktion mellan läkemedel).

Farmakokinetisk undersökning av alla farmakologiskt aktiva substanser är nödvändig. I fråga om nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna i detta direktiv kan farmakokinetiska studier utelämnas om toxicitetsstudierna och de kliniska försöken motiverar detta.

Det farmakokinetiska programmet skall utformas så att jämförelser och extrapolering mellan djur och människa kan utföras.

4.2.3 *Toxikologi*

a) Toxicitet efter engångsdos

Undersökning av toxicitet efter engångsdos är en kvalitativ och kvantitativ studie av de toxiska reaktioner som kan uppträda efter tillförsel av en enstaka dos av den aktiva substansen eller av de substanser som ingår i läkemedlet i de proportioner och i det fysikalisk-kemiska tillstånd i vilka de ingår i den aktuella produkten.

En undersökning av toxicitet efter en engångsdos måste utföras enligt relevanta riktlinjer utfärdade av läkemedelsmyndigheten.

b) Toxicitet efter upprepade doser

Undersökningarna av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa de fysiologiska och/eller anatomisk-patologiska förändringar som kan framkallas genom upprepad administrering av den aktiva substansen eller den kombination av aktiva substanser som är föremål för undersökning och att fastställa sambandet mellan dessa förändringar och doseringen.

I allmänhet är det önskvärt att två undersökningar utförs, en korttidsstudie omfattande två till fyra veckor och en långtidsstudie. Längden av den senare skall anpassas till den avsedda kliniska användningen. Dess syfte är att beskriva sådana potentiella biverkningar som måste iakttas i kliniska undersökningar. Längden anges i relevanta anvisningar från läkemedelsmyndigheten.

c) Genotoxicitet

Syftet med undersökningen av mutagen och clastogen potential är att upptäcka vilka förändringar en substans kan förorsaka i det genetiska materialet hos individer eller celler. Mutagena ämnen kan vara en hälsorisk eftersom de kan framkalla mutationer i könsstamcellerna, vilket innebär en risk för ärftliga sjukdomstillstånd samt för somatiska mutationer, inklusive sådana som leder till cancer. Denna typ av studier är obligatorisk för samtliga nya substanser.

d) Carcinogenicitet

Undersökningar för att spåra cancerframkallande egenskaper skall normalt krävas i följande fall:

1. Dessa undersökningar skall utföras på alla läkemedel som kommer att användas kliniskt under en längre period i en patients liv, antingen kontinuerligt eller återkommande i perioder.

2. Dessa undersökningar rekommenderas för vissa läkemedel om det finns misstankar om carcinogenetisk effekt, t.ex. på grund av produkter av samma kategori eller med liknande struktur, alternativt på grund av resultaten från undersökningar av toxicitet efter upprepade doser.

3. Undersökningar med uppenbart genotoxiska föreningar krävs inte, eftersom de förutsätts vara cancerframkallande oberoende av art och därmed riskfaktorer för människor. Om ett sådant läkemedel skall administreras stadigvarande till människor krävs eventuellt en långtidsstudie för att upptäcka tidiga tumörframkallande effekter.

e) Toxicitet på fortplantningsfunktion och tidiga utvecklingsstadier

Undersökningar av eventuella störningar av den hanliga eller honliga fortplantningsförmågan eller skadliga effekter på avkomman skall göras med hjälp av lämpliga studier.

Proven skall omfatta undersökningar av verkan på vuxna hanars och honors fortplantningsfunktion, undersökningar av toxiska och teratogena effekter under alla utvecklingsskeden från befruktning till sexuell mognad, även latenta effekter, när den undersökta substansen har tillförts honan under dräktigheten.

Utelämnande av dessa undersökningar måste motiveras tillbörligen.

Beroende på avsedd användning kan det krävas kompletterande undersökningar av läkemedlets effekt på utveckling när det administreras till avkomman.

Studier av toxicitet på embryo och foster ska normalt utföras på två däggdjursarter, av vilka den ena inte ska vara en gnagare. Peri- och postnatala undersökningar skall utföras på minst en djurart. Om det är känt att ett läkemedels metabolism hos en särskild art liknar metabolismen hos människa, är det önskvärt att denna art medtas i undersökningen. Det är även önskvärt att en av arterna är densamma som i studierna av toxicitet vid upprepad dosering.

Undersökningarna skall utföras med hänsyn taget till de vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in.

f) Lokal tolerans

Syftet med studier av lokal tolerans är att säkerställa att läkemedel (såväl aktiva substanser som hjälpämnen) kan tolereras av de delar av kroppen som kan komma i kontakt med läkemedlen till följd av administrering vid klinisk användning. Uppläggningen av försöken skall vara sådan att eventuella mekaniska effekter vid administreringen och de rent fysikalisk-kemiska verkningar som produkterna kan ha kan särskiljas från toxikologiska och farmakodynamiska effekter.

Undersökningar av lokal tolerans skall göras med beredningar som utvecklats för humant bruk, varvid vehikeln och/eller hjälpämnena skall användas i kontrollgruppen. Om nödvändigt skall positiva kontroller/referenssubstanser ingå.

De lokala toleransprovens utformning (val av djurarter, provperiod, doseringsfrekvens, administreringssätt, dosstorlek) skall bero på vilket problem som skall undersökas och vilka administreringssätt som föreslås för kliniskt bruk. Om det är relevant skall undersökningar om lokala skadors reversibilitet utföras.

Djurförsök kan ersättas med validerade in vitro-undersökningar förutsatt att resultaten har lika hög kvalitet och kan lika bra ligga till grund för en säkerhetsbedömning.

Sensibiliseringsframkallande verkan av kemiska preparat som appliceras direkt på huden (t.ex. produkter för hud, ändtarm, vagina) skall bedömas med hjälp av minst ett av de nu tillgängliga testprogrammen (marsvinsprov eller LLNA-prov).

5. MODUL 5: KLINISKA STUDIERAPPORTER

5.1 **Format och disposition**

Modul 5 skall disponeras enligt följande:

— Innehållsförteckning för kliniska studierapporter

— Tabellförteckning över alla kliniska studier

— Kliniska studierapporter

  — *Bio-farmaceutiska Studierapporter*

    — Studierapporter över biotillgänglighet

    — Studierapporter om jämförande biotillgänglighet och bioekvivalens

    — Studierapporter angående in vivo-in vitro korrelation

    — Rapporter om bioanalytiska och analytiska metoder

— *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med användning av mänskligt biomaterial*

— Studierapporter om plasmaproteinbindning

— Studierapporter om levermetabolism och interaktion

— Rapporter om studier med annat mänskligt biomaterial

— *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos friska försökspersoner och om inledande tolerans

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos patienter och om inledande tolerans

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för endogen faktor

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för exogen faktor

— Studierapporter om farmakokinetiska populationsundersökningar

— *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

— Farmakodynamik och farmakokinetik hos friska försökspersoner / Försöksrapporter om farmakodynamik

— Farmakodynamik och farmakokinetik hos patienter / Försöksrapporter om farmakodynamik

— *Försöksrapporterbeträffande effekt och säkerhet*

— Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen

— Rapporter avseende öppna kliniska studier

— Rapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning, bl.a. eventuella formella integrerade analyser, metaanalyser och bridging-analyser.

— Andra försöksrapporter

— *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*

— Litteraturhänvisningar

5.2 **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

a) De kliniska uppgifter som skall lämnas enligt artikel 8.3 i och artikel 10.1 måste göra det möjligt att på tillräckligt goda grunder och med vetenskapligt giltiga skäl ta ställning till om läkemedlet uppfyller kriterierna för att ett godkännande för försäljning skall kunna beviljas. Därav följer att det är ett väsentligt krav att resultaten av samtliga kliniska prövningar meddelas, såväl de som är gynnsamma för produkten som de som är ogynnsamma.

b) Kliniska prövningar måste alltid föregås av tillräckliga farmakologiska och toxikologiska djurförsök enligt kraven i modul 4 i bilagan. Försöksledaren måste göra sig förtrogen med de slutsatser som har dragits av de farmakologiska och toxikologiska försöken och därför måste den sökande förse honom åtminstone med en försöksledarbroschyr som innehåller alla uppgifter av betydelse som är kända innan den kliniska prövningen inleds och som innefattar kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter, toxikologiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter för djur och resultat av tidigare kliniska prövningar tillsammans med de uppgifter som behövs för att motivera den föreslagna prövningens art, omfattning och längd. Fullständiga farmakologiska och toxikologiska rapporter skall finnas tillgängliga vid anfordran. Beträffande material av animaliskt ursprung eller från människa skall alla tillgängliga resurser utnyttjas för att säkerställa skydd mot överföring av infektiösa agens innan prövningen inleds.

c) Innehavare av försäljningstillstånd skall tillse att all nödvändig dokumentation om kliniska försök (inklusive rapportblanketter för fallstudier), utom patientjournaler, förvaras av dem som äger uppgifterna:

— i minst 15 år efter det att försöket har slutförts eller avbrutits

— eller i minst två år efter beviljandet av det senaste försäljningstillståndet i Europeiska gemenskapen och tills det inte längre finns några pågående eller planerade ansökningar om försäljningstillstånd i EG

— eller i minst två år efter det att den kliniska utvecklingen av den undersökta produkten formellt har avbrutits.

Patientjournaler skall förvaras i enlighet med tillämplig lagstiftning och under den längsta tid som tillåts av sjukhuset, institutionen eller privatpraktiken.

Dokumenten får dock sparas en längre tid, om det krävs enligt tillämpligt regelverk eller enligt avtal med sponsorn. Det åligger sponsorn att informera sjukhuset, institutionen eller praktiken om när dokumenten inte längre behöver sparas.

Den som bekostar prövningen eller annan person som är i besittning av uppgifterna skall bevara all annan dokumentation som rör prövningen under hela den tid som läkemedlet är godkänt. Dokumentationen skall omfatta: Försöksplan, inklusive rational, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som undersöktes, referensläkemedlet och/eller det placebopreparat som användes; standardförfaranden vid genomförandet; alla skriftliga yttranden om försöksplan och metoder; försöksledarens broschyr: formulär med fallstudier för varje försöksperson; slutrapport; granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns. Den som bekostar prövningen eller den följande ägaren skall bevara slutrapporten i fem år efter det att läkemedlet har upphört att vara godkänt.

När det gäller kliniska prövningar som görs i EU skall den som innehar försäljningstillståndet dessutom se till att dokumentationen arkiveras enligt bestämmelserna i direktiv 2001/20/EG och att utförliga riktlinjer tillämpas.

Varje förändring av äganderätten till uppgifterna skall dokumenteras skriftligt.

Samtliga uppgifter och dokument skall på begäran göras tillgängliga för behöriga myndigheter.

d) Uppgifterna om varje klinisk prövning måste vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning

   — Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som användes vid undersökningen.

   — Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.

   — En förteckning över försöksledarna som samtliga skall uppge namn, adress, uppdrag, kvalifikationer och kliniska uppgifter samt ange var prövningen utfördes och sammanställa uppgifter individuellt för varje patient inklusive formulär för fallbeskrivning för varje försöksperson.

   — Slutrapporten, undertecknad av försöksledaren och, vid prövning på flera centra, av samtliga försöksledare eller den samordnande (ansvarige) försöksledaren.

e) De uppgifter om de kliniska prövningarna som avses ovan skall lämnas till de behöriga myndigheterna. Den sökande kan dock efter överenskommelse med de behöriga myndigheterna utelämna en del av dessa upplysningar. På begäran skall fullständig dokumentation lämnas utan dröjsmål.

   Försöksledaren skall i de allmänna slutsatserna, som kan dras av de experimentella data, avge ett utlåtande om läkemedlets säkerhet under normala användningsbetingelser, dess kompatibilitet, tolerans och effekt samt all information av värde vad beträffar indikationer och kontraindikationer, dosering och behandlingens genomsnittliga varaktighet tillsammans med eventuella särskilda försiktighetsmått som bör iakttas under behandlingen och de kliniska symptomen vid överdosering. Vid rapportering av resultat av en studie som har utförts vid flera centra skall den ansvarige försöksledaren i sin sammanfattning ge ett utlåtande om det undersökta läkemedlets säkerhet och effekt på samtliga centras vägnar.

f) De kliniska observationerna skall sammanfattas för varje prövning med uppgift om följande:

   1) Antal försökspersoner med uppgift om kön.

   2) Urvalsprinciper och åldersfördelning för de patientgrupper som har undersökts och för kontrollgrupperna de jämförande prövningarna.

   3) Antal patienter som har skilts från prövningarna i förtid och orsakerna till detta.

   4) Om kontrollerade prövningar utfördes under ovannämnda betingelser, uppgift om kontrollgruppen

      — inte fick någon behandling,

      — fick placebo,

— fick ett annat läkemedel med känd effekt,

— fick en annan behandling än läkemedelsterapi.

5) De iakttagna biverkningarnas frekvens.

6) Uppgifter om patienter, som löper förhöjd risk, t.ex. äldre personer, barn, kvinnor under graviditets- eller menstruationsperiod eller patienter, vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskilt övervägande.

