Detta dokument är endast avsett som dokumentationshjälpmedel och institutionerna ansvarar inte för innehållet

►B

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)

Ändrad genom:

		Officiella tidningen		
		nr	sida	datum
►M1	Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Kommissionens direktiv 2003/63/EG av den 25 juni 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/24/EG av den 31 mars 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/29/EG av den 11 mars 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/53/EG av den 18 juni 2009	L 168	33	30.6.2009

Rättad genom:

►C1 Rättelse, EUT L 87, 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)

▼B

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EG

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ([1]),

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget ([2]), och

av följande skäl:

(1) Rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel ([3]), rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av läkemedel ([4]), 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 ([5]), rådets direktiv 89/342/EEG av den 3 maj 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om fastställande av ytterligare bestämmelser för immunologiska läkemedel som består av vacciner, toxiner eller sera och allergener ([6]), rådets direktiv 89/343/EEG av den 3 maj 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar som rör farmaceutiska specialiteter ([7]), rådets direktiv 89/381/EEG av den 14 juni 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar som rör farmaceutiska specialiteter och som fastställer särskilda bestämmelser för läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa ([8]), rådets direktiv 92/25/EEG av den 31 mars 1992 om partihandeln med humanläkemedel ([9]), rådets direktiv 92/26/EEG av den 31 mars 1992 om klassificeringen vid tillhandahållande av humanläkemedel ([10]), rådets direktiv 92/27/EEG av den 31 mars 1992 om märkning av humanläkemedel och om bipacksedlar ([11]), rådets direktiv 92/28/EEG av den 31 mars 1992 om marknadsföring

([1]) EGT C 368, 20.12.1999, s. 3.
([2]) Europaparlamentets yttrande av den 3 juli 2001 (ännu ej offentliggjort i EGT) och rådets beslut av den 27 september 2001.
([3]) EGT 22, 9.2.1965, s. 369/65. Direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).
([4]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9).
([5]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/38/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 28).
([6]) EGT L 142, 25.5.1989, s. 14.
([7]) EGT L 142, 25.5.1989, s. 16.
([8]) EGT L 181, 28.6.1989, s. 44.
([9]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 1.
([10]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 5.
([11]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 8.

▼B

av humanläkemedel ([1]), rådets direktiv 92/73/EEG av den 22 september 1992 om utökad räckvidd för direktiv 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar beträffande läkemedel och fastställande av ytterligare bestämmelser som rör homeopatika ([2]) har undergått flera och omfattande ändringar. För att skapa klarhet och av rationella skäl bör därför en kodifiering företas av nämnda direktiv genom att sammanföra dem till en enda text.

(2) Det främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen, distributionen eller användningen av läkemedel måste vara att värna om folkhälsan.

(3) Dock gäller att medlen för att uppnå detta syfte inte får hindra utvecklingen av läkemedel eller handeln med läkemedel inom gemenskapen.

(4) Handeln med läkemedel inom gemenskapen hindras genom bristande överensstämmelse mellan de nationella bestämmelserna, i synnerhet vad gäller bestämmelserna för läkemedel (med undantag av substanser eller kombinationer av substanser som utgör livsmedel, fodermedel eller kosmetiska preparat), eftersom dessa skillnader direkt påverkar den inre marknadens funktion.

(5) Dessa hinder måste följaktligen undanröjas, något som kräver en tillnärmning av bestämmelserna.

(6) I syfte att minska kvarstående olikheter måste regler för kontrollen av läkemedel fastställas och de skyldigheter som åligger de ansvariga myndigheterna hos medlemsstaterna klargöras för att säkerställa att dessa överensstämmer med de rättsliga kraven.

(7) Begrepp sådana som skadlighet och terapeutisk effekt kan endast bedömas i förhållande till varandra och har endast en relativ betydelse, beroende på utvecklingen av den vetenskapliga kunskapen och den avsedda användningen av läkemedlet. Av den dokumentation som skall medfölja ansökan om försäljningstillstånd skall framgå att fördelarna med effekten uppväger de potentiella riskerna.

(8) Normer och prövningsplaner över hur läkemedel skall undersökas och prövas är ett effektivt led i kontrollen av dessa produkter och därmed också till skydd för folkhälsan. Genom att tillämpa enhetliga regler för hur dessa undersökningar och prövningar skall genomföras, hur akterna skall sammanställas och hur ansökningarna skall granskas underlättas den fria rörligheten av läkemedel.

(9) Erfarenheten har visat att det är lämpligt att närmare precisera de fall där resultaten av toxikologiska och farmakologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar inte behöver framläggas för att erhålla tillstånd till försäljning av ett läkemedel som i allt väsentligt är likartat med ett tillåtet läkemedel och samtidigt säkerställa att innovativa företag inte åsamkas nackdelar.

(10) Det finns däremot allmänpolitiska skäl mot att upprepa tidigare undersökningar på människor eller djur om det inte finns övergripande skäl att göra det.

(11) Genom att anta samma normer och prövningsplaner i alla medlemsstater får Salla ansvariga myndigheter möjlighet att fatta sina beslut med ledning av enhetliga undersökningar och enligt enhetliga kriterier, vilket kommer att bidra till att undvika skillnader i bedömningen.

(12) Med undantag av sådana läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för gemenskapstillstånd som upprättats genom rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om

([1]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 13.
([2]) EGT L 297, 13.10.1992, s. 8.

▼B

gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ([1]) bör ett godkännande för försäljning meddelat av en ansvarig myndighet i en medlemsstat erkännas av de ansvariga myndigheterna i övriga medlemsstater, såvida det inte finns starka skäl att anta att det aktuella läkemedlet, om det godkänns, kan medföra risker för människors hälsa. I händelse av tvist mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras på gemenskapsnivå och leda till ett enhetligt beslut inom det omdiskuterade området som skall vara bindande för de berörda medlemsstaterna. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.

(13) För detta ändamål bör tillsättas en kommitté för farmaceutiska specialiteter, underställd den europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättandes genom ovannämnda förordning (EEG) nr 2309/93.

(14) Detta direktiv är ett viktigt steg i riktning mot målet att uppnå fri rörlighet för läkemedel men ytterligare åtgärder kan komma att krävas, för att med ledning av de erfarenheter som gjorts, särskilt inom den ovannämnda kommittén för farmaceutiska specialiteter, avskaffa varje återstående hinder mot fri rörlighet för farmaceutiska specialiteter.

(15) För att förbättra skyddet av människors hälsa och undvika onödigt dubbelarbete vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning bör medlemsstaterna systematiskt utarbeta prövningsrapporter för varje läkemedel som de godkänner och på begäran utbyta utredningsprotokoll. Vidare bör en medlemsstat kunna avbryta granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel som samtidigt är föremål för pågående bedömning i en annan medlemsstat i syfte att senare erkänna det beslut som fattas av denna medlemsstat.

(16) Efter det att den inre marknaden inrättats skall undantag från den särskilda kvalitetskontrollen av läkemedel som importeras från tredje länder endast kunna göras, om gemenskapen har vidtagit lämpliga åtgärder för att säkerställa att de nödvändiga kontrollerna utförs i det exporterande landet.

(17) Särskilda bestämmelser bör antas avseende immunologiska läkemedel, homeopatika och radiofarmaka samt läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa.

(18) Alla föreskrifter som avser att reglera hanteringen av radiofarmaka måste utgå från bestämmelserna i rådets direktiv 84/466/Euratom av den 3 september 1984 om fastställande av grundläggande strålskyddsåtgärder för personer som genomgår medicinsk undersökning eller behandling ([2]). Hänsyn bör också tas till rådets direktiv 80/836/Euratom av den 15 juli 1980 om ändring av direktiv om fastställande av de grundläggande normerna för befolkningens och arbetstagarnas hälsoskydd mot de faror som uppstår till följd av joniserande strålning ([3]), vilkas syfte är att förebygga att personal och patienter utsätts för extrema eller onödigt höga nivåer av joniserande strålning och särskilt till artikel 5c av det direktivet, som kräver att tillstånd inhämtas på förhand för tillsats av radioaktiva ämnen vid produk-

([1]) EGT L 214, 24.8.1993, s. 1. Förordningen ändrat genom kommissionens förordning (EG) nr 649/98 (EGT L 88, 24.3.1998, s. 7).

([2]) EGT L 265, 5.10.1984, s. 1. Direktivet upphävt med verkan från och med den 13 maj 2000 genom direktiv 97/43/Euratom (EGT L 180, 9.7.1997, s. 22).

([3]) EGT L 246, 17.9.1980, s. 1. Direktivet ändrat genom direktiv 84/467/Euratom (EGT L 265, 5.10.1984, s. 4) och upphävt med verkan från och med den 13 maj 2000 genom direktiv 96/29/Euratom (EGT L 314, 4.12.1996, s. 20).

▼B

tion och tillverkning av läkemedel liksom även för import av sådana läkemedel.

(19) Gemenskapen stöder helt de ansträngningar som görs av Europarådet för att främja frivilliga insatser att utan ersättning lämna blod och plasma för att uppnå självförsörjning inom hela gemenskapen i fråga om tillgången på blodprodukter och för att säkerställa respekten för etiska principer i handeln med terapeutiska substanser av mänskligt ursprung.

(20) De regler som har utformats för att säkerställa kvalitén, säkerheten och effektiviteten hos läkemedel som härrör från blod och plasma från människa måste tillämpas på samma sätt gentemot allmänna och privata inrättningar och i fråga om blod och plasma som importerats från tredje land.