7) Parametrar eller utvärderingskriterier för effekten och resultaten uttryckta med dessa parametrar.

8) En statistisk utvärdering av resultaten om detta är befogat med hänsyn till prövningarnas utformning och de variabler som ingår.

g) Dessutom skall den för prövningen ansvarige klinikern alltid meddela sina iakttagelser i fråga om

1) tecken på vanebildning, tillvänjning eller svårigheter vid utsättande,

2) eventuella interaktioner som observerats med andra läkemedel som givits samtidigt,

3) vilka kriterier som har legat till grund för att utesluta patienter från prövningen,

4) eventuella dödsfall som har inträffat under prövningen eller uppföljningsperioden.

h) Uppgifter om en ny kombination av läkemedelssubstanser måste vara identiska med dem som krävs för ett nytt läkemedel och måste styrka kombinationens säkerhet och effekt.

i) Om uppgifter utelämnas helt eller delvis måste detta förklaras. Om oväntade resultat uppträder under prövningarna måste ytterligare prekliniska undersökningar företas och granskas.

j) Om läkemedlet är avsett för långvarig användning skall uppgifter ges om eventuella förändringar av den farmakologiska verkan efter upprepad administrering samtidigt som en dosering vid långvarigt bruk upprättas.

5.2.1 *Bio-farmaceutiska försöksrapporter*

Försöksrapporter om biotillgänglighet, jämförande biotillgänglighet, bioekvivalens, korrelation mellan in vitro och in vivo samt om bioanalytiska och analytiska metoder skall tillhandahållas.

Om det är nödvändigt skall dessutom en bedömning av biotillgängligheten göras för att bestämma bioekvivalensen för de läkemedel som avses i artikel 10.1 a.

5.2.2 *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial*

För denna bilagas ändamål skall mänskligt biomaterial betyda proteiner, celler, vävnader och närstående material som härrör från människa och används in vitro eller ex vivo för att undersöka farmakokinetiska egenskaper hos en medicinsk substans.

I detta hänseende skall rapporter om undersökningar av plasmaproteinbindning, levermetabolism och den aktiva substansens interaktion gjorda med hjälp av annat mänskligt biomaterial tillhandahållas.

5.2.3 *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

a) Följande farmakokinetiska egenskaper skall beskrivas:

— Absorption (hastighet och omfattning).

— Distribution.

— Metabolism.

— Utsöndring.

Kliniskt signifikanta händelser, även de kinetiska resultatens betydelse för doseringen, skall beskrivas, särskilt för riskgrupper. Skillnaderna mellan människor och de djurarter som har använts i de prekliniska försöken skall beskrivas.

Förutom sedvanlig multipelprovtagning kan populationsundersökningar baserade på sparsam provtagning under kliniska försök vara ett bra sätt att angripa frågor om hur endogena och exogena faktorer påverkar variationerna i den farmakokinetiska reaktionen på doseringen. Rapporter om studier av farmakokinetik och inledande tolerans hos friska försökspersoner och hos patienter, om studier av farmakokinetik för att bedöma effekterna av endogena och exogena faktorer samt om farmakokinetika populationsstudier ska tillhandahållas.

b) Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel, skall information tillhandahållas om försök med kombinerad tillförsel för att utröna eventuella förändringar i farmakologisk verkan.

Farmakokinetisk interaktion mellan den aktiva substansen och andra läkemedel eller substanser skall undersökas.

5.2.4 *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

a) Den farmakodynamiska verkan som har samband med effekten skall visas med uppgift om

— förhållandet dos-respons och tidsförloppet för detta,

— motivering till doseringen och administreringsbetingelserna,

— om möjligt, verkningsmekanism.

Den farmakodynamiska verkan som inte har samband med effekten skall beskrivas.

Att farmakodynamiska effekter påvisats hos människa skall inte i sig vara tillräckligt för att motivera slutsatser om någon särskild potentiell terapeutisk effekt.

b) Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel, skall information tillhandahållas om försök med kombinerad tillförsel för att utröna eventuella förändringar i farmakologisk verkan.

Farmakodynamisk interaktion mellan den aktiva substansen och andra läkemedel eller substanser skall undersökas.

5.2.5 *Försöksrapporter om effekt och säkerhet*

5.2.5.1 Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen

I allmänhet ska kliniska prövningar utföras som kontrollerade kliniska prövningar om det är möjligt, vara randomiserade och, där så är lämpligt, jämföras med placebopreparat eller med etablerade läkemedel med fastställt terapeutiskt värde. För varje annan uppläggning skall en motivering lämnas. Behandlingen av kontrollgruppen kommer att variera från fall till fall och är också avhängig av etiska överväganden och terapeutiskt område. Därför kan det i vissa fall vara lämpligare att jämföra ett nytt läkemedels effekt med den som ett etablerat läkemedel med visat terapeutiskt värde har än med en placeboeffekt.

1) Så långt som det är möjligt, och särskilt i prövningar där produktens effekt inte kan mätas objektivt, skall åtgärder vidtas för att undvika en partisk bedömning bland annat genom slumpmässighet och blindtester.

2) I planen för prövningen måste en grundlig beskrivning av de statistiska metoder som skall användas ingå samt antalet patienter och grunderna för urvalet (inklusive beräkning av prövningens statistiska värde), den signifikansnivå som skall tillämpas och en beskrivning av den statistiska enheten. Åtgärderna för att undvika en partisk bedömning, i synnerhet randomiseringsmetoder, skall dokumenteras. Att ett stort antal försökspersoner medtas i en prövning skall inte betraktas som en tillfredsställande ersättning för en korrekt kontrollerad prövning.

Uppgifter om produktens säkerhet skall bedömas med beaktande av riktlinjer från kommissionen. Särskild uppmärksamhet skall ägnas händelser som leder till ändringar i dosering eller behov av ytterligare läkemedel, allvarliga biverkningar, händelser som leder till att produkten dras tillbaka eller till dödsfall. Patienter eller patientgrupper med förhöjd risk skall urskiljas och särskild uppmärksamhet skall ägnas potentiellt ömtåliga patienter som kan förekomma i litet antal, t.ex. barn, gravida, bräckliga äldre, människor med ämnesomsättningsstörningar etc.

5.2.5.2 Rapporter om okontrollerade kliniska försöksrapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska försöksrapporter

Sådana rapporter skall tillhandahålls.

5.2.6 *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*

Om läkemedlet redan är godkänt i andra länder skall upplysningar lämnas beträffande biverkningar för läkemedlet i fråga och för läkemedel som innehåller samma aktiva substans/-er, om möjligt med hänsyn till doseringsmängden.

5.2.7 *Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter*

När fallrapporter och uppgifter över enskilda patienter lämnas in enligt relevanta riktlinjer från läkemedelsmyndigheten skall de tillhandahållas och disponeras i samma ordning som de kliniska försöksrapporterna och förtecknas per försök.

DEL II

SÄRSKILDA KRAV PÅ FÖRENKLAD ANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

Vissa läkemedel har sådana särdrag att alla de lagstadgade krav på en ansökan om försäljningstillstånd som anges i del I i denna bilaga behöver anpassas. I dessa särskilda fall skall sökanden lämna in en anpassad och ändamålsenlig ansökan.

1. VÄLETABLERAD MEDICINSK ANVÄNDNING

Om läkemedlets aktiva substans eller substanser har ”väletablerad medicinsk användning” enligt vad som sägs i artikel 10.1 a led ii, med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal skall följande regler gälla.

Sökanden skall lämna in modulerna 1, 2 och 3 enligt beskrivningen i del I i denna bilaga.

När det gäller modulerna 4 och 5 skall en utförlig vetenskaplig litteraturförteckning lämnas avseende icke-kliniska och kliniska egenskaper.

Följande särskilda regler skall tillämpas för att påvisa en väletablerad medicinsk användning:

a) För att det skall gå att fastställa att beståndsdelarna i ett läkemedel har väletablerad medicinsk användning måste följande faktorer övervägas:

— Den tid substansen har använts.

— Kvantitativa aspekter på användningen av substansen.

— Vetenskapligt intresse för användningen av substansen (vilket skall visas med vetenskapliga litteraturhänvisningar).

— Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

Det kan därför krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om beståndsdelar med väletablerad användning. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en medicinsk produkt skall anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av beståndsdelen inom gemenskapen dokumenterats.

b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar måste lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om ”väletablerad medicinsk användning” är det särskilt nödvändigt att klargöra att en ”bibliografisk hänvisning” till andra styrkande källor (undersökningar efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska undersökningar osv.), och inte bara till undersökningar och försök, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om den sökande på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.

c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka en godtagbar säkerhetsmarginal och/eller effekt trots att vissa undersökningar saknas.

d) I den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som ansökan om försäljningstillstånd gäller.

e) Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför de sökande bör ägna detta särskild uppmärksamhet.

2. VÄSENTLIGEN JÄMFÖRBARA LÄKEMEDEL

a) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led i (väsentligen jämförbara produkter) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga förutsatt att sökanden har fått tillstånd av innehavaren av det ursprungliga försäljningstillståndet att korshänvisa till innehållet i dennes moduler 4 och 5.

b) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led iii (jämförbara produkter, dvs. generika) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga samt uppgifter som visar på biotillgänglighet och bioekvivalens med originalprodukten, varvid denna dock inte får vara ett biologiskt läkemedel (se del II, avsnitt 4: Jämförbara biologiska läkemedel).

När det gäller dessa läkemedelsprodukter skall de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna särskilt inriktas på följande aspekter:

— Grunderna för att åberopa jämförbarhet.

— Resumé av föroreningar i produktionssatser av de/-n aktiva substansen/-erna och det färdiga läkemedlet (samt av nedbrytningsprodukter som kan bildas under lagring, om detta är relevant) som skall användas i det salufördа läkemedel, samt en bedömning av dessa föroreningar.

— Bedömning av undersökningarna om bioekvivalens eller en motivering till varför sådana undersökningar inte gjorts med hänvisning till riktlinjerna i Investigation of Bio-availability and Bio-equivalence.

— Aktuell förteckning över publicerad litteratur över substansen och dess nuvarande tillämpning. Artiklar ur ”peer review-tidskrifter” kan godtas.

— Varje påstående i produktresumén som inte redan är känt eller kan härledas ur egenskaperna hos läkemedlet och/eller den terapeutiska grupp det tillhör bör diskuteras i de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna och stöttas med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande försök.

— Om det är relevant bör sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans i samband med att jämförbarhet med denna aktiva substans hävdas.

3. KOMPLETTERANDE UPPGIFTER SOM KRÄVS I SÄRSKILDA FALL

Om den aktiva substansen i ett väsentligen jämförbart läkemedel innehåller samma terapeutiska del som den godkända originalprodukten men i förening med ett annat salt eller en annan ester, ett annat komplex/derivat skall det beläggas att delen inte leder till några förändringar när det gäller farmakokinetik, farmakodynamik och/eller toxicitet som skulle kunna ändra säkerhets-/effektprofilen. Om detta inte är fallet, skall föreningen betraktas som en ny aktiv substans.

När läkemedlet är avsett för ett annat terapeutiskt ändamål eller tillhandahålls i en annan läkemedelsform eller om det är avsett att administreras på annan väg eller i andra doser eller enligt annan posologi, måste resultaten av lämpliga toxikologiska och farmakologiska undersökningar och/eller kliniska prövningar läggas fram.

4. JÄMFÖRBARA BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

Det kan vara så att bestämmelserna i artikel 10.1 a led iii är otillräckliga för biologiska läkemedel. Om den information som krävs för väsentligen jämförbara läkemedel (generika) inte räcker för att visa att två biologiska läkemedel är väsentligen lika måste kompletterande uppgifter, särskilt om toxikologisk och klinisk profil tillhandahållas.

När ett biologiskt läkemedel, enligt definitionen i del I punkt 3.2 i denna bilaga, anknyter till ett originalläkemedel som beviljats försäljningstillstånd i gemenskapen, och en fristående sökande begär försäljningstillstånd med hänvisning till det tidigare läkemedlet, för vilket skyddsperioden gått ut, skall följande tillvägagångssätt användas.

— De uppgifter som krävs inskränker sig inte till modulerna 1, 2 och 3 (farmaceutisk, kemisk och biologisk information) med kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra icke-kliniska och tillämpliga kliniska uppgifter) skall fastställas från fall till fall.

— På grund av att biologiska läkemedel är en så heterogen grupp skall, när det gäller de undersökningar som fastställs i modul 4 och 5, den behöriga myndigheten meddela vad som krävs, varvid hänsyn skall tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

De allmänna principer som skall tillämpas finns i riktlinjerna från läkemedelsmyndigheten där varje berört biologiskt läkemedels egenskaper beaktas. Om det godkända originalläkemedlet gäller för flera indikationer, måste effekt och säkerhet när det gäller det påstått likvärdiga läkemedlet kunna styrkas eller, om det är nödvändigt, skall effekten och säkerheten beläggas separat för varje krävd indikation.

5. KOMBINATIONSLÄKEMEDEL

Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 b skall gälla nya läkemedel som innehåller en fast kombination av minst två aktiva substanser och som inte tidigare blivit godkänd som kombinationspreparat.

Vid sådana ansökningar skall alla moduler (1-5) tillhandahållas för kombinationsläkemedlet. Om det är tillämpligt skall information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

6. DOKUMENTATION VID ANSÖKNINGAR I UNDANTAGSFALL

Om den sökande kan visa att han, enligt vad som anges i artikel 22, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser, på grund av att

— de indikationer för vilka produkten i fråga är avsedd uppträder så sällan att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna tillhandahålla fullständig bevisning, eller

— den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte medger ullständiga upplysningar, eller

— det skulle strida mot allmänt vedertagna medicinskt-etiska principer att insamla sådana uppgifter

får försäljningstillstånd beviljas på villkor att vissa särskilda krav uppfylls.

Kraven kan omfatta följande:

— Den sökande skall fullgöra en fastställd undersökningsserie inom en period som har fastställts av den behöriga myndigheten och resultaten av dessa försök skall läggas till grund för en förnyad bedömning av läkemedlets nytta/risk-förhållande.

— Läkemedlet i fråga kan göras receptbelagt och i vissa fall endast få administreras. under sträng medicinsk kontroll, eventuellt på sjukhus och beträffande radioaktiva äkemedel av en behörig person.

— Bipacksedeln och eventuell annan medicinsk information skall fästa den praktiserande läkarens uppmärksamhet på att uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu är otillräckliga i vissa angivna avseenden.

7. TYPBLANDADE ANSÖKNINGAR OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd skall betyda sådana ansökningar där modulerna 4 och/eller 5 består av en kombination av rapporter om begränsade icke-kliniska och/eller kliniska försök, som sökanden utfört, och litteraturhänvisningar. Alla övriga moduler skall vara enligt vad som beskrivs i del I i denna bilaga. Den behöriga myndigheten skall från fall till fall bestämma om den uppläggning sökanden föreslår kan godtas.

DEL III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND I SÄRSKILDA FALL

I denna del fastställs speciella krav för vissa läkemedel på grund av deras särart.

1. Biologiska läkemedel

1.1 **Plasmaderiverade läkemedel**

För läkemedel framställda från mänskligt blod eller plasma skall, genom undantag från bestämmelserna i modul 3 kan de krav på dokumentation som anges i ”Information om utgångs- och råmaterial”, för utgångsmaterial framställda från mänskligt blod eller plasma, ersättas av en Plasma Master File (PMF), som certifierats enligt bestämmelserna i denna del.

a) Principer

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

— Med PMF skall menas en fristående dokumentation, som inte ingår i ansökan om försäljningstillstånd och som innehåller all relevant information om egenskaperna hos all den mänskliga plasma som används som utgångsmaterial och/eller som råmaterial för att tillverka halvfabrikat, beståndsdelar till hjälpämnen eller aktiva substanser som ingår i läkemedel eller medicintekniska hjälpmedel enligt Europarådets och rådets direktiv 2000/70/EG av den 16 november 2000 om ändring av rådets direktiv 93/42/EEG när det gäller medicintekniska produkter som innehåller stabila derivat av blod eller plasma från människa ([12]).

— Varje central eller anläggning som fraktionerar/bearbetar mänsklig plasma skall sammanställa och kontinuerligt uppdatera den uppsättning av utförlig relevant information som avses i PMF.

— PMF skall lämnas till läkemedelsmyndigheten av den som ansöker om eller innehar försäljningstillståndet. Om den som söker eller innehar ett försäljningstillstånd och innehavaren av PMF inte är samma person, skall PMF ställas till sökandens eller innehavarens förfogande så att det kan lämnas till den behöriga myndigheten. Under alla förhållanden förblir den som söker eller innehar ett försäljningstillstånd ansvarig för läkemedlet.

— Den behöriga myndighet som beslutar om försäljningstillståndet skall vänta med att fatta beslut tills läkemedelsmyndigheten har utfärdat ett intyg.

— I en ansökan om försäljningstillstånd för en produkt som innehåller en beståndsdel framställd av mänsklig plasma skall det hänvisas till den PMF som gäller den plasma vilken använts som utgångs-/råmaterial.

b) Innehåll

Enligt bestämmelserna i artikel 109, ändrad genom direktiv 2002/98/EG, som tar upp de krav som ställs på blodgivare och blodgivningskontrollen, skall PMFt innehålla information om den plasma som används som utgångs-/råmaterial, och då särskilt följande:

1) Plasmans ursprung

   i) Information om centraler eller anläggningar, där blod/plasma samlas in, inbegripandes inspektioner och godkännandestatus för verksamheten samt epidemiologiska uppgifter blodburen smitta.

   ii) Information om centraler eller anläggningar där analys av blod och plasma sker, inbegripandes inspektioner och godkännande av verksamheten.

   iii) Urvals- och exklusionskriterier vid val av givare.

   iv) Beskrivning av det system som används för spårbarhet för varje bloddonation från insamlingsstället och hela vägen till den färdiga produkten, samt omvänt.

([12]) EGT L 313, 13.12.2000, s. 22.

2) Plasmans kvalitet och säkerhet

i) Överensstämmelse med monografierna i Europeiska farmakopén.

ii) Kontroll av infektiösa agens i blod-/plasmadonationer eller -pooler, inbegripandes information om analysmetoder och, när det gäller plasmapooler, valideringsdata för använda analysmetoder.

iii) Tekniska specifikationer för blod- och plasma-påsar, inbegripandes information om antikoaguleringsmedel.

iv) Förvarings- och tranportförhållanden för plasma.

v) Förfaringssätt vid eventuell uppehållstid i lager och/eller karantän för insamling av ytterligare uppgifter.

vi) Beskrivning av plasmapoolen.

3) Beskrivning av det system som används för samverkan mellan å ena sidan tillverkaren av det plasmabaserade läkemedlet och/eller plasmafraktioneraren, å andra sidan centraler eller anläggningar för insamling och analys av blod/plasma, varvid beskrivningen skall visa vilka villkor som gäller och vilka specifikationer de avtalat.

PMF skall vidare omfatta en förteckning över vilka läkemedel den gäller, antingen dessa läkemedel har beviljats försäljningstillstånd eller är föremål för en ansökan om tillstånd, och även läkemedel enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

c) Bedömning och certifiering

— För läkemedel som ännu inte har godkänts för försäljning skall den sökande lämna in en fullständig ansökan till den behöriga myndigheten, tillsammans med en separat PMF, om ett sådant inte redan finns.

— PMF skall granskas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten. En positiv bedömning skall leda till ett intyg om att PMF överensstämmer med gemenskapsrätten. Intyget skall åtföljas av bedömningsrapporten. Det utfärdade intyget är giltigt i hela gemenskapen.

— PMF skall årligen uppdateras och omcertifieras.

— Ändringar vid ett senare tillfälle i en PMFmåste göras enligt förfarandet i kommissionens förordning (EG) nr 542/95 ([13]) om prövning av ändringar av villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 ([14]). Regler för hur ändringarna skall prövas fastställs i kommissionens förordning (EG) nr 1085/2003.

— Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, skall den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat försäljningstillståndet ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av PMF som föreligger för det eller de aktuella läkemedlen.

— Genom undantag från bestämmelserna i den andra strecksatsen i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av PMF göras av den behöriga myndigheten i berörd medlemsstat om en viss PMF endast rör blod-/plasmabaserade läkemedel med försäljningstillstånd i en medlemsstat.

([13]) EGT L 55, 11.3.1995, s. 15.
([14]) EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

1.2 **Vaccin**

På vaccin för humant bruk skall, genom undantag från bestämmelserna i modul 3 om en eller flera aktiva substanser, följande krav tillämpas när vaccinerna baserar sig på ett system med Vaccine Antigen Master File (VAMF).

Till ansökan om försäljningstillstånd för ett annat vaccin än influensavaccin för människor skall en VAMF för varje antigen som är aktiv substans i vaccinet läggas.

a) Principer

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

— Med VAMF menas en fristående del av ansökan om försäljningstillstånd för ett vaccin, och detta dokument skall innehålla all relevant biologisk, farmaceutisk och kemisk information om var och en av de aktiva substanser som ingår i läkemedlet. Huvuddokumentet kan vara gemensamt för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en sökande eller en tillståndsinnehavare.

— Ett vaccin kan innehålla en eller flera skilda antigen. Det finns lika många aktiva substanser i ett vaccin som det finns antigen.

— Ett kombinationsvaccin innehåller minst två skilda vaccinantigen som skyddar mot en eller flera infektionssjukdomar.

— Ett monovalent vaccin är ett vaccin som innehåller ett vaccinantig som skyddar mot en enda infektionssjukdom.

b) Innehåll

VAMF skall innehålla följande information ur den relevanta delen (aktiv substans) i modul 3 om kvalitetsuppgifter enligt vad som anges i del I i denna bilaga.

Aktiv substans

1. Allmän information, bl.a. angående överensstämmelse med en eller flera relevanta monografier i Europeiska farmakopén.

2. Information om tillverkningen av den aktiva substansen: Här skall information tillhandahållas om tillverkningsmetoden, utgångs- och råmaterial, särskilda skyddsåtgärder mot TSE, säkerhetsbedömning med hänsyn till främmande agens samt om anläggningar och utrustning.

3. Karakterisering av den aktiva substansen.

4. Kvalitetskontroll av den aktiva substansen.

5. Referensstandarder och -material

6. Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.

7. Den aktiva substansens hållbarhet.

c) Bedömning och certifiering

— När det gäller nya vacciner som innehåller ett nytt vaccinantigen skall sökanden tillställa den behöriga myndigheten en komplett ansökan om försäljningstillstånd med en VAMF för varje vaccinantigen som ingår i det nya vaccinet och för vilket det inte redan finns ett sådant dokument. Läkemedelsmyndigheten skall göra en vetenskaplig och teknisk bedömning av VAMF. En positiv bedömning skall leda till att ett intyg om att VAMF för varje vaccinantigen överensstämmer med gemenskapsrätten. Det intyg som utfärdas skall gälla i hela gemenskapen.

— Vad som sägs i strecksatsen ovan skall också gälla varje vaccin som består av en ny kombination av vaccinantigen, oberoende om huruvida ett eller flera av vaccinantigenen ingår i vaccin som redan är godkända i gemenskapen.

— Ändringar i innehållet i VAMF för ett vaccin som är godkänt i gemenskapen skall bedömas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten enligt det förfarande som fastställs i kommissionen förordning (EG) nr 1085/2003. Faller bedömningen ut positivt skall läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med gemenskapsrätten för VAMF. Det intyg som utfärdas ska gälla i hela gemenskapen.

— Genom undantag från bestämmelserna i första, andra och tredje strecksatserna i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av en VAMF göras av den behöriga myndigheten i den medlemsstat som har beviljat försäljningstillståndet, om VAMF enbart gäller ett vaccin som inte har eller inte kommer att beviljas försäljningstillstånd av gemenskapen och inte har bedömts av gemenskapen.

— Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, skall den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat försäljningstillståndet att ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av VAMF för det eller de aktuella läkemedlet/-en.

2. RADIOAKTIVA LÄKEMEDEL OCH PREKURSORER

2.1 **Radioaktiva läkemedel**

I kraft av detta avsnitt skall ansökningar enligt artiklarna 6.2 och 9 omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande:

Modul 3

a) För radiofarmaceutiska beredningssatser som skall märkas radioaktivt efter att de har levererats av tillverkaren, gäller att den aktiva substansen skall anses vara den del av kompositionen som är avsedd att bära eller binda radionukliden. Beskrivningen av tillverkningsmetoden för radiofarmaceutiska beredningssatser skall innehålla uppgifter om tillverkningen av beredningssatsen och dess rekommenderade slutbearbetning för att framställa det radioaktiva läkemedlet. Om det är relevant skall de specifikationer som skall tillhandahållas om radionukliden följa vad som anges i den allmänna monografin eller i särskilda monografier i Europeiska farmakopén. Dessutom skall samtliga ämnen som är nödvändiga för den radioaktiva märkningen beskrivas, samt även strukturen för det radioaktivt märkta preparatet.

   För radionuklider skall de kärnreaktioner som ingår diskuteras.

   I en generator skall såväl moder- som dotterradionukliden betraktas som aktiv substans.

b) Information om radionuklidens art, isotopens beteckning, sannolika föroreningar, bäraren, användning och specifik aktivitet skall tillhandahållas.

c) Även targetmaterial skall räknas som utgångsmaterial.

d) Information om kemisk/strålningskemisk renhet och dess förhållande till fördelningen i organismen skall tillhandahållas.

e) Radionuklidrenhet, strålningskemisk renhet och specifik aktivitet skall beskrivas

f) För generatorer krävs uppgifter om undersökningarna av moder- och dotterradionuklider. För generatoreluat skall undersökningar av moderradionuklider och andra delar av generatorsystemet tillhandahållas.

g) Kravet att ange innehållet av aktiva substanser med de aktiva molekyldelarnas massa skall inte tillämpas på radioaktiva läkemedel. För radionuklider skall radioaktiviteten anges i becquerel vid ett visst datum och, om det är nödvändigt, klockslag med angivande av tidszon. Typen av strålning skall anges.

h) För beredningssatser skall specifikationerna för den färdiga produkten även innehålla undersökningar av produkternas ändamålsenlighet efter märkning med radioaktiv isotop. Lämpliga kontroller av strålningskemisk renhet och radionuklidrenhet hos den radioaktivt märkta föreningen skall ingå. Varje material som är av avgörande betydelse för den radioaktiva märkningen skall identifieras och mängdbestämmas.

i) Information om stabilitet skall tillhandahållas om radionuklidgeneratorer, radionuklidberedningssatser och produkter märkta som radioaktiva. Hållbarheten under användning skall dokumenteras för radioaktiva läkemedel i flerdosbehållare.