(21) Med hänsyn till de speciella egenskaperna hos homeopatika, såsom deras mycket låga innehåll av verksamma beståndsdelar och svårigheten att tillämpa konventionella statistiska metoder på dem i samband med kliniska prövningar, är det lämpligt att erbjuda ett förenklat registreringssystem för de homeopatika som släpps ut på marknaden utan specifika terapeutiska indikationer i en beredningsform och med en dosering som inte innebär någon risk för patienten.

(22) Antroposofiska medel som finns beskrivna i en officiell farmakopé och som bereds enligt en homeopatisk metod skall, i fråga om registrering och försäljningstillstånd, behandlas på samma sätt som homeopatika.

(23) I första hand är det önskvärt att förse användare av homeopatika med tydliga uppgifter om deras homeopatiska karaktär och med tillräckliga garantier för deras kvalitet och säkerhet.

(24) Bestämmelserna i fråga om tillverkningen, kontrollen och inspektionen av homeopatika måste harmoniseras för att tillåta fri rörlighet inom hela gemenskapen för säkra medel av god kvalitet.

(25) Sedvanliga bestämmelser om tillstånd att försälja medel skall tillämpas på homeopatika som släpps ut på marknaden med terapeutiska indikationer eller i en form som kan innebära risker vilka måste vägas mot deras förväntade terapeutiska effekt. I synnerhet bör de medlemsstater som har en homeopatisk tradition ha möjlighet att tillämpa särskilda regler för att utvärdera de undersökningar och prövningar som är avsedda att styrka säkerheten hos och effekten av dessa medel, under förutsättning att de låter kommissionen ta del av dem.

(26) För att underlätta rörligheten för läkemedel och förebygga att kontrollproceduren som utförts i ett medlemsland upprepas i andra bör vissa minimikrav fastställas för tillverkning i och import från tredje land och för godkännanden som bygger på dessa.

(27) Garantier måste skapas inom medlemsstaterna för att de som skall svara för övervakningen och kontrollen av tillverkningen av läkemedel uppfyller vissa minimikrav på kompetens.

(28) Innan tillstånd att saluföra ett immunologiskt medel eller ett läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa kan meddelas måste tillverkaren styrka sin förmåga att garantera likformighet mellan tillverkningssatserna och vad gäller läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa, frihet från förorening med specifika virus i den utsträckning som är tekniskt möjlig.

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

(30) Personer som förflyttar sig inom gemenskapen har rätt att medföra en skälig mängd läkemedel som de erhållit i laga ordning och som är avsedd för personligt bruk. Det måste också vara möjligt för en person som är bosatt i en medlemsstat att från

▼B

en annan medlemsstat erhålla en skälig mängd läkemedel för personligt bruk.

(31) Enligt förordning (EEG) nr 2309/93 omfattas dessutom vissa läkemedel av ett godkännande för försäljning som gäller inom hela gemenskapen. I detta sammanhang måste de rättsliga förutsättningarna för att lämna ut läkemedel som omfattas av godkännande för hela gemenskapen läggas fast. Det är därför viktigt att bestämma på vilka grunder gemenskapens beslut skall fattas.

(32) Det är därför lämpligt att som ett första steg harmonisera de grundläggande principer som skall tillämpas vid klassificeringen i samband med tillhandahållande av läkemedel inom gemenskapen eller inom den berörda medlemsstaten med utgångspunkt i de principer som redan har slagits fast på detta område av Europarådet liksom även det harmoniseringsarbete som utförts inom ramen för FN i fråga om narkotiska och psykotropa substanser.

(33) De bestämmelser som rör klassificeringen i samband med tillhandahållande av läkemedel skall inte påverka de nationella socialförsäkringssystemen för rabattering och kostnadsersättning i fråga om receptbelagda läkemedel.

(34) Många av de förfaranden som berör partihandeln med humanläkemedel kan omfatta flera medlemsstater samtidigt.

(35) För att garantera att dessa produkter lagras, transporteras och hanteras under lämpliga betingelser är det nödvändigt att kontrollera hela distributionskedjan, från det att läkemedlen tillverkas eller importeras till gemenskapen tills de når den enskilde konsumenten. De krav som måste uppställas för detta kommer att avsevärt underlätta indragning av felaktiga produkter från marknaden och tillåta effektivare insatser mot förfalskningar.

(36) Var och en som bedriver partihandel med läkemedel bör inneha särskilt tillstånd. Apoteksföreståndare och personer som är behöriga 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 apoteksföreståndare och personer med behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten att föra register över transaktionerna.

(37) Tillståndet måste vara förenat med vissa fundamentala villkor och det åligger den berörda medlemsstaten att se till att dessa villkor uppfylls. Alla medlemsstater måste erkänna tillstånd som utfärdats av andra medlemsstater.

(38) Några medlemsstater ålägger partihandlare, som levererar läkemedel till apoteksföreståndare och till personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten, vissa allmännyttiga skyldigheter. Dessa medlemsstater måste även i fortsättningen kunna ställa samma krav på partihandlare som är etablerade inom deras territorier. De måste även kunna ställa samma krav på partihandlare i andra medlemsstater, förutsatt att de inte föreskriver strängare skyldigheter än vad som åläggs partihandlare inom det egna territoriet samt att dessa skyldigheter kan anses vara motiverade med hänsyn till skyddet av folkhälsan och står i proportion till syftet med detta skydd.

(39) Anvisningar bör ges om hur märkning och bipacksedlar skall utformas.

(40) Bestämmelserna om de uppgifter som skall lämnas till användaren bör ge ett omfattande skydd för konsumenten så att läkemedlet skall kunna användas korrekt med hjälp av fullständig och begriplig information.

▼B

(41) Försäljning 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.

(42) Det här direktivet får inte påverka tillämpningen av åtgärder som antagits enligt rådets direktiv 84/450/EEG av den 10 september 1984 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om vilseledande reklam ([1]).

(43) Samtliga medlemsstater har beslutat om ytterligare särskilda åtgärder beträffande marknadsföring av läkemedel. Det finns skillnader mellan dessa åtgärder. Sådana skillnader kan påverka den inre marknadens funktion eftersom reklam som sprids i en medlemsstat kan få verkningar i andra medlemsstater.

(44) Genom rådets direktiv 89/552/EEG av den 3 oktober 1989 om samordning av vissa bestämmelser i medlemsstaternas lagar och andra författningar beträffande utövandet av tv-utsändningsverksamhet ([2]) förbjöds tv-reklam för läkemedel som är receptbelagda i den medlemsstat inom vars lagstiftningsområde tv-sändaren är belägen. Denna princip bör tillämpas allmänt och utsträckas till att gälla andra medier.

(45) Reklam som riktas till allmänheten kan, även om den gäller icke receptbelagda läkemedel, påverka människors hälsa om den är överdriven och oövervägd. Läkemedelsreklam som riktas till allmänheten bör därför, i den mån den är tillåten, uppfylla vissa grundläggande kriterier som bör fastställas.

(46) Vidare bör utdelning i reklamsyfte av gratisprover till allmänheten förbjudas.

(47) Läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel bidrar till att ge dessa personer ökad information. Sådan reklam bör dock vara föremål för stränga krav och effektiv kontroll som i första hand skall bygga på det arbete som utförts inom Europarådet.

(48) Läkemedelsreklam bör vara föremål för en effektiv och ändamålsenlig kontroll. I detta syfte bör de kontrollmekanismer som fastställts genom direktiv 84/450/EEG beaktas.

(49) Läkemedelsföretagens försäljningsrepresentanter spelar en betydande roll i marknadsföringen av läkemedel. De bör därför åläggas vissa krav, i synnerhet kravet att lämna en sammanfattning av produktens egenskaper till de personer de uppsöker.

(50) De personer som är behöriga att förskriva läkemedel måste kunna utföra sin verksamhet på ett objektivt sätt utan att påverkas av direkta eller indirekta ekonomiska bevekelsegrunder.

(51) Det bör vara möjligt att, på villkor som innebär vissa begränsningar, 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.

(52) De personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel måste ha tillgång till en neutral och objektiv informationskälla beträffande 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.

(53) Varje företag som tillverkar eller importerar läkemedel bör införa metoder för att säkerställa att all information som ges om ett

([1]) EGT L 250, 19.9.1984, s. 17. Direktivet ändrat genom direktiv 97/55/EG (EGT L 290, 23.10.1997, s. 18).
([2]) EGT L 298, 17.10.1989, s. 23. Direktivet ändrat genom direktiv 97/36/EG (EGT L 202, 30.7.1997, s. 60).

▼B

läkemedel överensstämmer med de godkända användningsvillkoren.

(54) För att säkerställa den fortsatta säkerheten hos läkemedel som släppts ut på marknaden, är det nödvändigt att tillse att systemen för säkerhetsövervakning inom gemenskapen kontinuerligt anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

(55) Det är nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom säkerhetsövervakningens område.

(56) Avsikten med den ökade användningen av elektroniska kommunikationsnätverk för information om biverkningar av läkemedel som säljs inom gemenskapen är att göra det möjligt för de ansvariga myndigheterna att ta del av informationen samtidigt.

(57) Det ligger i gemenskapens intresse att säkerställa att systemen för säkerhetsövervakning av läkemedel som centralt godkänns för försäljning och läkemedel som godkänns för försäljning genom andra förfaranden överensstämmer med varandra.