Modul 4

Toxiciteten anses vara förknippad med en strålningsdos. Vid diagnos är detta en följd av användningen av radioaktiva farmaka- vid terapi är det den önskvärda egenskapen. Utvärderingen av radioaktiva läkemedels säkerhet och effekt ska därför inriktas på krav för läkemedel och på strålningsdosimetriska aspekter. Organs och vävnaders exponering för strålning skall dokumenteras. Uppskattningar av den absorberade strålningsdosen skall beräknas med ett angivet, internationellt erkänt system via en bestämd administreringsväg.

Modul 5

Resultaten av de kliniska prövningarna skall tillhandahållas om det behövs, annars skall de motiveras i de kliniska sammanställningarna.

2.2 **Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning**

När det gäller specialfallet radioaktiva prekursorer som används endast för att märka radionuklider, skall huvudsyftet vara att tillhandahålla den information som behövs om radionuklidmärkningen inte är tillräckligt effektiv eller om det radioaktivt märkta konjugatet dissocieras in vivo, dvs. frågor kopplade till hur fria radionuklider påverkar patienterna. Det är vidare nödvändigt att tillhandahålla lämplig information med hänsyn till yrkesrisker, dvs. strålningsrisker för sjukhuspersonal och miljöexponering.

Om tillämpligt skall särskilt följande information tillhandahållas:

Modul 3

Om tillämpligt skall bestämmelserna i modul 3 gälla registrering av radioaktiva prekursorer i den omfattning som anges ovan (punkterna a-i).

Modul 4

För toxicitet efter enstaka dos eller upprepad dosering gäller att resultaten av försök som skall göras enligt bestämmelserna om god laboratoriesed i rådets direktiv 87/18/EEG och 88/320/EEG skall tillhandahållas, om inte likvärdig information lämnas på annat sätt.

Mutagenicitetsundersökningar av radionukliden anses inte ändamålsenliga i detta särskilda fall.

Information om den relevanta ”kalla” nuklidens kemiska toxicitet och egenskaper skall tillhandahållas.

Modul 5

Klinisk information som härrör från kliniska försök av den ifrågavarande prekursorn anses inte relevant i det speciella fall när en radioaktiv prekursor skall användas uteslutande för radionuklidmärkning.

Men information om den kliniska nytta en radioaktiv prekursor har när den är bunden till relevanta bärarmolekyler skall tillhandahållas.

3. HOMEOPATIKA

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur modulerna 3 och 4 skall tillämpas på homeopatika enligt definitionen i artikel 1.5.

Modul 3

Bestämmelserna i modul 3 skall gälla för dokument som lämnats in i enlighet med artikel 15 i den förenklade registreringen av homeopatika enligt artikel 14.1 liksom för dokument för godkännande av annan homeopatika enligt artikel 16.1, dock med följande anpassningar.

a) Termval

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i ansökan om försäljningstillstånd måste överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, med en officiell farmakopé i en medlemsstat. Om det är relevant skall traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

b) Kontroll av utgångsmaterial

De uppgifter och den dokumentation, dvs. allt använt material inbegripandes råmaterial och mellanprodukter fram till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet, som åtföljer ansökan skall kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

De allmänna kvalitetskraven skall gälla såväl alla utgångs- och råmaterial som mellanliggande tillverkningssteg fram till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet. Om möjligt skall en haltbestämning utföras om den innehåller toxiska komponenter och om den slutliga utspädningsproduktens kvalitet inte kan kontrolleras på grund av för hög utspädningsgrad. Varje steg i tillverkningsprocessen, från utgångsmaterialet till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet, skall beskrivas ingående.

Om spädningsmoment ingår måste dessa moment utföras enligt de homeopatiska tillverkningsmetoder som fastställs i den relevanta monografin i Europeiska farmakopén eller i brist på sådan enligt en medlemsstats officiella farmakopé.

c) Kontroll av det färdiga läkemedlet

De allmänna kvalitetskraven gäller för färdiga homeopatiska produkter och eventuella undantag måste motiveras av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta komponenter skall identifieras och mängdbestämmas. Om det finns en rimlig motivering till att alla de toxikologiskt relevanta komponenterna inte går att identifiera eller mängdbestämma, t.ex. på grund av utspädningsgraden i det färdiga läkemedlet, skall kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och utspädningsförfarandet.

d) Hållbarhetsundersökningar

Det färdiga läkemedlets hållbarhet måste styrkas. Stabilitetsuppgifter om homeopatiska stamprodukter gäller som regel även efter dilution/trituration. Om det inte går att identifiera eller mängdbestämma den aktiva substansen på grund av spädningsgraden substansen på grund av spädningsgraden kan information om läkemedelsformens hållbarhet beaktas.

Modul 4

Bestämmelserna i modul 4 skall tillämpas på förenklad registrering av homeopatika enligt artikel 14.1, dock med följande specifikationer.

Eventuella luckor i dokumentationen måste motiveras. Det krävs t.ex. en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa undersökningar saknas.

4. VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL

Ansökningar om försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel skall omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande.

Modul 3

Bestämmelserna i modul 3, också inbegripandes de som gäller överensstämmelse med en eller flera relevanta monografier i Europeiska farmakopén, skall gälla för försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel. De vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in skall beaktas.

Följande aspekter med särskild bäring på växtbaserade läkemedel skall beaktas:

1) Växtbaserade material och växtbaserade beredningar

För denna bilagas ändamål skall uttrycken ”växtbaserade material och växtbaserad beredning” anses likvärdiga med ”växtdroger och beredningar av växtdroger”, så som de definieras i Europeiska farmakopén.

Information om det växtbaserade materialets nomenklatur skall tillhandahållas och omfatta den vetenskapliga binomiala benämningen (släkte, art, sort, auktor) och kemotyp (om tillämpligt), växtdelar, definition av det växtbaserade materialet, andra namn (synonymer som används i andra farmakopéer) och laboratoriekod.

Information om växtpreparatets nomenklatur skall tillhandahållas och omfatta den vetenskapliga binomiala benämningen (släkte, art, sort, auktor) och kemotyp (om tillämpligt), växtdelar, definition av växtpreparatet, det växtbaserade materialets andel av växtpreparatet, en eller flera extraktionslösningsmedel, andra namn (synonymer som används i andra farmakopéer) och laboratoriekod.

För det avsnitt som behandlar växtbaserat materials och växtbaserade beredningars struktur skall information tillhandahållas om vilken form dessa har, om beståndsdelar med känd terapeutisk aktivitet eller markörer (molekylformel, relativ molekylmassa, strukturformel inbegripandes relativ och absolut stereokemi) och om andra beståndsdelar.

För det avsnitt som handlar om tillverkningen av det växtbaserade materialet skall information tillhandahållas om varje leverantörs namn, adress och ansvarsområde, även underleverantörer, och om varje ställe eller anläggning som förväntas ingå i produktion/insamling eller analysav det växtbaserade materialet, om det är lämpligt.

För det avsnitt som handlar om tillverkningen av den växtbaserade beredningen skall information tillhandahållas om varje tillverkares namn, adress och ansvarsområde, även underleverantörer, och om varje tillverkningsställe eller -anläggning som förväntas ingå i tillverkningen eller provningen av växtpreparatet, om det är lämpligt.

Med hänsyn till beskrivningen av tillverkningsmetod och processkontroll för det växtbaserade materialet, skall information tillhandahållas som ger en fullgod beskrivning av produktion och insamling av växter, inbegripandes geografiskt ursprung för medicinalväxten samt odlings- och skördemetoder, torknings- och lagringsförhållanden.

Med hänsyn till beskrivningen av tillverkningsmetod och processkontroll för den växtbaserade beredningen, skall information tillhandahållas som ger en fullgod beskrivning av hur beredningen tillverkas, inbegripandes en beskrivning av förfarandet, lösnings- och reagensmedel, reningssteg och standardisering.

Med hänsyn till hur tillverkningsmetoden utvecklats, om tillämpligt skall en kort sammanfattning om hur det växtbaserat materialet och den växtbaserade beredningen utvecklats tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och användning skall beaktas. Om tillämpligt skall resultat diskuteras som jämför den fytokemiska sammansättningen hos det växtbaserade materialet respektive de växtbaserade beredningar som beskrivs i litteraturen med de växtbaserade material respektive växtbaserade beredningar som utgör aktiv substans i det växtbaserade läkemedel ansökan gäller.

För att klarlägga struktur och andra egenskaper hos det växtbaserade materialet skall information om botaniska, makroskopiska, mikroskopiska och kemiska egenskaper, samt om biologisk aktivitet om det behövs, tillhandahållas.

För att klarlägga struktur och andra egenskaper hos växtpreparatet skall information om fyto- och fysikal-kemiska egenskaper, samt om biologisk aktivitet om det behövs, tillhandahållas.

Om tillämpligt skall specifikationer för ett eller flera växtbaserade material och ett eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall metoder som används vid analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall valideringen av analysmetoderna redovisas genom att information om analysvalideringen tillhandahålls, samt även de försöksdata som hör till de metoder som används vid analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar.

Om tillämpligt skall satsanalyser ur tillverkningen redovisas med hjälp av en beskrivning av satserna och av resultaten från analyserna av de växtbaserade materialen och växtpreparaten, inbegripandes dem för substanser ur en farmakopé.

Om tillämpligt skall en motivering till specifikationerna för ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall information om referensstandarder eller -material som används för analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar skall tillhandahållas.

Om det växtbaserade materialet eller den växtbaserade beredningen behandlas i en monografi, kan sökanden begära ett lämplighetsintyg, som beviljas av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet.

2) Växtbaserade läkemedel

En kort sammanfattning skall tillhandahållas om det utvecklingsarbete som lett fram till det växtbaserade läkemedlet, varvid även föreslaget administreringssätt och användning skall beaktas. Om tillämpligt skall resultat som jämför fytokemisk sammansättning hos produkter som beskrivs i litteraturen och hos det växtbaserade läkemedel ansökan gäller diskuteras.

5. SÄRLÄKEMEDEL

— När det gäller produkter som klassificeras som särläkemedel enligt förordning (EG) nr 141/2000, kan de allmänna bestämmelserna i del II avsnitt 6 (undantagsfall) tillämpas. Sökanden skall i de icke-kliniska och kliniska sammanställningarna ange orsakerna till att det inte är möjligt att tillhandahålla fullständig information och ge en motivering till särläkemedlets nytta/risk-förhållande.

— Om den som söker försäljningstillstånd för ett särläkemedel åberopar bestämmelserna i artikel 10.1 a led ii och del II avsnitt 1 i denna bilaga (väletablerad medicinsk användning), kan systematisk och dokumenterad användning av substansen i undantagsfall innebära användning av den substansen enligt bestämmelserna i artikel 5 i detta direktiv.

DEL IV

LÄKEMEDEL FÖR AVANCERAD TERAPI

1. INLEDNING

Ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i artikel 2.1 a i förordning (EG) nr 1394/2007, ska uppfylla formkraven (modulerna 1, 2, 3, 4 och 5) i del I i denna bilaga.

De tekniska kraven i modulerna 3, 4 och 5 för biologiska läkemedel, enligt beskrivningen i del I i denna bilaga, ska gälla. I de särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som beskrivs i avsnitten 3, 4 och 5 i denna del förklaras det hur kraven i del I ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. Dessutom har det när så är lämpligt och med beaktande av de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi fastställts ytterligare krav.

På grund av den särskilda karaktären hos läkemedel för avancerad terapi kan en riskbaserad metod användas för att avgöra i vilken omfattning kvalitetsdata, icke-kliniska och kliniska data ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning, i enlighet med de vetenskapliga riktlinjer om läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som avses i led 4 i ”Inledning och allmänna principer”.

Riskanalysen kan omfatta hela utvecklingsprocessen. Riskfaktorer som bör övervägas är bl.a. cellernas ursprung (autologa, allogena eller xenogena celler), deras förmåga att dela sig och/eller differentiera och sätta igång en immunrespons, graden av cellmanipulation, cellernas kombination med bioaktiva molekyler eller strukturella material, genterapiläkemedlets beskaffenhet, graden av replikationsförmåga hos virus eller mikroorganismer i människa, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrering i genomet, funktionaliteten på lång sikt, risken för onkogenitet samt administreringssättet eller användningssättet.

Relevanta icke-kliniska och kliniska data eller erfarenheter med andra relaterade läkemedel för avancerad terapi kan också beaktas i riskanalysen.

Eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga ska motiveras vetenskapligt i modul 2 i ansökningshandlingarna. Ovan beskrivna riskanalys ska, när den används, också ingå och beskrivas i modul 2. I detta fall ska den använda metoden, arten av identifierade risker och den riskbaserade metodens inverkan på utvecklings- och utvärderingsprogrammet diskuteras, och eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga till följd av riskanalysen ska beskrivas.

2. DEFINITIONER

Utöver de definitioner som anges i förordning (EG) nr 1394/2007 gäller definitionerna i avsnitten 2.1 och 2.2.

2.1 **Läkemedel för genterapi**

läkemedel för genterapi: biologiskt läkemedel

a) vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en gensekvens,

b) vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

Läkemedel för genterapi ska inte omfatta vaccin mot infektionssjukdomar.

2.2 **Läkemedel för somatisk cellterapi**

läkemedel för somatisk cellterapi: biologiskt läkemedel

a) som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren,

b) som tillhandahålls med uppgift om att det har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnosticera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

Vid tillämpning av led a ska i synnerhet de modifieringar som förtecknas i bilaga I till förordning (EG) nr 1394/2007 inte anses vara väsentliga modifieringar.

3. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 3

3.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

En beskrivning ska ges av det spårbarhetssystem som innehavaren av ett godkännande för försäljning avser att inrätta och upprätthålla för att säkerställa att den enskilda produkten och dess utgångs- och råmaterial, inklusive alla ämnen som kommer i kontakt med de vävnader eller celler som den kan innehålla, kan spåras med avseende på ursprung, tillverkning, förpackning, lagring, transport och leverans till det sjukhus eller den institution eller privatpraktik där produkten används.

Spårbarhetssystemet ska komplettera och uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG ([15]) när det gäller mänskliga celler och vävnader utom blodceller, och i direktiv 2002/98/EG när det gäller mänskliga blodceller.

3.2 **Särskilda krav för läkemedel för genterapi**

3.2.1 *Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial*

3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus

Det färdiga läkemedlet för genterapi ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus.

([15]) EUT L 102, 7.4.2004, s. 48.

3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler

Det färdiga läkemedlet ska bestå av genetiskt modifierade celler i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av celler som modifierats genetiskt av en av de produkter som beskrivs i avsnitt 3.2.1.1 ovan.

3.2.1.3 När det gäller produkter som består av virus eller virala vektorer ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som den virala vektorn framställs av, dvs. mastervirusvektorympmaterialet eller de plasmider som används för transfektion av packningsceller, och packningscellinjens mastercellbank.

3.2.1.4 När det gäller produkter som består av plasmider, icke-virala vektorer och genetiskt modifierade mikroorganismer utom virus och virala vektorer, ska utgångsmaterialen vara de beståndsdelar som används för att generera den producerande cellen, dvs. plasmiden, värdbakterien och de rekombinanta mikrobiella cellernas mastercellbank.

3.2.1.5 I fråga om genetiskt modifierade celler ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som används för att framställa de genetiskt modifierade cellerna, dvs. utgångsmaterialen för att framställa vektorn, vektorcellerna och mänskliga celler eller djurceller. Principerna för god tillverkningssed ska tillämpas med början i det banksystem som används för att framställa vektorn.

3.2.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

a) Det ska lämnas information om alla utgångsmaterial som används för tillverkning av den aktiva substansen, inklusive de produkter som behövs för genetisk modifiering av mänskliga celler eller djurceller och i förekommande fall för odling och konservering av de genetiskt modifierade cellerna, med beaktande av att rening eventuellt inte förekommer.

b) För produkter som innehåller en mikroorganism eller ett virus ska det lämnas data om genetisk modifiering, sekvensanalys, försvagad virulens, tropism för särskilda cell- och vävnadstyper, mikroorganismens eller virusets avhängighet av cellcykeln, patogenicitet och moderstammens egenskaper.

c) Processrelaterade föroreningar och produktrelaterade föroreningar ska beskrivas i relevant del av dokumentationen, särskilt kontaminering med replikationskompetenta virus om vektorn är utformad för att vara replikationsinkompetent.

d) För plasmider ska det göras en kvantifiering av de olika plasmidformerna under produktens hela hållbarhetstid.

e) För genetiskt modifierade celler ska cellens egenskaper före och efter den genetiska modifieringen undersökas, både före och efter eventuell frysning/förvaring.

För genetiskt modifierade celler gäller, förutom de särskilda kraven för läkemedel för genterapi, även kvalitetskraven för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter (se avsnitt 3.3).

3.3 **Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter**

3.3.1 *Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial*

Det färdiga läkemedlet ska bestå av den aktiva substansen i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk och i slutgiltig form för kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

Den aktiva substansen ska bestå av bearbetade celler och/eller vävnader.

Andra ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med modifierade celler som de är en integrerad del av ska anses vara utgångsmaterial, även om de inte har biologiskt ursprung.

Material som används vid framställning av den aktiva substansen (odlingssubstrat, tillväxtfaktorer) och som inte är avsedda att utgöra en del av den aktiva substansen ska anses vara råmaterial.

3.3.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

3.3.2.1 Utgångsmaterial

a) Det ska lämnas kortfattad information om donation, tillvaratagande och kontroll av mänskliga celler och celler som används som utgångsmaterial och som görs i enlighet med direktiv 2004/23/EG. Om sjuka celler eller vävnader (t.ex. cancervävnad) används som utgångsmaterial ska detta motiveras.

b) Om allogena cellpopulationer poolas ska poolningstrategierna och åtgärderna för att garantera spårbarheten beskrivas.

c) Den potentiella variabilitet som införs via vävnader och/eller celler från människor eller djur ska beaktas vid valideringen av tillverkningsprocessen, beskrivningen av den aktiva substansen och slutprodukten, utvecklingen av testmetoder samt fastställandet av specifikationer och av stabilitet.

d) När det gäller produkter baserade på xenogena celler ska det lämnas information om djurens ursprung (t.ex. geografiskt ursprung, djurhållning och ålder), specifika acceptanskriterier, åtgärder för att förebygga och övervaka infektioner i källdjuret/givardjuret och testning av djuren med avseende på infektiösa agens, däribland vertikalt överförda mikroorganismer och virus, samt dokumentation om djuranläggningarnas lämplighet.

e) När det gäller cellbaserade produkter som härrör från genetiskt modifierade djur ska det ges en beskrivning av de specifika egenskaper hos cellerna som rör den genetiska modifieringen. En detaljerad beskrivning ska lämnas av utvecklingsmetoden och karakteriseringen av det transgena djuret.

f) För genetisk modifiering av cellerna gäller de tekniska kraven i avsnitt 3.2.

g) Det ska ges en beskrivning och motivering av testprogrammen för eventuella ytterligare ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med bearbetade celler som de är en integrerad del av.

h) I fråga om stödstrukturer, matrixer och andra produkter som omfattas av definitionen av medicintekniska produkter eller av aktiva medicintekniska produkter för implantation ska sådan information lämnas som enligt avsnitt 3.4 krävs för utvärdering av kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

3.3.2.2 Tillverkningsprocess

a) Tillverkningsprocessen ska valideras för att garantera oföränderliga tillverkningssatser och processer, cellernas funktionella integritet under tillverkning och transport fram till applikation eller administrering samt korrekt differentieringsnivå.

b) Om cellerna odlas direkt inne i eller på en matrix, stödstruktur eller annan produkt ska det lämnas information om valideringen av cellodlingsprocessen med avseende på celltillväxt, funktion och kombinationens integritet.

3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi

a) Dokumentation om den utvalda cellpopulationen eller cellblandningen ska lämnas, med all information som är relevant för karakteriseringen av dess identitet, renhet (t.ex. främmande mikrobiella agens och cellkontaminanter), viabilitet, styrka, karyologi, tumorigenicitet och ändamålsenlighet för avsett medicinskt bruk. Cellernas genetiska stabilitet ska styrkas.

b) Det ska lämnas kvalitativ och om möjligt kvantitativ information om produktrelaterade och processrelaterade föroreningar och om alla material som kan föra med sig nedbrytningsprodukter under produktionen. Omfattningen för bestämning av föroreningar ska motiveras.

c) Om vissa tester för frisläppande inte kan utföras på den aktiva substansen eller slutprodukten, utan bara på viktiga intermediat och/eller i form av processkontroller, ska det motiveras.

d) Om biologiskt aktiva molekyler (som tillväxtfaktorer och cytokiner) ingår som beståndsdelar i den cellbaserade produkten ska deras inverkan och interaktion med andra beståndsdelar i den aktiva substansen beskrivas.

e) Om en tredimensionell struktur ingår i den avsedda funktionen, ska differentieringsnivån, cellernas strukturella och funktionella organisation och i förekommande fall den genererade extracellulära matrixen vara en del av karakteriseringen av dessa cellbaserade produkter. Vid behov ska icke-kliniska undersökningar komplettera den fysikalisk-kemiska karakteriseringen.

3.3.2.4 Hjälpämnen

För hjälpämnen som används i produkter baserade på celler eller vävnader (t.ex. transportmediets beståndsdelar) gäller kraven för nya hjälpämnen enligt del I i denna bilaga, om det inte finns uppgifter om att cellerna eller vävnaderna interagerar med hjälpämnena.

3.3.2.5 Utvecklingsstudier

I beskrivningen av utvecklingsprogrammet ska valet av material och processer tas upp. Särskilt ska cellpopulationens integritet i den slutliga formuleringen diskuteras.

3.3.2.6 Referensmaterial

En relevant standard som är specifik för den aktiva substansen och/eller slutprodukten ska dokumenteras och beskrivas.

3.4 **Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter**

3.4.1 *Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007*

Det ska ges en beskrivning av produktens fysikaliska egenskaper och verkan samt en beskrivning av den metod som använts för utveckling av produkten.

Interaktionen och kompatibiliteten mellan gener, celler och/eller vävnader och de strukturella komponenterna ska beskrivas.

3.4.2 *Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007*

För cell- eller vävnadsdelen i kombinationsläkemedel för avancerad terapi gäller de särskilda kraven på läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter enligt avsnitt 3.3, och för genetiskt modifierade celler gäller de särskilda kraven för läkemedel för genterapi enligt avsnitt 3.2.

Den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kan utgöra en integrerad del av den aktiva substansen. Om den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kombineras med cellerna vid tidpunkten för tillverkning, applikation eller administrering av slutprodukterna, ska den anses utgöra en integrerad del av slutprodukten.

Det ska lämnas sådan information rörande den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation (som utgör en integrerad del av den aktiva substansen eller slutprodukten) som är relevant för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi. Denna information ska omfatta följande:

a) Information om val av och avsedd funktion för den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation, och styrkande av att produkten är kompatibel med produktens andra beståndsdelar.

b) Uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 93/42/EEG ([16]), eller att den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 90/385/EEG ([17]).

c) I tillämpliga fall uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller BSE-/TSE-kraven i kommissionens direktiv 2003/32/EG ([18]).

d) I förekommande fall resultaten av varje utvärdering som ett anmält organ i enlighet med direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG gjort av den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation.

Det anmälda organ som har gjort den utvärdering som avses i led d ska på begäran av den behöriga myndighet som bedömer ansökan tillhandahålla alla uppgifter som rör resultaten av utvärderingen enligt direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG. Detta kan omfatta information och dokumentation i den berörda ansökan om bedömning av överensstämmelse, om det behövs för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi i sin helhet.

4. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 4

4.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

Kraven i modul 4 i del I i denna bilaga rörande farmakologiska och toxikologiska undersökningar av läkemedel är kanske inte alltid lämpliga, eftersom läkemedel för avancerad terapi har unika och olikartade strukturella och biologiska egenskaper. I de tekniska kraven i avsnitten 4.1, 4.2 och 4.3 nedan redogörs det för hur kraven i del I i denna bilaga ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. När det är relevant och med hänsyn till de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi har det fastställts ytterligare krav.

Motiveringen till det icke-kliniska utvecklingsarbetet och de bedömningsgrunder som använts för att välja arter och modeller (in vitro och in vivo) ska diskuteras och motiveras i den icke-kliniska sammanfattningen. De valda djurmodellerna kan omfatta djur med nedsatt immunförsvar, knockout-djur, humaniserade djur eller transgena djur. Användning av homologa modeller (t.ex. musceller som analyseras i möss) eller sjukdomsmodeller ska övervägas, särskilt för studier av immunogenicitet och immunotoxicitet.

Utöver kraven i del I ska det styrkas att alla strukturella komponenter (som matrixer, stödstrukturer och andra produkter) och alla andra ämnen (som cellprodukter, biomolekyler, biomaterial och kemiska ämnen) som förekommer i slutprodukten är säkra, lämpliga och biokompatibla. Deras fysikaliska, mekaniska, kemiska och biologiska egenskaper ska beaktas.

4.2 **Särskilda krav för läkemedel för genterapi**

När omfattningen och typen av icke-kliniska studier för att bestämma lämplig nivå för icke-kliniska säkerhetsdata fastställs ska hänsyn tas till utformningen och typen av läkemedel för genterapi.