(58) Innehavare av godkännanden för försäljning bör vara ansvariga för en förebyggande och fortlöpande säkerhetsövervakning av de läkemedel som de släpper ut på marknaden.

(59) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv skall antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter ([1]).

(60) Kommissionen bör bemyndigas att vidta alla nödvändiga förändringar av bilaga 1 för att anpassa den till vetenskapliga och tekniska framsteg.

(61) Detta direktiv får inte påverka medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning som fastställs i bilaga 2 del B.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

AVDELNING I

DEFINITIONER

Artikel 1

I detta direktiv används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

▼M4

———————

2. *läkemedel:*

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

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

▼B

3. *substans:*

([1]) EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

▼B

varje ämne oavsett ursprung, såsom

— humant, t.ex.

blod och blodprodukter från människa,

— animaliskt, t.ex.

mikroorganismer, hela djur, delar av organ, animala sekret, toxiner, extrakt, blodprodukter etc.,

— vegetabiliskt, t.ex.

mikroorganismer, växter, växtdelar, växtsekret, extrakter etc.,

— kemiskt, t.ex.

grundämnen, naturligt förekommande kemiska ämnen samt kemiska produkter erhållna genom kemisk omvandling eller syntes.

4. *immunologiska läkemedel:*

varje läkemedel som består av vacciner, toxiner eller sera och allergener.

a) Vacciner, toxiner eller sera omfattar i synnerhet

i) medel som används för att framkalla aktiv immunitet, såsom koleravaccin, BCG, poliovaccin, smittkoppsvaccin,

ii) medel som används för att diagnostisera immunstatus, innefattande särskilt tuberkulin och tuberkulin PPD, toxiner för Schicks och Dicks test, brucellin,

iii) medel avsedda att framkalla passiv immunitet, såsom difteriantitoxin, antismittkoppsglobulin, antilymfocytglobulin.

b) Allergener är varje läkemedel som är avsett att identifiera eller framkalla en specifik förvärvad förändring av den immunologiska reaktionen på ett allergiframkallande ämne.

▼M6

4a. *läkemedel för avancerad terapi:*

en produkt enligt definitionen i artikel 2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi ([1]).

▼M4

5. *homeopatikum:*

varje läkemedel som framställts av substanser, s.k. stamberedningar, 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. Ett homeopatikum kan innehålla flera beståndsdelar.

▼B

6. *radiofarmakon (radioaktivt läkemedel):*

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

7. *radionuklidgenerator:*

varje system där det ingår en fast moderradionuklid ur vilken framställs en dotterradionuklid, som avlägsnas genom eluering eller genom någon annan metod och som används i ett radiofarmakon.

8. ►M4 *kit* ◄*:*

varje preparat som skall rekonstrueras eller kombineras med radionuklider i det slutliga radioaktiva läkemedlet, i regel innan det administreras.

([1]) EUT L 324, 10.12.2007, s. 121.

▼B

9. *radionuklidprekursor:*

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

10. *läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor:*

läkemedel som är baserade på blod eller blodprodukter, som har framställts industriellt av allmänna eller privata inrättningar. Dessa läkemedel innefattar särskilt albumin, koagulationsfaktorer och immunglobuliner av humant ursprung.

11. *biverkning:*

skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel, som inträffar vid doser som normalt används på människor vid profylax, diagnos, behandling av sjukdomar eller för återställande eller korrigering för att påverka fysiologiska funktioner.

12. *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 defekt.

13. *oförutsedd biverkning:*

Biverkning som med avseende på karaktär, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med sammanfattningen av produktens viktigaste egenskaper.

14. *periodiska säkerhetsrapporter:*

de periodiska rapporter som innehåller de register som avses i artikel 104.

15. *säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts:*

en farmakoepidemiologisk undersökning eller klinisk prövning som utförs enligt godkännandet för försäljning i syfte att identifiera eller kvantifiera en säkerhetsrisk som rör ett godkänt läkemedel.

16. *missbruk av läkemedel:*

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

17. *partihandel med läkemedel:*

all verksamhet som innefattar anskaffning, innehav, leverans eller export av läkemedel med undantag av utlämnande av läkemedel till allmänheten; sådan verksamhet utförs gentemot tillverkare (eller dessas kommissionärer), importörer, andra partihandlare eller apoteksföreståndare och personer som har tillstånd eller är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten.

18. *allmännyttig skyldighet:*

den skyldighet som åläggs partihandlare att säkerställa att ett tillfredsställande urval 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.

▼M4

18a. *företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning:*

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

▼B

19. *recept:*

▼B

varje förskrivning av läkemedel som utfärdats av en yrkesverksam person med sådan behörighet.

▼M4

20. *läkemedlets namn:*

namnet som kan vara antingen ett fantasinamn, som inte kan förväxlas med den gängse benämningen, eller en gängse eller vetenskaplig benämning tillsammans med ett varumärke eller namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼B

21. *gängse benämning:*

det internationella generiska namn som rekommenderas av Världshälsoorganisationen eller, om sådant inte finns, den vanligtvis använda benämningen.

22. *läkemedlets styrka:*

Halten av den aktiva substansen, uttryckt i mängd per doseringsenhet, volymenhet eller viktenhet beroende på läkemedelsform.

23. *läkemedelsbehållare:*

den behållare eller förpackning av annat slag som befinner sig i omedelbar kontakt med läkemedlet.

24. *yttre förpackning:*

den förpackning som läkemedelsbehållaren placerats i.

25. *märkning:*

informationen på läkemedelsbehållaren eller på den yttre förpackningen.

26. *bipacksedel:*

det informationsblad för användaren som åtföljer läkemedlet.

▼M4

27. *myndighet:*

Europeiska läkemedelsmyndigheten, inrättad genom förordning (EG) nr 726/2004 ([1]).

28. *risk i samband med användning av ett läkemedel:*

— varje risk som har att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt med avseende på användarens hälsa eller folkhälsan.

— varje risk för oönskade miljöeffekter.

28a. *risk/nyttaförhållande:*

en utvärdering av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till risken enligt definitionen i punkt 28, första strecksatsen.

▼M3

29. *traditionellt växtbaserat läkemedel:*

ett växtbaserat läkemedel som uppfyller kraven i artikel 16a.1.

30. *växtbaserat läkemedel:*

varje läkemedel som innehåller uteslutande ett eller flera växtbaserade material eller en eller flera växtbaserade beredningar som verksamma beståndsdelar eller ett eller flera sådana material i kombination med en eller flera sådana beredningar.

31. *växtbaserade material:*

alla i huvudsak hela, sönderdelade eller sönderskurna växter, växtdelar, alger, svampar eller lavar i obearbetad och vanligen torkad form, men ibland också färska. Termen omfattar även vissa exudat

([1]) EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼M3

som inte har genomgått någon särskild behandling. Växtbaserade material definieras genom den växtdel som används och det botaniska namnet anges enligt det binomiala systemet (släkte, art, varietet och auktorsbeteckning).

32. *växtbaserade beredningar:*

beredningar som erhålls genom att växtdroger genomgår behandlingar som extraktion, destillation, pressning, fraktionering, rening, koncentrering eller jäsning. Termen omfattar finfördelade eller pulvriserade växtmaterial, tinkturer, extrakt, eteriska oljor, pressad saft och bearbetade exudat.

▼B

AVDELNING II

TILLÄMPNINGSOMRÅDE

▼M4

Artikel 2

1. Detta direktiv skall tillämpas på sådana humanläkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process.

2. Vid tveksamhet om huruvida en produkt, med beaktande av alla dess egenskaper, kan omfattas av definitionen av ett läkemedel och av definitionen av en produkt som omfattas av annan gemenskapslagstiftning skall detta direktiv tillämpas.

3. Utan hinder av punkt 1 och artikel 3.4 skall avdelning IV i detta direktiv tillämpas på läkemedel som endast är avsedda för export och på mellanprodukter.

Artikel 3

Detta direktiv skall inte gälla

1. varje läkemedel som beretts på apotek enligt ett recept som utfärdats för en enskild patient (dvs. receptpliktiga läkemedel),

2. läkemedel som bereds på apotek enligt indikationerna i en farmakopé och skall utdelas direkt till de patienter som betjänas av apoteket i fråga (vanligen kallat officinal beredning),

3. läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling, men utan påverkan på tillämpningen av bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel ([1]),

▼B

4. mellanprodukter avsedda att bearbetas vidare av den som har tillstånd till tillverkning,

5. radionuklider i form av slutna strålningskällor,

▼M4

6. helblod, plasma eller blodceller av humant ursprung, med undantag av plasma som är industriellt framställd.

▼M6

7. läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i förordning (EG) nr 1394/2007, som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsnormer och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkes-

([1]) EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

▼M6

mässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt för en enskild patient.

Tillstånd för tillverkning av sådana produkter ska ges av den behöriga myndigheten i medlemsstaten. Medlemsstaterna ska se till att nationella krav på spårbarhet och säkerhetsövervakning och de särskilda säkerhetsnormerna enligt denna punkt motsvarar dem som gäller på gemenskapsnivå för läkemedel för avancerad terapi för vilka godkännande krävs enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ([1]).

▼B

Artikel 4

1. Ingenting i detta direktiv skall i något avseende inskränka giltigheten av gemenskapens regler för skyddet mot strålning av personer som undergår medicinsk undersökning eller behandling eller giltigheten av de regler inom gemenskapen som lägger fast de grundläggande normerna för skydd av allmänhet och personal mot de faror som är förbundna med joniserande strålning.

2. Detta direktiv skall gälla med förbehåll för rådets beslut 86/346/EEG om godkännande på gemenskapens vägnar av den europeiska överenskommelsen om utbyte av terapeutiska substanser av humant ursprung ([2])

3. Bestämmelserna i detta direktiv skall inte påverka medlemsstaternas myndigheters befogenheter vare sig i fråga om prissättningen på läkemedel eller i fråga om dessas införlivande i de nationella sjukförsäkringssystemen mot bakgrund av hälsomässiga, ekonomiska och sociala förhållanden.

4. Detta direktiv skall inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av sådana läkemedel som preventivmedel och abortframkallande medel. Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna berörda bestämmelser i nationell lagstiftning.

▼M6

5. Detta direktiv och samtliga häri angivna förordningar ska inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som, av skäl som inte tas upp i den ovannämnda gemenskapslagstiftningen, förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna uppgifter om relevant nationell lagstiftning. Kommissionen ska göra denna information allmänt tillgänglig i ett register.

▼M4

Artikel 5

1. I enlighet med gällande lagstiftning och för att tillgodose speciella behov, får en medlemsstat från bestämmelserna i detta direktiv undanta läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning i enlighet med föreskrifter som lämnats av en behörig person inom hälso- och sjukvården under denna persons direkta personliga ansvar för att användas av en enskild patient.

2. Medlemsstaterna får ge tillfälligt tillstånd till distribution av ett icke godkänt läkemedel med anledning av misstänkt eller konstaterad

([1]) EUT L 136, 30.4.2004, s. 1. Förordningen ändrad genom förordning (EG) nr 1901/2006 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).

([2]) EGT L 207, 30.7.1986, s. 1.

▼M4

spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller radioaktiv strålning som skulle kunna orsaka skada.

3. Medlemsstaterna skall, utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1, anta bestämmelser för att säkerställa att innehavare av godkännande för försäljning, tillverkare och hälso- och sjukvårdspersonal inte ställs till civilrättsligt eller administrativt ansvar för någon följdverkan som beror på användning av ett läkemedel på andra än godkända indikationer eller på användning av ett icke godkänt läkemedel, när denna användning rekommenderas eller krävs av en behörig myndighet för att undvika misstänkt eller konstaterad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller radioaktiv strålning som skulle kunna orsaka skada. Dessa bestämmelser skall tillämpas vare sig godkännande har beviljats av medlemsstaterna eller gemenskapen eller ej.

4. Ansvar för produkter med säkerhetsbrister i enlighet med rådets direktiv 85/374/EEG av den 25 juli 1985 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skadeståndsansvar för produkter med säkerhetsbrister ([1]) skall inte omfattas av punkt 3.

▼B

AVDELNING III

FÖRSÄLJNING

KAPITEL 1

Godkännande för försäljning

Artikel 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den behöriga myndigheten i medlemsstaten har meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv, eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EG) nr 726/2004, jämförd med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning ([2]) och förordning (EG) nr 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

När ett läkemedel har beviljats ett ursprungligt godkännande för försäljning i enlighet med första stycket skall eventuella ytterligare styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar och förpackningsformer, liksom varje ändring och utvidgning, också godkännas i enlighet med första stycket eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning. Alla dessa godkännanden för försäljning skall anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning, särskilt när det gäller tillämpningen av artikel 10.1.

1a. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall ansvara för försäljningen av läkemedlet. Om en företrädare utses innebär detta inte att innehavaren av godkännandet för försäljning fritas från sitt ansvar.

▼B

2. Det tillstånd som avses i punkt 1 skall även krävas för radionuklidgeneratorer, ►M4 kit ◄, radionuklidprekursorer till radiofarmaka och industriellt framställda radiofarmaka.

([1]) EGT L 210, 7.8.1985, s. 29. Direktivet senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 1999/34/EG (EGT L 141, 4.6.1999, s. 20).
([2]) EUT L 378, 27.12.2006, s. 1.

▼B

Artikel 7

Godkännande för försäljning skall inte krävas för ett radiofarmakon som vid den tidpunkt då det skall användas har beretts av någon person eller institution, som enligt nationell lagstiftning har tillstånd att använda sådana läkemedel inom en godkänd sjukvårdsinrättning, med användning av enbart godkända radionuklidgeneratorer, ►M4 kit ◄ eller radionuklidprekursorer i enlighet med fabrikantens instruktioner.

Artikel 8

1. För att erhålla godkännande för försäljning av ett läkemedel som inte omfattas av det förfarande som införts genom förordning (EEG) nr 2309/93, krävs att en ansökan lämnas in hos den ansvariga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Godkännande för försäljning kan endast meddelas en sökande som är etablerad inom gemenskapen.

3. Ansökan skall åtföljas av följande uppgifter och dokumentation i enlighet med bilaga 1:

a) Sökandens namn eller firma och postadress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren.

▼M4

b) Läkemedlets namn.

c) Uppgift om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i läkemedlet, med hänvisning till det internationella generiska namn (INN-namn) som rekommenderas av Världshälsoorganisationen, om det finns ett INN på läkemedlet, eller uppgift om det kemiska namnet.

ca) Bedömning av läkemedlets eventuella miljörisker. Denna miljöpåverkan skall studeras och särskilda åtgärder för att minska den skall tas fram i respektive fall.

▼B

d) Beskrivning av tillverkningsmetoden.

e) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

f) Dosering, läkemedelsform, väg och sätt att administrera samt förväntad hållbarhet.

▼M4

g) Skälen för eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av läkemedlet, administrering till patienter och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.

h) Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren.

i) Resultat av

— farmaceutiska undersökningar (fysikal-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),

— prekliniska studier (toxikologiska och farmakologiska),

— kliniska prövningar.

ia) En detaljerad beskrivning av säkerhetsövervakningen och i förekommande fall det system för riskhantering som sökanden skall införa.

ib) Dokument som visar att de kliniska prövningar som genomförts utanför EU uppfyller de etiska kraven i direktiv 2001/20/EG.

j) En sammanfattning, i överensstämmelse med artikel 11, av produktens egenskaper, en modell av den yttre förpackningen med de

▼M4

uppgifter som anges i artikel 54, en modell av läkemedelsbehållaren med de uppgifter som anges i artikel 55 och en bipacksedel, i överensstämmelse med artikel 59.

▼B

k) Dokument som visar att tillverkaren har rätt att i sitt hemland framställa läkemedel.

l) Kopior av eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i tredje land samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning enligt detta direktiv. Kopior av den sammanfattning av produktens egenskaper, som den sökande föreslagit enligt artikel 11 eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten godkänt enligt artikel 21. Kopior av den bipacksedel, som föreslagits enligt artikel 59 eller som godkänts av de ansvariga myndigheterna i medlemsstaten enligt artikel 61. Uppgifter om eventuella beslut att vägra tillstånd, som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen till sådana beslut.

Denna information skall uppdateras regelbundet.

▼M4

m) En kopia av varje klassificering av läkemedlet som särläkemedel i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om särläkemedel ([1]), tillsammans med en kopia av berörd myndighets yttrande i ärendet.

n) Bevis för att sökanden har en kvalificerad person som skall ansvara för säkerhetsövervakningen samt de resurser som behövs för att rapportera varje biverkning som misstänks inträffa antingen i gemenskapen eller i tredje land.

Handlingar och uppgifter som rör resultaten av de farmaceutiska och prekliniska studier och de kliniska prövningar som avses i första stycket led i skall åtföljas av detaljerade sammanfattningar i enlighet med artikel 12.

▼B

Artikel 9

Utöver de krav som uppställts i artikel 8 och artikel 10.1 skall en ansökan om tillstånd att sälja en radionuklidgenerator också innehålla följande information och uppgifter:

— En allmän beskrivning av systemet tillsammans med en ingående beskrivning av de komponenter i systemet som kan inverka på sammansättningen eller kvalitén hos dotternuklidpreparatet.

— Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.

▼M4

Artikel 10

1. Med avvikelse från artikel 8.3 i, och utan att det påverkar tillämpningen av lagstiftningen om skydd av industriell och kommersiell äganderätt, skall sökanden inte åläggas att tillhandahålla resultat av prekliniska studier och kliniska prövningar, om han/hon kan påvisa att läkemedlet är ett generikum till ett referensläkemedel som är eller har varit godkänt enligt artikel 6 i minst åtta år i en medlemsstat eller i gemenskapen.

Ett generiskt läkemedel som godkänts enligt denna bestämmelse skall inte släppas ut på marknaden förrän tio år förflutit från det att det ursprungliga godkännandet beviljades för referensläkemedlet.

([1]) EGT L 18, 22.1.2000, s. 1.

▼M4

Första stycket skall även tillämpas om referensläkemedlet inte har godkänts i den medlemsstat där ansökan om det generiska läkemedlet lämnas in. I så fall skall 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 skall 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 om nödvändigt annan relevant dokumentation.

Den tioårsperiod som nämns i det andra stycket skall utsträckas till maximalt elva år om innehavaren av godkännandet för försäljning under de första åtta åren av tioårsperioden får ett godkännande för en eller flera nya behandlingsindikationer som under den vetenskapliga utvärderingen före godkännandet bedöms medföra en väsentligt högre medicinsk nytta jämfört med existerande behandlingsformer.