4.2.1 *Farmakologi*

a) Det ska tillhandahållas in vitro- och in vivo-studier av verkningar i samband med den föreslagna terapeutiska användningen, dvs. farmakodynamiska studier om läkemedlets effekt (proof of concept), med användning av modeller och relevanta djurarter för att visa att nukleinsyresekvensen når sitt tilltänkta mål (målorgan eller målceller) och har avsedd funktion (uttrycksnivå och funktionell aktivitet). Varaktigheten av nukleinsyresekvensens funktion och den föreslagna doseringen i de kliniska studierna ska anges.

b) Selektivitet: Selektivitet: När ett läkemedel för genterapi är avsett att ha en selektiv eller målbegränsad funktionalitet ska det utföras studier som bekräftar specificiteten och varaktigheten hos funktionaliteten och aktiviteten i målceller och målvävnader.

([16]) EGT L 169, 12.7.1993, s. 1.
([17]) EGT L 189, 20.7.1990, s. 17.
([18]) EUT L 105, 26.4.2003, s. 18.

4.2.2 *Farmakokinetik*

a) Biodistributionsstudierna ska omfatta undersökningar av varaktighet, clearance och mobilisering. Biodistributionsstudier ska dessutom behandla risken för överföring till könsceller.

b) Undersökningar om utsöndring och risken för överföring till tredje part ska tillhandahållas tillsammans med miljöriskbedömningen, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

4.2.3 *Toxikologi*

a) Toxiciteten hos det färdiga läkemedlet för genterapi ska bedömas. Dessutom ska det beroende på typ av produkt tas hänsyn till individuell testning av aktiva substanser och hjälpämnen, och det ska göras en utvärdering av in vivo-effekten av genetiska sekvenser i vektorn som inte är avsedda för den fysiologiska funktionen.

b) Studier av toxicitet vid engångsdos kan kombineras med farmakologiska och farmakokinetiska säkerhetsstudier t.ex. för att undersöka beständighet.

c) Studier av toxicitet vid upprepad dosering ska göras vid multipel dosering hos människor. Administreringssätt och administreringsplan ska nära följa den planerade kliniska doseringen. I de fall där engångsdosering kan förlänga nukleinsyresekvensens funktionalitet hos människor ska studier av toxicitet vid upprepad dosering övervägas. Studierna kan pågå längre än standardstudier av toxicitet beroende på beständigheten hos läkemedlet för genterapi och de förväntade potentiella riskerna. Studiens varaktighet ska motiveras.

d) Det ska göras en studie av genotoxiciteten. Standardstudier av genotoxicitet ska dock endast utföras när de är nödvändiga för att testa en specifik förorening eller en komponent i överföringssystemet.

e) Det ska göras en studie av carcinogeniciteten. Det ska inte krävas standardstudier av carcinogenicitet hos gnagare under hela deras livstid. Beroende på typ av produkt ska dock den tumorogena potentialen utvärderas på relevanta in vivo-/in vitro-modeller.

f) Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet: Det ska göras studier av effekterna på fertiliteten och den allmänna fortplantningsförmågan. Det ska göras studier av toxicitet hos embryon och foster och av perinatal toxicitet samt studier av överföring till könsceller, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

g) *Kompletterande toxicitetsstudier*

— Integreringsstudier: Det ska göras integreringsstudier av alla läkemedel för genterapi, utom när det är vetenskapligt motiverat att inte göra sådana studier, t.ex. därför att nukleinsyresekvenserna inte kommer att ta sig in i cellkärnan. I fråga om läkemedel för genterapi som inte anses kapabla till genomisk integrering ska integreringsstudier utföras om biodistributionsdata visar på en risk för överföring till könsceller.

— Immunogenicitet och immunotoxicitet: Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

4.3 **Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter**

4.3.1 *Farmakologi*

a) De primära farmakologiska studierna ska vara lämpliga för att påvisa att läkemedlet har avsedd effekt (proof of concept). De cellbaserade produkternas interaktion med den omgivande vävnaden ska undersökas.

b) Den mängd av produkten som krävs för att uppnå den önskade effekten/den effektiva dosen ska fastställas, och dessutom, beroende på produkttyp, doseringsfrekvensen.

c) Sekundära farmakologiska studier ska beaktas vid utvärdering av potentiella fysiologiska effekter som inte är relaterade till den önskade terapeutiska effekten av läkemedlet för somatisk cellterapi, av den vävnadstekniska produkten eller av andra ämnen, eftersom biologiskt aktiva molekyler förutom de berörda proteinerna skulle kunna utsöndras eller de berörda proteinerna skulle kunna ha verkan på oönskade ställen.

4.3.2 *Farmakokinetik*

a) Det ska inte krävas konventionella farmakokinetiska studier för att undersöka absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Parametrar som viabilitet, livslängd, distribution, tillväxt, differentiering och migration ska dock undersökas, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

b) I fråga om läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter, som producerar systemiskt aktiva biomolekyler, ska dessa molekylers distribution, varaktighet och uttrycksnivå undersökas.

4.3.3 *Toxikologi*

a) Slutproduktens toxicitet ska fastställas. Individuell testning av aktiva substanser, hjälpämnen, andra ämnen och eventuella processrelaterade föroreningar ska övervägas.

b) Observationstiden kan vara längre än i standardstudier av toxicitet, och läkemedlets förväntade livslängd tillsammans med dess farmakodynamiska och farmakokinetiska profil ska beaktas. Studiens varaktighet ska motiveras.

c) Det ska inte krävas konventionella studier av carcinogenicitet och genotoxicitet, utom när det gäller produktens tumorogena potential.

d) Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

e) I fråga om cellbaserade produkter som innehåller djurceller ska de särskilda säkerhetsproblemen hanteras, t.ex. överföring av xenogena patogener till människor.

5. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 5

5.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

5.1.1 De särskilda kraven i detta avsnitt av del IV kompletterar kraven i modul 5 i del I i denna bilaga.

5.1.2 Om den kliniska användningen av läkemedel för avancerad terapi kräver att annan terapi ges samtidigt och omfattar kirurgiska ingrepp ska den terapeutiska processen i sin helhet undersökas och beskrivas. Det ska lämnas information om standardisering och optimering av dessa processer under den kliniska utvecklingen.

Om de medicintekniska produkter som under kirurgiska ingrepp används för applikation, administrering eller implantation av läkemedlet för avancerad terapi kan inverka på läkemedlets effekt eller säkerhet, ska det lämnas information om dessa medicintekniska produkter.

Det ska anges vilken särskild sakkunskap som krävs för applikation, implantation, administrering eller uppföljning. Vid behov ska det lämnas en utbildningsplan för hälso- och sjukvårdspersonal avseende användning, applikation, implantation eller administrering av dessa produkter.

5.1.3 Eftersom tillverkningsprocessen avseende läkemedel för avancerad terapi kan förändras under den kliniska utvecklingen på grund av läkemedlens karaktär, kan det bli nödvändigt med kompletterande studier för att styrka jämförbarheten.

5.1.4 Under den kliniska utvecklingen ska risker till följd av potentiella infektiösa agens eller användningen av material av animaliskt ursprung hanteras och åtgärder för att minska dessa risker ska behandlas.

5.1.5 Dosval och användningsfrekvens ska fastställas genom doseringsstudier.

5.1.6 Läkemedlets effekt vid de föreslagna indikationerna ska stödjas med relevanta resultat av kliniska studier där kliniskt meningsfulla resultatmått för den avsedda användningen har använts. Under vissa kliniska betingelser kan det krävas bevis på långtidseffekt. En strategi för utvärdering av långtidseffekten ska tillhandahållas.

5.1.7 En strategi för långtidsuppföljning av säkerhet och effekt ska ingå i riskhanteringsplanen.

5.1.8 När det gäller kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska studierna av säkerhet och effekt utformas för och genomföras med kombinationsläkemedlet i sin helhet.

5.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

5.2.1 *Farmakokinetiska studier på människa*

Följande ska ingå i farmakokinetiska studier på människa:

a) Spridningsstudier för att belysa problemet med utsöndring av läkemedel för genterapi.

b) Biodistributionsstudier.

c) Farmakokinetiska studier av läkemedlet och vektorns DNA-sekvenser (t.ex. uttryckta proteiner eller genomsignaturer).

5.2.2 *Farmakodynamiska studier på människa*

Farmakodynamiska studier på människa ska inriktas på nukleinsyresekvensens uttryck och funktion efter administrering av läkemedlet för genterapi.

5.2.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

a) Uppkomst av replikationskompetenta vektorer.

b) Uppkomst av nya stammar.

c) Omsortering av befintliga genomsekvenser.

d) Neoplastisk proliferation till följd av insertionsmutagenes.

5.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.1 *Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler*

För läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler ska om möjligt den farmakokinetiska profilen (särskilt distribution, varaktighet och uttrycksnivå) för dessa molekyler undersökas.

5.3.2 *Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi*

Biodistribution, beständighet och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi ska undersökas under det kliniska utvecklingsarbetet.

5.3.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

a) Distribution och implantation efter administrering.

b) Ektopisk implantation.

c) Onkogen transformation och att cellerna inte förändrar sin fenotyp.

5.4 **Särskilda krav för vävnadstekniska produkter**

5.4.1 *Farmakokinetiska studier*

Om konventionella farmakokinetiska studier inte är relevanta för vävnadstekniska produkter ska biodistribution, beständighet och nedbrytning av beståndsdelarna i den vävnadstekniska produkten undersökas under den kliniska utvecklingen.

5.4.2 *Farmakodynamiska studier*

Farmakodynamiska studier ska utformas och anpassas till de vävnadstekniska produkternas specifika egenskaper. En vetenskaplig motivering till stöd för läkemedlets effekt (proof of concept) när det gäller avsedd regenerering, återställande eller ersättning ska tillhandahållas. Det ska tas hänsyn till lämpliga farmakodynamiska markörer med koppling till den avsedda funktionen och strukturen.

5.4.3 *Säkerhetsstudier*

Avsnitt 5.3.3 ska tillämpas.

Bilaga III

KRAV AVSEENDE DEN SAKKUNNIGA PERSONENS KVALIFIKATIONER

1. Den sakkunniga personen ska ha en högskoleexamen inom ett eller flera av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi samt biologi.

2. Den sakkunniga personen ska ha minst två års praktisk erfarenhet på heltid från ett eller flera företag som är tillverkare med tillstånd, och erhållit tillräcklig kunskap om tillverkning, testning, leveranskedjor, god tillverkningssed och system för läkemedelskvalitet samt regleringsprocesser och dokumentationsinnehåll för att säkerställa läkemedelskvalitet.

3. Den sakkunniga personen ska inneha examensbevis, intyg eller annat formellt behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordad högskoleutbildning eller annan utbildning som erkänns som likvärdig av den berörda medlemsstaten, och utbildningen ska omfatta åtminstone fyra års teoretiska och praktiska studier inom en av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi samt biologi.

   Om utbildningen följs av en period med teoretisk och praktisk utbildning under minst ett år som innefattar en period av minst sex månader på ett apotek som är öppet för allmänheten och som bekräftats genom en examen på högskolenivå, får minimilängden på högskolekursen reduceras till tre och ett halvt år.

   Om det i en medlemsstat parallellt existerar två högskoleutbildningar eller motsvarande, vilka erkänns av staten såsom likvärdiga och den ena omfattar fyra år och den andra tre år, och där treårskursen leder till examensbevis, intyg eller annat formellt behörighetsbevis efter fullbordad högskoleutbildning eller motsvarande, ska den senare anses uppfylla villkoret om utbildningslängd enligt andra stycket, under förutsättning att de examensbevis, intyg eller andra formella behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordande av kurserna erkänns som likvärdiga av den berörda medlemsstaten.

   Utbildningen ska omfatta teoretiska och praktiska studier med inriktning på åtminstone följande ämnesområden:

   (a) Experimentell fysik.

   (b) Allmän och oorganisk kemi.

   (c) Organisk kemi.

   (d) Analytisk kemi.

   (e) Farmaceutisk kemi, inklusive läkemedelsanalys.

   (f) Allmän och tillämpad biokemi (medicinsk).

   (g) Fysiologi.

   (h) Mikrobiologi.

   (i) Farmakologi.

   (j) Farmaceutisk teknologi.

   (k) Toxikologi.

   (l) Farmakognosi (läran om sammansättningen hos och effekterna av naturligt förekommande aktiva substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung).

   Studierna av dessa ämnen ska avvägas så att den som genomgått utbildningen är kapabel att fullgöra de åligganden som anges i artikel 153.

   Skulle några av de examensbevis, intyg eller andra formella behörighetsbevis som avses i första stycket inte motsvara kriterierna i denna punkt ska medlemsstatens behöriga myndighet säkerställa att den berörda personen kan styrka tillräckliga kunskaper inom de berörda ämnesområdena.

4. Den sakkunniga personen ska ha minst två års praktisk erfarenhet från ett eller flera företag eller icke-vinstdrivande enheter som har tillstånd att tillverka läkemedel, inom områdena kvalitativ analys av läkemedel och kvantitativ analys av aktiva substanser samt vad gäller den testning och kontroll som krävs för att säkerställa läkemedelskvalitet.

5. Den som i en medlemsstat arbetar med de uppgifter som avses i artikel 152, men som inte hade uppfyllt kraven i bestämmelserna i denna bilaga när rådets andra direktiv 75/319/EEG ([1]) trädde i kraft, ska ha rätt att fortsätta med samma uppgifter inom unionen.

6. Den som innehar examensbevis, intyg eller annat formellt behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordad högskoleutbildning, eller annan utbildning som erkänns som likvärdig av den berörda medlemsstaten, inom en vetenskaplig disciplin som gör personen kvalificerad att arbeta med de uppgifter som enligt medlemsstatens lagar en person som avses i artikel 48 är skyldig att göra, får, om personen påbörjade sin utbildning före den 21 maj 1975, anses kvalificerad att inom den medlemsstaten fullgöra de skyldigheter som tillkommer den person som avses i artikel 152, förutsatt att denna kan visa på minst två års erfarenhet före den 21 maj 1985 (efter det att detta direktiv anmälts) från ett eller flera företag eller icke-vinstdrivande enheter som har tillstånd för tillverkning, inom följande verksamheter: tillverkningskontroll eller kvalitativ och kvantitativ analys av aktiva substanser samt vad gäller den testning och kontroll som krävs för att säkerställa läkemedelskvalitet, under direkt ledning av den person som avses i artikel 152.

([1]) Rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13). Direktivet är inte längre i kraft.

Bilaga IV

MÄRKNINGSUPPGIFTER

Följande uppgifter ska finnas på den yttre läkemedelsförpackningen eller, där sådan saknas, på läkemedelsbehållaren:

(a) Läkemedlets benämning, inklusive i punktskrift, åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform, i förekommande fall med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. När läkemedlet innehåller upp till tre aktiva substanser ska det internationella generiska namnet (INN-namn) anges ***såvida det inte redan ingår i läkemedlets benämning*** eller, om ett sådant saknas, den gängse benämningen. **[Ändr. 332]**

(b) En deklaration av de aktiva substanserna, uttryckt kvalitativt och kvantitativt per dosenhet eller, beroende på administreringssätt, för en bestämd volym eller viktenhet med användning av de gängse benämningarna.

(c) Läkemedelsform och mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller antal doser av läkemedlet.

(d) En förteckning över de hjälpämnen som har känd verkan och som ingår i den detaljerade vägledning som offentliggörs enligt artikel 68.

(e) Administreringssätt och, vid behov, administreringsväg. En tom yta ska lämnas där den föreskrivna doseringen kan anges.

(f) En särskild varning om att läkemedlet ska förvaras utom räckhåll och synhåll för barn.

(g) En särskild varningstext, om en sådan krävs för läkemedlet.

ga) För antimikrobiella medel, en varning om att olämplig användning och osäkert bortskaffande av läkemedlet bidrar till antimikrobiell resistens. **[Ändr. 333]**

(h) Utgångsdatum i klartext (månad/år).

(i) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.

(j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller läkemedelsavfall, ~~i förekommande fall,~~ samt en hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem. **[Ändr. 334]**

(k) Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall namn på den företrädare som innehavaren har utsett.

(l) Nummer på godkännandet för försäljning för utsläppande av läkemedlet på marknaden.

(m) Tillverkarens satsnummer.

(n) För receptfria läkemedel, bruksanvisning.

(o) För andra läkemedel än de radiofarmaka som avses i artikel 67.1, säkerhetsdetaljer som gör det möjligt för partihandlare och personer som har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten att

(i) kontrollera läkemedlets äkthet, och

(ii) identifiera enskilda förpackningar

— samt som ett medel för att kontrollera om den yttre förpackningen har manipulerats.

Bilaga V

PRODUKTRESUMÉNS INNEHÅLL

Produktresumén ska innehålla följande information i den ordning som anges nedan:

(1) Läkemedlets benämning följt av styrka och läkemedelsform.

(2) Kvalitativ och kvantitativ sammansättning vad gäller de aktiva substanser och hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för läkemedlets korrekta administrering. Gängse benämningar eller kemiska beteckningar ska användas.

(3) Läkemedelsform.

(4) Följande kliniska uppgifter:

(a) Terapeutiska indikationer.

(b) Dosering och administreringssätt för vuxna och, vid behov, för barn.

(c) Kontraindikationer.

(d) Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning, och för immunologiska läkemedel, uppgifter om alla särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av dem som hanterar läkemedlet och av dem som administrerar det till patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsåtgärder som patienten ska vidta.

(e) Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.

(f) Användning under graviditet och amning.

(g) Påverkan på körförmågan och förmågan att hantera maskiner.

(h) Biverkningar.

(i) Överdosering (symtom, akuta åtgärder, antidoter).

(5) Följande farmakologiska egenskaper:

(a) Farmakodynamiska egenskaper.

(b) Farmakokinetiska egenskaper.

(c) Prekliniska säkerhetsuppgifter.

(6) Följande farmaceutiska uppgifter:

(a) Förteckning över hjälpämnen.

(b) Betydande inkompatibilitet.

(c) Hållbarhet, om det krävs efter rekonstitution av läkemedlet eller efter att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.

(d) Särskilda förvaringsanvisningar.

(e) Läkemedelsbehållarens art och innehåll.

(f) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av ~~använda~~ läkemedel eller ~~läkemedelsavfall, i förekommande fall~~***avfall som härrör från sådana läkemedel samt alla befintliga utsedda insamlingssystem***. När det gäller antimikrobiella läkemedel utöver försiktighetsåtgärderna, en varning om att olämpligt bortskaffande av läkemedlet bidrar till antimikrobiell resistens. **[Ändr. 335]**

(7) Innehavaren av godkännandet för försäljning.

(8) Nummer på godkännande för försäljning.

(9) Datum för det första godkännandet för försäljning eller för förnyat godkännande för försäljning.

(10) Datum för revidering av texten.

(11) För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.

(12) För radiofarmaka, ytterligare detaljerade anvisningar för extemporeberedning och kvalitetskontroll av sådana preparat tillsammans med, i förekommande fall, den längsta lagringstid under vilken preparatet uppfyller specifikationerna, vare sig det utgör ett mellansteg, såsom ett eluat, eller ett bruksfärdigt läkemedel.

När det gäller godkännanden för försäljning enligt artiklarna 9–12 och senare ändringar, behöver inte de delar av produktresumén för referensläkemedlet ingå som avser indikationer eller doseringsformer, vilka fortfarande omfattades av ett patent vid den tidpunkt då ett generiskt läkemedel eller en biosimilar släpptes ut på marknaden.

Bilaga VI

BIPACKSEDELNS INNEHÅLL

Bipacksedeln ska innehålla följande information i den ordning som anges nedan:

(1) Följande för identifiering av läkemedlet:

(a) Läkemedlets benämning, åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform, i förekommande fall med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. Den gängse benämningen ska anges om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och om dess benämning är ett fantasinamn.

(b) Farmakoterapeutisk grupp eller verkningssätt uttryckt på ett för patienten lättbegripligt sätt.

(2) Terapeutiska indikationer.

(2a) Ett avsnitt med viktig information som ska avspegla resultaten av samråd med patientorganisationer för att säkerställa att bipacksedeln är begriplig, tydlig och användarvänlig. **[Ändr. 336]**

(3) En förteckning över följande information som är nödvändig innan läkemedlet tas:

(a) Kontraindikationer.

(b) Lämpliga försiktighetsåtgärder vid användning.

(c) Interaktioner med andra läkemedel och andra typer av interaktion (t.ex. med alkohol, tobak och livsmedel) som kan påverka läkemedlets verkan.

(d) Särskilda varningar.

(4) De sedvanliga anvisningar som behövs för en korrekt användning, särskilt följande:

(a) Dosering.

(b) Administreringssätt och vid behov administreringsväg***, och vid behov en beskrivning av doseringshjälpmedlet samt de relevanta enskilda stegen i beredningen och administreringen av läkemedlet***. **[Ändr. 337]**

(c) Hur ofta läkemedlet ska tas, om nödvändigt med angivande av lämplig tid då läkemedlet kan eller ska tas.

— Följande ska anges när så är lämpligt beroende på läkemedlets beskaffenhet:

(d) Behandlingens längd, om den bör begränsas.

(e) Vilka åtgärder som ska vidtas vid överdosering (t.ex. symtom, akuta åtgärder).

(f) Vad som bör göras när en eller flera doser inte har tagits.

(g) Vid behov uppgift om risken för abstinensbesvär.

(h) En särskild rekommendation att vid behov rådfråga läkare eller apotekare för att få närmare information om hur läkemedlet ska användas.

(5) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, vid behov, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall.

(6) Hänvisningar till följande:

(a) Utgångsdatumet som anges på etiketten, med en varning om att läkemedlet inte bör användas efter det datumet.

(b) I förekommande fall, särskilda förvaringsanvisningar.

(c) Vid behov, en varning avseende vissa synliga tecken på försämring av läkemedlets kvalitet.

(d) Den fullständiga kvalitativa sammansättningen (avseende aktiva substanser och hjälpämnen) samt den kvantitativa sammansättningen avseende aktiva substanser, med användning av gängse benämningar, för varje utformning av läkemedlet.

(e) Läkemedelsform och mängd per viktenhet, volymenhet eller antal doser för varje utformning av läkemedlet.

(f) Information om var bipacksedeln finns tillgänglig i format som är tillgängliga för personer med funktionsnedsättning.

(g) Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall namn på den utsedda företrädaren i medlemsstaterna.

(h) Tillverkarens namn och adress.

(7) Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.

(8) När det gäller antimikrobiella medel, en varning om att olämplig användning och bortskaffande av läkemedlet bidrar till antimikrobiell resistens.

Förteckningen i punkt 3 ska

a) ta hänsyn till vissa användarkategorier (t.ex. barn, gravida kvinnor eller ammande mödrar, äldre människor, patienter med särskilda sjukdomstillstånd och personer med funktionsnedsättning),

b) i förekommande fall, nämna möjlig påverkan på förmågan att köra fordon eller hantera maskiner,

c) förteckna de hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för en säker och effektiv användning av läkemedlet och som ingår i den detaljerade vägledning som avses i artikel 77.

Bipacksedeln får också innehålla information om vikten av behandlingsföljsamhet och tillgängligt stöd för följsamhet i medlemsstaten. **[Ändr. 338]**

Bilaga VII

FÖRTECKNING ÖVER DE ANPASSADE RAMAR SOM AVSES I ARTIKEL 28

Läkemedel som innehåller fager, om läkemedlet har en varierande sammansättning beroende på det specifika kliniska sammanhanget.

Bilaga VIII

JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 2.1		Artikel 1.1 och 1.2
Artikel 2.2		Artikel 1.4
Artikel 2.3		Artiklarna 1.3 och 142.1 andra meningen
Artikel 3.1, 3.2 och 3.3		Artikel 1.5 a, b och c
Artikel 3.7		Artikel 2.1 och 2.2
Artikel 4.4		Artikel 1.10 a
Artikel 110		Artikel 1.7
Artikel 4.3		Artikel 1.9
Artikel 4.5		Artikel 1.8
Artikel 5.1		Artikel 3.1
Artikel 5.2		Artikel 3.2
Artikel 5.3		Artikel 3.3
Artikel 5.4		Artikel 3.4
Artikel 6.1		Artikel 5
Artikel 6.2		Artikel 16.1
Artikel 7		Artikel 16.2
Artikel 6.1		Artikel 5.1
Artikel 8.3		Artikel 6.2 och bilaga I
Artikel 8.3 andra och tredje styckena		Artikel 6.3 och 6.4
	Artiklarna 7 och 8	Artikel 6.5
	Artikel 9	Artikel 6.6
Artikel 12		Artikel 7
Artikel 10.1 första stycket		Artikel 9.1
Artikel 10.2 b tredje meningen		Artikel 9.3 andra stycket
Artikel 10.1 tredje stycket		Artikel 9.3
Artikel 10.2 b andra meningen		Artikel 9.4
Artikel 10.3		Artikel 10
Artikel 10.4		Artikel 11
Artikel 10a		Artikel 13
Artikel 10c		Artikel 14
Artikel 17.1 första stycket		Artikel 30
Artikel 17.1 andra stycket		Artiklarna 33.1, 33.2 och 35
Artikel 17.2		Artikel 33.3
Artikel 18		Artikel 33.4