2. I denna artikel används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

a) *referensläkemedel:* referensläkemedel: läkemedel som har godkänts med stöd av artikel 6, i enlighet med bestämmelserna i artikel 8.

b) *generiskt läkemedel:* läkemedel som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som ett referensläkemedel och vars bioekvivalens med detta referensläkemedel har påvisats genom lämpliga biotillgänglighetsstudier. Olika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat av en aktiv substans skall anses vara samma aktiva substans, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet och/eller effekt. I sådana fall skall sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter för att påvisa säkerheten och/eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av en godkänd aktiv substans. Olika perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning skall anses vara samma läkemedelsform. Sökanden kan befrias från kravet att genomföra biotillgänglighetsstudier om han/hon kan påvisa att det generiska läkemedlet motsvarar de relevanta kriterier som fastställs i de tillämpliga detaljerade riktlinjerna.

3. Om läkemedlet inte omfattas av definitionen av ett generiskt läkemedel i punkt 2 b, eller om bioekvivalens inte kan påvisas genom biotillgänglighetsstudier eller vid ändring av den eller de aktiva substanserna, de terapeutiska indikationerna, styrkan, läkemedelsformen eller administreringsvägen i jämförelse med referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar tillhandahållas.

4. Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel, särskilt på grund av skillnader som hänför sig till utgångsmaterial eller skillnader i tillverkningsprocesser mellan det biologiska läkemedlet och det biologiska referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar med avseende på dessa villkor tillhandahållas. De ytterligare uppgifter som skall lämnas skall i fråga om typ och antal uppfylla de relevanta kriterierna i bilaga I och de tillhörande utförliga riktlinjerna. Resultaten av andra studier och prövningar som nämns i referensläkemedlets dokumentation skall inte tillhandahållas.

5. Utöver bestämmelserna i punkt 1 skall ett års icke förlängningsbart uppgiftsskydd medges när en ansökan görs för en ny indikation för en redan väletablerad substans, förutsatt att omfattande prekliniska eller kliniska undersökningar av den nya indikationen genomförts.

6. Genomförandet av de studier och prövningar som är nödvändiga för tillämpningen av punkterna 1, 2, 3 och 4 och de därav följande praktiska kraven skall inte anses strida mot patenträttigheter eller tilläggsskydd för läkemedel.

▼B

Artikel 10a

Med avvikelse från artikel 8.3 i, och utan att det påverkar tillämpningen av lagstiftningen om skydd av industriell och kommersiell äganderätt, skall sökanden inte åläggas att lägga fram resultat av prekliniska studier eller kliniska prövningar, om han/hon kan påvisa att de aktiva substanserna i läkemedlet har en väletablerad medicinsk användning i gemenskapen sedan minst tio år tillbaka, med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsnivå som motsvarar villkoren i bilaga I. Resultaten av sådana studier eller prövningar skall då ersättas med lämplig vetenskaplig litteratur.

Artikel 10b

När det gäller läkemedel som innehåller aktiva substanser som ingår i sammansättningen i godkända läkemedel men som inte tidigare har använts i kombination för terapeutiskt bruk, skall resultaten av nya prekliniska studier eller nya kliniska prövningar som avser den kombinationen tillhandahållas i enlighet med artikel 8.3 i, men det är inte nödvändigt att lämna vetenskapliga referenser för varje enskild aktiv substans.

Artikel 10c

När ett godkännande för försäljning har beviljats, får innehavaren av godkännandet samtycka till att den farmaceutiska, prekliniska och kliniska dokumentation som tillhandahållits om läkemedlet 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.

Artikel 11

Sammanfattningen av produktens egenskaper skall innehålla följande uppgifter i den ordning som anges nedan:

1. Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.

2. Art och mängd av de aktiva substanser och beståndsdelarna i de hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för att korrekt administrera läkemedlet. De gängse benämningarna eller kemiska beteckningar skall användas.

3. Läkemedelsform.

4. Kliniska uppgifter:

4.1 Terapeutiska indikationer.

4.2 Dosering och administreringssätt för vuxna och, om så erfordras, för barn.

4.3 Kontraindikationer.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användningen, och för immunologiska läkemedel, uppgifter om alla de särskilda försiktighetsåtgärder som skall iakttas av dem som hanterar det immunologiska läkemedlet och av personer som administrerar det till patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsåtgärder som patienten har att iaktta.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.

4.6 Användning under graviditet och amning.

4.7 Effekter på förmågan att köra fordon och använda maskiner.

▼M4

4.8 Oönskade effekter.

4.9 Överdosering (symtom, akuta åtgärder, antidoter).

5. Farmakologiska egenskaper:

5.1 Farmakodynamiska egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata.

6. Farmaceutiska uppgifter:

6.1 Förteckning över hjälpämnen.

6.2 Betydelsefulla inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhetstid, om så erfordras efter beredning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Läkemedelsbehållarens art och innehåll.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder vid destruktion av använda läkemedel eller avfall som härrör från sådana läkemedel, om så erfordras.

7. Innehavaren av godkännandet för försäljning.

8. Nummer på godkännande för försäljning.

9. Datum för det första godkännandet eller förnyat godkännande.

10. Datum för revidering av texten.

11. För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.

12. För radiofarmaka, ytterligare utförliga anvisningar för extemporeframställning och kvalitetskontroll av dessa läkemedel tillsammans med, i tillämpliga fall, den längsta lagringstid under vilken preparatet uppfyller specifikationerna, vare sig det utgör ett mellansteg, såsom ett eluat, eller ett bruksfärdigt preparat.

När det gäller godkännanden enligt artikel 10 är det inte nödvändigt att inkludera de delar av sammanfattningen av referensläkemedlets egenskaper, vilka avser indikationer eller doseringsformer, som fortfarande omfattades av patentlagar vid den tidpunkt då ett generiskt läkemedel salufördes.

Artikel 12

1. Sökanden skall se till att de detaljerade sammanfattningar som avses i artikel 8.3 sista stycket, innan de överlämnas till de behöriga myndigheterna, upprättas och undertecknas av experter med tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer, som skall redovisas i en kortfattad meritförteckning.

2. Personer med sådana tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer som avses i punkt 1 skall motivera eventuella hänvisningar till vetenskaplig litteratur enligt artikel 10a i enlighet med de villkor som fastställs i bilaga I.

3. De detaljerade sammanfattningarna skall ingå i den dokumentation som sökanden överlämnar till den behöriga myndigheten.

▼B

KAPITEL II

Särskilda bestämmelser avseende homeopatika

▼M4

Artikel 13

1. Medlemsstaterna skall se till att homeopatika som tillverkas och släpps ut på marknaden i gemenskapen är registrerade eller godkända enligt bestämmelserna i artiklarna 14-16, såvida inte läkemedlen omfattas av en registrering eller ett godkännande som beviljats i enlighet med nationell lagstiftning fram till och med den 31 december 1993. När registrering beviljas skall artikel 28 och artikel 29, punkterna 1-3 tillämpas.

2. Medlemsstaterna skall inrätta ett särskilt, förenklat förfarande för registrering av sådana homeopatika som avses i artikel 14.

▼B

Artikel 14

1. Ett särskilt, förenklat registreringsförfarande kan endast tillämpas på sådana homeopatika som uppfyller samtliga följande villkor:

— De skall administreras oralt eller appliceras utvärtes.

— Ingen specifik terapeutisk indikation får förekomma i märkningen av medlet eller i någon åtföljande information.

— Graden av utspädning skall vara tillräcklig för att garantera att läkemedlet är säkert. Särskilt får läkemedlet inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen eller mer än en hundradel av den lägsta dos som används allopatiskt då det gäller aktiva beståndsdelar vilkas förekomst i ett allopatiskt medel medför att läkarrecept är obligatoriskt.

▼M7

Om det är berättigat med hänsyn till nya vetenskapliga rön får kommissionen anpassa bestämmelserna i första stycket tredje strecksatsen. Denna åtgärd, som avser att ändra icke väsentliga delar i detta direktiv, ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

▼B

Samtidigt med registreringen skall medlemsstaterna bestämma vilken klassificering som skall gälla för utlämnandet av medlet.

2. De kriterier och procedurregler som fastställts genom artiklarna 4.4 och 17.1, artiklarna 22-26, 112, 116 och 125 skall tillämpas analogt på det särskilda förenklade registreringsförfarandet för homeopatika, med undantag för bevis på terapeutisk effekt.

▼M4

———————

▼B

Artikel 15

En ansökan om särskild förenklad registrering kan omfatta en serie medel som härrör från samma stamprodukt. Följande dokumentation skall ingå i ansökan för att särskilt styrka den farmaceutiska kvaliteten och att läkemedlet är likformigt från sats till sats:

— Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen, eller stamberedningarna, tillsammans med ett omnämnande av de olika administra-

▼B

tionsvägar, beredningsformer och spädningsgrader som skall registreras.

▼M4

— Dokumentation som beskriver hur stamberedningen eller stamberedningarna framställs och kontrolleras och som styrker dess eller deras homeopatiska användning med stöd av en adekvat bibliografi.

▼B

— Tillverknings- och kontrolljournal för varje beredningsform och en beskrivning av metoden för spädning och potensering.

— Tillverkningstillstånd för det berörda medlet.

— Kopior av eventuella registreringsbevis eller tillstånd som utfärdats för samma medel i andra medlemsstater.