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 19.1		Artikel 29.1 a, b och c
	Artikel 23.1	Artikel 48.1 och 48.2
	Artikel 23.2 första stycket inledande meningen och leden a och b	Artikel 48.3
	Artikel 23.2 andra stycket	Artikel 48.4
	Artikel 23.3 andra stycket	Artikel 48.5
	Artikel 24	Artikel 48.6
	Artikel 28.1 andra stycket	Artikel 49.1
	Artikel 28.2	Artikel 49.2
	Artikel 28.3 första stycket	Artikel 49.3
	Artikel 29 tredje stycket	Artikel 49.4
Artikel 20 första stycket		Artikel 8
Artikel 21		Artikel 43
Artikel 21a första stycket		Artikel 44.1 a–f
Artikel 21a andra stycket		Artikel 44.2
Artikel 22		Artikel 45.1 och 45.2
Artikel 26.1		Artikel 47.1 a, b och c
Artikel 26.2 och 26.3		Artikel 47.2 och 47.3
Artikel 6.1a		Artikel 56.1
Artikel 23a första stycket		Artikel 56.2
Artikel 8.2		Artikel 56.6
Artikel 23a tredje stycket		Artikel 56.9
Artikel 25		Artikel 61
Artikel 70		Artikel 50
Artikel 71.1		Artikel 51.1 a–d
Artikel 71.2		Artikel 51.3
Artikel 71.3		Artikel 51.4
Artikel 71.4 och 71.5		Artikel 51.5 och 51.6
Artikel 72		Artikel 52
Artikel 73		Artikel 53
Artikel 74		Artikel 54
Artikel 74a		Artikel 55
Artikel 11 första stycket inledande meningen		Artikel 62.1
Artikel 11 andra stycket		Artikel 62.2
Artikel 11 fjärde stycket		Artikel 62.3
Artikel 58		Artikel 63.1
Artikel 63.2 första stycket första meningen		Artikel 63.2

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 58		Artikel 63.4
Artikel 59.1 första stycket inledande meningen		Artikel 64.1
Artikel 59.1 tredje stycket		Artikel 64.2
Artikel 59.3		Artikel 64.3
Artikel 54 inledande meningen		Artikel 65.1
Artikel 54a		Artikel 67
Artikel 66		Artikel 68.1, 68.2 och 68.3
Artikel 67		Artikel 68.4
Artikel 56		Artikel 70
Artikel 56a		Artikel 71
Artikel 57		Artikel 72
Artikel 62		Artikel 73
Artikel 63.1 första och andra styckena		Artikel 74.1 och 74.2
Artikel 63.2 första stycket andra meningen		Artikel 74.3
Artikel 63.3 andra meningen		Artikel 74.4
Artikel 63.3 första meningen		Artikel 75 inledande meningen och leden a och b
Artikel 61		Artikel 76
Artikel 60		Artikel 78
Artikel 64		Artikel 79
Artikel 65		Artikel 77
Artikel 10.5		Artikel 81.2 d
Artikel 10.6		Artikel 85
Artikel 27		Artikel 37
Artikel 28.1		Artiklarna 34.1, 34.2, 36.1 och 36.2
Artikel 28.2		Artikel 36.5 och 36.6
Artikel 28.3		Artikel 34.5
Artikel 28.4 och 28.5		Artiklarna 34.6, 34.7, 36.6 och 36.8
Artikel 29.1, 29.2 och 29.3		Artikel 38.1, 38.2 och 38.3
Artikel 29.4 första meningen		Artikel 38.4
Artikel 29.6		Artikel 38.5
Artikel 30.1		Artikel 39
Artikel 30.2		Artikel 40
Artikel 32.1, 32.2 och 32.3		Artikel 41.1, 41.2 och 41.3
Artikel 32.4 första stycket inledande meningen och leden a–d		Artikel 41.4 första stycket inledande meningen och leden a–d

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 32.4 andra och tredje styckena		Artikel 41.4 andra och tredje styckena
Artikel 32.5		Artikel 41.5
Artikel 33		Artikel 42
Artikel 81 tredje stycket		Artikel 56.3 andra stycket
	Artikel 33	Artikel 59
	Artikel 35	Artikel 60
Artikel 34		Artikel 42
	Artikel 36.1	Artikel 86.1
	Artikel 36.2	Artikel 86.2
	Artikel 36.3	Artikel 86.3
	Artikel 36.5	Artikel 86.4
Artikel 22a första stycket inledande meningen och leden a och b		Artikel 87.1 första stycket inledande meningen och leden a och b
Artikel 22a andra stycket		Artikel 87.1 andra stycket
Artikel 22a.2 och 22a.3		Artikel 87.2 och 87.3
Artikel 22b		Artikel 88
Artikel 22c		Artikel 89
Artikel 23.1, 23.2 och 23.3		Artikel 90.1, 90.2 och 90.3
Artikel 23.4 första stycket		Artikel 90.4 första meningen
Artikel 23.4 andra stycket		Artikel 90.5
Artikel 23b.1		Artikel 92.2
Artikel 23b.2		Artikel 92.3 första och andra meningarna
Artikel 23b.2a		Artikel 92.4 inledande meningen och leden a och b
Artikel 35		Artikel 93
	Artikel 45.1	Artikel 94.1
	Artikel 46.3	Artikel 94.3
	Artikel 46.4	Artikel 94.4
	Artikel 46.5	Artikel 94.5
Artikel 31.1 första stycket		Artikel 95.1 första stycket första meningen
		Artikel 95.1 första stycket andra meningen
Artikel 31.1 andra till femte styckena		Artikel 95.1 andra till femte styckena
Artikel 31.2, 31.3 och 31.4		Artikel 95.2, 95.3 och 95.4
Artikel 101		Artikel 96
Artikel 102 första stycket a–e		Artikel 97.1

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 102 andra stycket		Artikel 97.2
Artikel 103		Artikel 98
Artikel 104.1 och 104.2		Artikel 99.1, 99.2 och 99.3
Artikel 104.3 första stycket		Artikel 99.4
Artikel 104.3 andra stycket		Artikel 99.5
Artikel 104.4		Artikel 99.6
Artikel 104a		Artikel 100
Artikel 105		Artikel 101
Artikel 106		Artikel 102.1 inledande meningen och leden a–c och e
Artikel 107l		Artikel 103
Artikel 106a		Artikel 104
Artikel 107		Artikel 105.1–105.5
Artikel 107a.1 första stycket första meningen		Artikel 106.1 första stycket första meningen
Artikel 107a.1 första stycket andra meningen		Artikel 106.1 första stycket tredje meningen
Artikel 107a.1 andra stycket		Artikel 106.1 andra stycket
Artikel 107a.2–107a.6		Artikel 106.2–106.6
Artikel 107b.1 första stycket		Artikel 107.1 första stycket
Artikel 107b.1 andra och tredje styckena		Artikel 107.2
Artikel 107b.2 och 107b.3		Artikel 107.3 och 107.4
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/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta 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 16.1 och 16.2		Artikel 133
Artiklarna 16.3, 53, 85 och 119		Artikel 133.3
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.1		Artikel 141.1
Artikel 16h.2		Artikel 141.2 första och andra styckena
Artikel 16h.2 femte stycket		Artikel 141.2 tredje stycket
Artikel 16h.3 och 16h.4		Artikel 141.3 och 141.4
Artikel 40.1		Artikel 142.1
Artikel 40.2 första stycket		Artikel 142.2
Artikel 40.2 andra stycket		Artikel 142.3 inledande meningen och led a
Artikel 40.3		Artikel 142.4
Artikel 40.4		Artikel 142.5
Artikel 41 första stycket		Artikel 143.1 inledande meningen och leden a, b och c
Artikel 41 andra stycket		Artikel 143.2
Artikel 42		Artikel 144.1 första stycket, artikel 144.2 och 144.3
Artikel 43		Artikel 144.1 andra stycket
Artikel 44		Artikel 145
Artikel 45		Artikel 146
Artikel 46		Artikel 147.1 och 147.2
Artikel 47a		Artikel 149
Artikel 52b.1		Artikel 150.1
Artikel 118b		Artikel 150.2

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 52b.2		Artikel 150.3
Artikel 48.1 och 48.2		Artikel 151.1 och 151.2
Artikel 49.1		Artikel 152.1
Artikel 51		Artikel 153.1, 153.2 och 153.3
Artikel 52		Artikel 154
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 47 första till fjärde styckena		Artikel 160
Artikel 47 femte stycket		Artikel 161
Artikel 127		Artikel 155
Artikel 46a		Artikel 156
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 46b.1, 46b.2 och 46b.3		Artikel 158.1, 158.2 och 158.3
Artikel 46b.4		Artikel 158.4
Artikel 111b		Artikel 159
Artikel 76		Artikel 162
Artikel 77		Artikel 163
Artikel 78		Artikel 165.1 andra meningen
Artikel 79		Artikel 164
Artikel 80		Artikel 166.1–166.4
Artikel 81		Artikel 167
Artikel 82		Artikel 168
Artikel 83		Artikel 169
Artikel 85a		Artikel 170
Artikel 85b.1		Artikel 171.1
Artikel 85b.2 första och tredje styckena		Artikel 171.2
Artikel 85b.3 och 85b.4		Artikel 171.3 och 171.4
Artikel 85c.1 och 85c.2		Artikel 172.1 och 172.2
Artikel 85c.6		Artikel 172.3
Artikel 85c.3		Artikel 173.1 och 173.2
Artikel 85c.4		Artikel 174.1
Artikel 85c.5		Artikel 174.2
Artikel 85d		Artikel 174.3
Artikel 86		Artikel 175
Artikel 87		Artikel 176.1, 176.2 och 176.3
Artikel 88		Artikel 177
Artikel 89		Artikel 178
Artikel 90		Artikel 179
Artikel 91		Artikel 180

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 92		Artikel 181
Artikel 93		Artikel 182
Artikel 94		Artikel 183
Artikel 95		Artikel 184
Artikel 96.1		Artikel 185.1
Artikel 96.2		Artikel 185.3
Artikel 97		Artikel 186
Artikel 98		Artikel 187
Artikel 111.1		Artikel 188.1, 188.2 och 188.6
Artikel 111.1a		Artikel 188.3 a
Artikel 111.1b första stycket		Artikel 188.3 b
Artikel 111.1b andra stycket a och b		Artikel 188.5 b, d och f
Artikel 111.1c		Artikel 188.6
Artikel 111.1d		Artikel 188.5 g
Artikel 111.1g		Artikel 188.7
Artikel 111.1h		Artikel 188.8
Artikel 111.3 första stycket		Artikel 188.9
Artikel 111.3 andra stycket		Artikel 188.10
Artikel 111.3 tredje stycket		Artikel 188.11
Artikel 111.4		Artikel 188.12
Artikel 111.5 första stycket		Artikel 188.13
Artikel 111.6		Artikel 188.15
Artikel 111.7		Artikel 188.16
Artikel 111.8		Artikel 188.17
Artikel 111a första stycket		Artikel 190.1
Artikel 111a andra stycket		Artikel 190.2
Artikel 112		Artikel 191
Artikel 113		Artikel 192
Artikel 114		Artikel 193
Artikel 115		Artikel 194
Artikel 116 första stycket		Artikel 195.1
Artikel 116 andra och tredje styckena		Artikel 195.3 och 195.4
Artikel 118.1		Artikel 195.5
Artikel 117.1		Artikel 196.1 inledande meningen och leden a–e
Artikel 117.2 och 117.3		Artikel 196.2 och 196.3
Artikel 117a.1–117a.3		Artikel 197
Artikel 118.2		Artikel 198

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 126		Artikel 199
Artikel 118a		Artikel 206
Artikel 118 c		Artikel 201.2
Artikel 122		Artikel 202
Artikel 123		Artikel 203
Artikel 125		Artikel 204
Artikel 126a.1–126a.4		Artikel 205
Artikel 126b		Artikel 208
Artikel 127b		Artikel 207
Artikel 5a		Artikel 209.1
Artikel 8.2a, 8.2b första stycket		Artikel 209.2 första stycket
Artikel 8.2b andra stycket		Artikel 209.2 andra stycket
Artikel 18a.1 och 18a.2		Artikel 209.3 och 209.4
Artikel 20 andra stycket		Artikel 209.5
Artikel 40.1a första stycket		Artikel 209.6
Artikel 40.3a		Artikel 209.7
Artikel 48.3		Artikel 209.8
Artikel 104.3 tredje stycket		Artikel 209.9
Artikel 127d.1		Artikel 209.10
Artikel 111c		Artikel 210
Artikel 8.2b		Artikel 211.1
Artikel 20 andra stycket		Artikel 211.2
Artikel 40.1a		Artikel 211.3
Artikel 40.3a		Artikel 211.4
Artikel 126c		Artikel 211.5
Artikel 127d		Artikel 211.9
Artikel 127c		Artikel 212
Artikel 120		Artikel 213
Artikel 121.1		Artikel 214.1
Artikel 121.2 första stycket		Artikel 214.2
Artikel 121.3 första stycket		Artikel 214.3
Artikel 121.4		Artikel 214.4
Artikel 121a		Artikel 215
Artikel 8.3 a–c		Bilaga I punkterna 1, 2 och 3
Artikel 8.3 d–i		Bilaga I punkterna 6–12
Artikel 8.3 ia–m		Bilaga I punkterna 14–20
Artikel 9		Bilaga I punkt 22
Bilaga I		Bilaga II
Artikel 49.2		Bilaga IV punkt 1

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 49.2		Bilaga IV punkt 4
Artikel 49.3 första stycket		Bilaga IV punkt 5
Artikel 50.1		Bilaga IV punkt 6
Artikel 50.2 första stycket		Bilaga IV punkt 7
Artikel 54		Artikel 65 och bilaga V
Artikel 11		Bilaga VI
Artikel 59		Bilaga VII punkterna 1–7