▼M4

— En eller flera modeller av den yttre förpackningen och av läkemedelsbehållaren till de läkemedel som skall registreras.

▼B

— Uppgifter om medlets stabilitet.

Artikel 16

1. Andra homeopatika än de som avses i artikel 14.1 skall godkännas och förses med etikett enligt ►M4 artiklarna 8, 10, 10a, 10b, 10c och 11 ◄.

2. En medlemsstat kan inom sitt territorium införa eller behålla särskilda bestämmelser för ►M4 prekliniska studier ◄ och kliniska prövningar av andra homeopatika än sådana som avses i artikel 14.1 i enlighet med de principer och särdrag som utmärker homeopatin i denna medlemsstat.

I detta fall skall medlemsstaten underrätta kommissionen om vilka särskilda bestämmelser som gäller.

3. Bestämmelserna i avdelning IX skall tillämpas på homeopatika, med undantag av dem som avses i artikel 14.1.

▼M3

KAPITEL 2a

Särskilda bestämmelser avseende traditionella växtbaserade läkemedel

Artikel 16a

1. Ett förenklat registreringsförfarande (nedan kallat ”registrering som traditionellt använt läkemedel”) inrättas härmed för växtbaserade läkemedel som uppfyller samtliga nedan angivna kriterier:

a) De har endast indikationer som är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares överinseende av diagnos eller ordination eller övervakning av behandlingen.

b) Dessa läkemedel får endast tillföras i viss styrka och dosering.

c) De är preparat avsedda för peroralt intag, utvärtes bruk och/eller inhalation.

d) Den tidsperiod under vilken de i enlighet med artikel 16c.1 c har haft traditionell användning har förflutit.

e) Det finns tillräckliga uppgifter om läkemedlens traditionella användning; i synnerhet är det styrkt att medlen inte är skadliga när de används på angivet sätt, och deras farmakologiska verkningar eller

▼M3

effekt förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 1.30 skall förekomst i det växtbaserade läkemedlet av vitaminer eller mineraler vars säkerhet är väldokumenterad inte förhindra registrering av läkemedlet enligt punkt 1, under förutsättning att deras verkningar understöder de aktiva växtbaserade beståndsdelarnas vad avser de angivna indikationerna.

3. I de fall då behöriga myndigheter bedömer att ett traditionellt växtbaserat läkemedel uppfyller kriterierna för godkännande i enlighet med artikel 6 eller registrering enligt artikel 14 skall dock inte bestämmelserna i detta kapitel gälla.

Artikel 16b

1. Sökanden och registreringsinnehavaren skall vara etablerade i gemenskapen.

2. För registrering av läkemedlet som traditionellt använt läkemedel skall sökanden lämna in en ansökan till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

Artikel 16c

1. Ansökan skall omfatta följande:

a) Uppgifter och dokumentation

   i) som avses i artikel 8.3 a-h, 8.3 j och 8.3 k,

   ii) som rör resultaten av de farmaceutiska undersökningar som avses i artikel 8.3 andra strecksatsen,

   iii) i form av en produktresumé, dock utan de uppgifter som anges i artikel 11.4,

   iv) som, när det gäller kombinationer enligt artikel 1.30 eller artikel 16a.2, tillhandahåller den information som avses i artikel 16a.1 e om kombinationen som sådan; om de enskilda aktiva substanserna inte är tillräckligt kända, skall uppgifterna också avse de enskilda aktiva substanserna.

b) Uppgifter om eventuellt godkännande för försäljning eller om registrering i andra medlemsstater eller i tredje land, och uppgifter om eventuella beslut att avslå en ansökan om godkännande eller registrering som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen för alla sådana beslut.

c) Litteraturuppgifter eller expertutlåtanden som styrker att det aktuella läkemedlet eller en motsvarande produkt har haft medicinsk användning under en period av minst 30 år när ansökan lämnas in, varav minst 15 år inom gemenskapen. På begäran av den medlemsstat där ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel lämnats in skall kommittén för växtbaserade läkemedel lägga fram ett yttrande om tillförlitligheten hos bevisen för långvarig användning av produkten eller den motsvarande produkten. Medlemsstaten skall lägga fram relevant dokumentation som motivering till sin begäran.

d) En litteraturgenomgång av uppgifter om säkerhet och en expertrapport, samt - om den behöriga myndigheten efter ytterligare begäran kräver detta - sådana uppgifter som erfordras för att läkemedlets säkerhet skall kunna bedömas.

Bilaga I skall tillämpas analogt på de uppgifter och dokument som anges i led a.

2. En motsvarande produkt enligt vad som avses i punkt 1 c skall kännetecknas av att den oavsett vilka farmaceutiska hjälpämnen som

▼M3

använts har samma aktiva beståndsdelar, samma eller liknande syfte, motsvarande styrka och dosering och samma eller liknande administrationssätt som det läkemedel ansökan gäller.

3. Det krav på att styrka medicinsk användning under en period av 30 år som avses i punkt 1 c skall anses vara uppfyllt även om produkten sålts utan särskilt godkännande. Kravet anses likaså vara uppfyllt om antalet beståndsdelar i läkemedlet eller deras mängd minskat under den perioden.

4. Om produkten har använts inom gemenskapen i mindre än 15 år, men i övrigt uppfyller kraven för ett förenklat registreringsförfarande, skall den medlemsstat där ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel lämnats in hänskjuta produkten till kommittén för växtbaserade läkemedel. Medlemsstaten skall lägga fram relevant dokumentation som motivering till att produkten hänskjutits.

Kommittén skall överväga om övriga kriterier för ett förenklat registreringsförfarande enligt artikel 16a är till fullo uppfyllda. Om kommittén anser det vara möjligt, skall den utarbeta en gemenskapsmonografi över det växtbaserade läkemedlet enligt artikel 16h.3, som skall beaktas av medlemsstaten när det slutliga beslutet tas.

Artikel 16d

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 16h.1, skall kapitel 4, avsnitt III tillämpas analogt på registreringar som beviljats i enlighet med artikel 16a under förutsättning att

a) en gemenskapsmonografi över det växtbaserade läkemedlet har utarbetats i enlighet med artikel 16h.3, eller

b) det växtbaserade läkemedlet består av växtbaserade material eller beredningar eller kombinationer av dessa som finns upptagna i den förteckning som avses i artikel 16f.

2. För andra växtbaserade läkemedel enligt artikel 16a skall varje medlemsstat vid bedömning av en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel ta vederbörlig hänsyn till registreringar som beviljats i andra medlemsstater i enlighet med detta kapitel.

Artikel 16e

1. Registrering som traditionellt använt läkemedel skall avslås om ansökan inte uppfyller bestämmelserna i artiklarna 16a, 16b eller 16c eller om minst ett av följande förhållanden föreligger:

a) Den kvalitativa och/eller kvantitativa sammansättningen överensstämmer inte med vad som uppgetts.

b) Indikationerna är inte förenliga med de förutsättningar som anges i artikel 16a.

c) Produkten kan vara skadlig 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 styrkts på ett tillfredsställande sätt.

2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter skall underrätta sökanden, kommissionen och andra behöriga myndigheter som begär detta om alla beslut att avslå en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel och ange skälen för sitt beslut.

▼M3

Artikel 16f

1. En förteckning över växtbaserade material, beredningar och kombinationer av dessa skall upprättas i enlighet med förfarandet i artikel 121.2 med avseende på deras användning i traditionella växtbaserade läkemedel. Denna förteckning skall för varje växtbaserat material innehålla uppgifter om indikation, angiven styrka, dosering, administrationssätt och annan information som är nödvändig för en säker användning av det växtbaserade materialet som ett traditionellt läkemedel.

2. Om en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel avser ett växtbaserat material eller en beredning eller kombination därav som finns upptagen i den förteckning som avses i punkt 1 behöver de uppgifter som anges i artikel 16c.1 b-d inte lämnas. Vidare skall inte heller artikel 16e.1 c-d gälla.

3. Om ett växtbaserat material eller en beredning eller kombination därav utesluts från den förteckning som avses i punkt 1 skall de registreringar för växtbaserade läkemedel innehållande detta växtbaserade material som har beviljats på grundval av punkt 2 i denna artikel återkallas, om inte de uppgifter och den dokumentation som avses i artikel 16c.1 inlämnas inom tre månader.

Artikel 16g

1. Artikel 3.1 och 3.2, artiklarna 4.4 och 6.1, artikel 12, artikel 17.1, artiklarna 19, 20, 23, 24, 25, 40-52, 70-85, 101-108, artikel 111.1 och 111.3, artiklarna 112, 116-118, 122, 123 och 125 liksom artikel 126 andra stycket och artikel 127 i detta direktiv samt kommissionens direktiv 91/356/EEG ([1]) skall tillämpas analogt på registrering som traditionellt använt läkemedel vilken beviljas enligt detta kapitel.

2. Förutom vad som anges i artiklarna 54-65 skall all märkning och alla bipacksedlar innehålla uppgift om att

a) produkten är ett traditionellt växtbaserat läkemedel för användning vid en viss indikation eller vissa indikationer som uteslutande grundar sig på långvarig användning, och att

b) användaren skall rådgöra med läkare om symptomen kvarstår under användningen av läkemedlet eller om biverkningar som inte nämns på bipacksedeln uppträder.

En medlemsstat får kräva att även den ifrågavarande traditionens art skall anges i märkningen och på bipacksedeln.

3. Förutom vad som anges i artiklarna 86-99 skall all marknadsföring av läkemedel som är registrerade enligt detta kapitel innehålla följande uppgift: Traditionellt växtbaserat läkemedel för användning vid en viss indikation eller vissa indikationer som uteslutande grundar sig på långvarig användning.

Artikel 16h

1. Härmed inrättas en kommitté för växtbaserade läkemedel. Kommittén skall ingå i läkemedelsmyndigheten och skall ha följande behörighet:

a) När det gäller förenklat registreringsförfarande, att

— utföra de uppgifter som följer av artikel 16c.1 och 16c.4,

— utföra de uppgifter som följer av artikel 16d,

([1]) EGT L 193, vom 17.7.1991, s. 30.

▼M3

— utarbeta en förteckning över växtbaserade material, eller beredningar och kombinationer av dessa i enlighet med artikel 16f.1, samt

— upprätta gemenskapsmonografier över traditionella växtbaserade läkemedel i enlighet med punkt 3.

b) När det gäller godkännande av växtbaserade läkemedel, upprätta gemenskapsmonografier över växtbaserade läkemedel i enlighet med punkt 3.

c) När det gäller hänskjutanden till läkemedelsmyndigheten enligt kapitel 4 i avdelning III, i fråga om växtbaserade läkemedel enligt artikel 16a, utföra de uppgifter som anges i artikel 32.

d) Om andra läkemedel som innehåller växtdroger hänskjuts till läkemedelsmyndigheten enligt kapitel 4 i avdelning III, i förekommande fall lämna yttrande om det växtbaserade materialet.

Kommittén för växtbaserade läkemedel skall slutligen utföra alla andra uppgifter som den åläggs genom gemenskapslagstiftningen.

Läkemedelsmyndighetens verkställande direktör skall sörja för lämplig samordning med Kommittén för humanläkemedel enligt artikel 57.2 i förordning (EEG) nr 2309/93.

2. Varje medlemsstat skall utse en ledamot och en suppleant i Kommittén för växtbaserade läkemedel för en period på tre år, som kan förnyas.

Suppleanterna skall företräda ledamöterna och rösta för dem, när dessa är frånvarande. Ledamöterna och suppleanterna skall utses på grundval av sin roll i och erfarenhet av utvärdering av växtbaserade läkemedel och skall företräda de behöriga nationella myndigheterna.

Kommittén får adjungera högst fem ytterligare ledamöter, som skall väljas med hänsyn till deras särskilda vetenskapliga kompetens. De skall utses på tre år med möjlighet till förlängning, och skall inte ha några suppleanter.

När kommittén adjungerar sådana ledamöter, skall den fastställa deras särskilda kompletterande vetenskapliga kompetens. Adjungerade ledamöter skall väljas bland experter som nomineras av medlemsstaterna eller myndigheten.

Ledamöterna i kommittén kan låta sig biträdas av experter med kompetens inom speciella vetenskapliga eller tekniska områden.

3. Kommittén för växtbaserade läkemedel skall utarbeta gemenskapsmonografier över växtbaserade läkemedel med avseende på tillämpningen av artikel 10.1 a ii, liksom över traditionella växtbaserade läkemedel. Kommittén skall utföra ytterligare uppgifter som den åläggs genom bestämmelserna i detta kapitel och annan gemenskapslagstiftning.

När gemenskapsmonografier över växtbaserade läkemedel i den mening som avses i detta stycke har upprättats, skall de beaktas av medlemsstaterna vid behandling av ansökningar. Om ingen sådan gemenskapsmonografi ännu har upprättats, får hänvisningar till andra lämpliga monografier, publikationer eller uppgifter göras.

Vid upprättandet av nya sådana gemenskapsmonografier över växtbaserade läkemedel skall registreringsinnehavaren överväga om det finns behov av att ändra registreringshandlingarna i enlighet därmed. Registreringsinnehavaren skall anmäla alla sådana ändringar till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

Monografierna över växtbaserade läkemedel skall offentliggöras.

4. De allmänna bestämmelserna i förordning (EG) nr 2309/93 som rör Kommittén för humanläkemedel skall tillämpas analogt på Kommittén för växtbaserade läkemedel.

▼M3

Artikel 16i

Före den 30 april 2007 skall kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet rörande tillämpningen av bestämmelserna i detta kapitel.

I rapporten skall ingå en bedömning av huruvida det är möjligt att utvidga registrering som traditionellt använt läkemedel till att omfatta andra kategorier av läkemedel.

▼B

KAPITEL 3

Förfarande för godkännande för försäljning

▼M4

Artikel 17

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att förfarandet för beviljande av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel är avslutat inom högst 210 dagar efter det att en giltig ansökan inlämnats.

Ansökningar om godkännande för försäljning av samma läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämnas in i enlighet med artiklarna 27-39.

2. Om en medlemsstat finner att en ansökan om godkännande för försäljning av samma läkemedel redan granskas i en annan medlemsstat, skall den vägra att pröva ansökan och underrätta sökanden om att artiklarna 27-39 är tillämpliga.

Artikel 18

En medlemsstat som enligt artikel 8.3 1 underrättas om att en annan medlemsstat har godkänt ett läkemedel för vilket en ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in i den förstnämnda medlemsstaten skall avslå ansökan om denna inte har lämnats in i enlighet med artiklarna 27-39.

▼B

Artikel 19

Vid granskningen av ansökan enligt ►M4 artiklarna 8, 10, 10a, 10b och 10c ◄ gäller att den ansvariga myndigheten

1. skall se till att de uppgifter som lämnats som stöd för ansökan står i överensstämmelse med vad som föreskrivs i►M4 artiklarna 8, 10, 10a, 10b och 10c ◄ och granska i vad mån villkoren för att meddela godkännande för försäljning är uppfyllda,

2. får underkasta läkemedlet, dess utgångsmaterial och, om så befinnes nödvändigt, dess mellanprodukter eller andra beståndsdelar undersökning av ►M4 ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller eller ett annat laboratorium som en medlemsstat har anvisat för detta ändamål ◄, och säkerställa att de kontrollmetoder, som används av tillverkaren och som redovisats i anslutning till ansökan om försäljningstillstånd i enlighet med artikel 8.3 h är tillfredsställande,

3. får när så är lämpligt ålägga sökanden att komplettera den dokumentation som fogats till ansökan på de punkter som innefattas i ►M4 artikel 8.3 samt artiklarna 10, 10a, 10b och 10c ◄; när den ansvariga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de frister som angivits i artikel 17 börja löpa först när den begärda kompletteringen kommit in; likaså skall dessa frister förlängas med den tid

▼B

som sökanden kan behöva för att avge en muntlig eller skriftlig förklaring.

Artikel 20

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att

a) de ansvariga myndigheterna verifierar att tillverkare och importörer av läkemedel från tredje land är i stånd att genomföra tillverkningen i enlighet med artikel 8.3 d och/eller genomföra kontroll enligt de metoder som angivits i de uppgifter som skall åtfölja ansökan enligt artikel 8.3 h.

b) ►M4 Om det är befogat ◄ får de ansvariga myndigheterna medge tillverkare och importörer av läkemedel från tredje land att till tredje man överlåta vissa steg i tillverkningsproceduren och/eller vissa av de kontroller som åsyftas i a. I sådana fall skall de ansvariga myndigheterna hos de berörda parterna verkställa den föreskrivna verifieringen.

Artikel 21

1. När ett godkännande för försäljning har meddelats, skall de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat informera innehavaren av godkännandet att de godkänner sammanfattningen av produktens egenskaper.

2. De ansvariga myndigheterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information som lämnas i sammanfattningen överensstämmer med den som godkänts när godkännandet för försäljning meddelats eller senare.

▼M4

3. De behöriga myndigheterna skall utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med sammanfattningen av produktens egenskaper för varje läkemedel som de har godkänt.

4. De behöriga myndigheterna skall utarbeta ett utredningsprotokoll och kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de farmaceutiska undersökningarna och prekliniska studierna samt den kliniska prövningen av det aktuella läkemedlet. Utredningsprotokollet skall uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

De behöriga myndigheterna skall utan dröjsmål offentliggöra utredningsprotokollet och skälen för sitt yttrande efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats. Skälen skall anges separat för varje indikation som ansökan avser.

Artikel 22

I undantagsfall och efter samråd med sökanden får godkännandet beviljas under förutsättning att sökanden uppfyller vissa villkor, särskilt i fråga om läkemedlets säkerhet, rapportering till behöriga myndigheter av alla eventuella tillbud i samband med användningen och åtgärder som skall vidtas. Detta godkännande får beviljas endast på objektiva och verifierbara grunder och skall bygga på något av de skäl som anges i bilaga I. För att det ursprungliga godkännandet skall fortsätta att gälla måste villkoren omprövas årligen. Förteckningen över dessa villkor skall utan dröjsmål göras allmänt tillgänglig tillsammans med de tidsfrister och datum då villkoren skall vara uppfyllda.

▼B

Artikel 23

Efter det att godkännande för försäljning meddelats måste innehavaren av godkännandet, när det gäller de tillverknings- och kontrollmetoder som avses i artikel 8.3 d och 8.3 h, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och vidta de ändringar som kan krävas för att läkemedlet skall kunna framställas och kontrolleras med allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar måste godkännas av de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat.

▼M4

Innehavaren av godkännandet skall omedelbart till den behöriga myndigheten överlämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 8.3, 10, 10a, 10b och artikel 11 eller i artikel 32.5 eller bilaga I.

Särskilt skall innehavaren omedelbart underrätta den behöriga myndigheten om eventuella förbud eller begränsningar som utfärdats av de behöriga myndigheterna i något land där humanläkemedlet saluförs och om eventuella andra nya uppgifter som kan påverka nytta/riskförhållandet för humanläkemedlet i fråga.

För att nytta/riskförhållandet kontinuerligt skall kunna bedömas får den behöriga myndigheten när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att nytta/riskförhållandet fortfarande är gynnsamt.

Artikel 23a

Sedan godkännande för försäljning beviljats, skall innehavaren av godkännandet informera den behöriga myndigheten i den medlemsstat som beviljat godkännandet om datum för humanläkemedlets faktiska marknadsintroduktion i den medlemsstaten och därvid beakta de olika godkända varianterna av läkemedlet.

Innehavaren skall också meddela den behöriga myndigheten om försäljningen av läkemedlet i medlemsstaten upphör tillfälligt eller permanent. Ett sådant meddelande skall, utom i undantagsfall, göras minst två månader innan försäljningen av produkten upphör.

På begäran av den behöriga myndigheten, särskilt i samband med säkerhetsövervakningen, skall innehavaren av godkännandet för försäljning ge den behöriga myndigheten fullständiga upplysningar om försäljningsvolymen för läkemedlet, samt varje uppgift som denne har tillgång till beträffande förskrivningsvolymen.

▼M8

Artikel 23b

1. Kommissionen ska besluta om lämpliga förfaranden för granskning av ändringar av villkoren för godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med detta direktiv.

2. Kommissionen ska anta de förfaranden som avses i punkt 1 genom en tillämpningsförordning. Denna åtgärd, som avser att ändra icke väsentliga delar av detta direktiv genom att komplettera det, ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

3. Vid antagandet av de förfaranden som avses i punkt 1 ska kommissionen anstränga sig för att det ska vara möjligt att lämna in en enda ansökan för en eller flera identiska ändringar av villkoren för flera godkännanden för försäljning.

4. En medlemsstat får fortsätta att tillämpa nationella bestämmelser som gäller vid tillämpningsförordningens ikraftträdande i fråga om ändringar av godkännanden för försäljning som beviljats före den 1 januari 1998 för läkemedel som godkänts endast i den medlemsstaten. Om ett

▼M8

läkemedel som omfattas av nationella bestämmelser i enlighet med denna artikel vid en senare tidpunkt beviljas ett godkännande för försäljning i en annan medlemsstat ska tillämpningsförordningen gälla för det läkemedlet från detta datum.

5. Om en medlemsstat beslutar att fortsätta tillämpa nationella bestämmelser i enlighet med punkt 4 ska den meddela kommissionen detta. Om inget sådant meddelande har lämnats senast den 20 januari 2011 ska tillämpningsförordningen gälla.

▼M4

Artikel 24

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 4 och 5 skall ett godkännande för försäljning vara giltigt under fem år.

2. Godkännandet för försäljning kan förnyas efter fem år genom att den behöriga myndigheten i den medlemsstat som beviljat godkännandet gör en ny bedömning av nytta/riskförhållandet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall för detta ändamål till den behöriga myndigheten lämna en konsoliderad version av dokumentationen vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, med alla ändringar som införts efter det att godkännandet beviljats, minst sex månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla enligt punkt 1.

3. Efter sitt förnyande skall godkännandet för försäljning gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den behöriga myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2.

4. Varje godkännande som inte inom tre år leder till att läkemedlet faktiskt släpps ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet skall godkännandet upphöra att gälla.

5. Om ett godkänt läkemedel som tidigare släppts ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet under tre på varandra följande år inte längre faktiskt saluförs i den medlemsstaten, skall godkännandet upphöra att gälla för detta läkemedel.

6. I undantagsfall och med hänsyn till skyddet av folkhälsan får den behöriga myndigheten bevilja undantag från punkterna 4 och 5. Sådana undantag måste vara vederbörligen motiverade.

▼B

Artikel 25

Ett godkännande medför ingen ändring av tillverkarens civil- och straffrättsliga ansvar. Detta gäller i tillämpliga fall även i fråga om innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedlet.

▼M4

Artikel 26

1. Godkännande för försäljning skall inte beviljas, om det efter granskning av de uppgifter och handlingar som anges i artiklarna 8, 10, 10a, 10b och 10c framgår att

a) nytta/riskförhållandet inte anses vara gynnsamt, eller

b) läkemedlets terapeutiska effekt inte dokumenterats tillräckligt av sökanden, eller

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

2. Godkännandet skall inte heller beviljas om de uppgifter eller handlingar som bifogats till stöd för ansökan inte uppfyller kraven i artiklarna 8, 10, 10a, 10b och 10c.

▼M4

3. Sökanden eller innehavaren av ett godkännande för försäljning skall ansvara för att de handlingar och uppgifter som lämnats in är korrekta.

KAPITEL 4

Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande

Artikel 27

1. En samordningsgrupp skall inrättas för att granska alla frågor som rör godkännande för försäljning av ett läkemedel i fler än en medlemsstat i enlighet med förfarandena i detta kapitel. Myndigheten skall tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat.

2. Samordningsgruppen skall bestå av en företrädare för varje medlemsstat; denne företrädare skall utses för en förnybar period om tre år. Samordningsgruppens ledamöter får åtföljas av experter.

3. Samordningsgruppen skall själv fastställa sin arbetsordning, som skall träda i kraft efter tillstyrkan från kommissionen. Arbetsordningen skall offentliggöras.

Artikel 28

1. Den som ansöker om godkännande för försäljning av ett läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämna in en ansökan baserad på identisk ansökningsdokumentation i dessa medlemsstater. Dokumentationen skall innefatta de uppgifter och handlingar som anges i artikel 8 och artiklarna 10, 10a, 10b, 10c och 11. De bifogade handlingarna skall också innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ansökan.

Sökanden skall begära att en av medlemsstaterna fungerar som referensmedlemsstat och utarbetar ett utredningsprotokoll för läkemedlet i enlighet med punkterna 2 och 3.

2. Om läkemedlet redan är godkänt för försäljning när ansökan görs, skall de berörda medlemsstaterna erkänna det godkännande för försäljning som beviljats av referensmedlemsstaten. För detta ändamål skall innehavaren av godkännandet för försäljning begära att referensmedlemsstaten antingen utarbetar ett utredningsprotokoll för läkemedlet eller vid behov uppdaterar ett eventuellt befintligt utredningsprotokoll. Referensmedlemsstaten skall utarbeta eller uppdatera utredningsprotokollet inom 90 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan. Utredningsprotokollet skall, tillsammans med den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, sändas till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

3. Om läkemedlet inte är godkänt för försäljning när ansökan görs, skall sökanden begära att referensmedlemsstaten utarbetar ett förslag till utredningsrapport, ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och ett förslag till märkning och bipacksedel. Referensmedlemsstaten skall utarbeta dessa förslag till handlingar inom 120 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan och skall sända dem till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

4. Inom 90 dagar efter mottagandet av de handlingar som avses i punkterna 2 och 3 skall de berörda medlemsstaterna godkänna utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln och underrätta referensmedlemsstaten om detta. Referensmedlemsstaten skall konstatera att enighet föreligger, avsluta förfarandet och underrätta sökanden.

5. Varje medlemsstat där en ansökan har lämnats in i enlighet med punkt 1 skall inom 30 dagar efter det att enighet har konstaterats fatta

▼M4

ett beslut i enlighet med det godkända utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln.

Artikel 29

1. Om en medlemsstat på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk inte inom den tid som anges i artikel 28.4 kan godkänna utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, skall den utförligt motivera sitt ställningstagande för referensmedlemsstaten, andra berörda medlemsstater och sökanden. Innehållet i detta meddelande skall omedelbart översändas till samordningsgruppen.

2. Vad som utgör en potentiell allvarlig folkhälsorisk skall definieras i riktlinjer som skall antas av kommissionen.

3. I samordningsgruppen skall alla de medlemsstater som avses i punkt 1 göra sitt yttersta för att uppnå enighet om vilka åtgärder som skall vidtas. De skall bereda sökanden möjlighet att muntligen eller skriftligen redogöra för sin ståndpunkt. Om medlemsstaterna uppnår enighet inom 60 dagar efter det att meddelandet om oenighet har översänts skall referensmedlemsstaten konstatera att enighet föreligger, avsluta förfarandet och underrätta sökanden. Artikel 28.5 skall tillämpas.

4. Om medlemsstaterna inte har uppnått enighet inom de 60 dagar som avses i punkt 3 skall myndigheten utan dröjsmål underrättas, så att förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 kan tillämpas. En utförlig redovisning av de frågor där enighet inte har kunnat nås och motiven för de olika ståndpunkterna skall översändas till myndigheten. En kopia av denna redovisning skall översändas till sökanden.

5. Så snart sökanden har underrättats om att frågan har hänskjutits till myndigheten, skall han/hon utan dröjsmål förse myndigheten med en kopia av uppgifterna och handlingarna i artikel 28.1 första stycket.

6. I det fall som avses i punkt 4 får de medlemsstater som har godkänt referensmedlemsstatens utredningsprotokoll, förslag till sammanfattning av produktens egenskaper, märkning och bipacksedel på sökandens begäran bevilja godkännande för försäljning av läkemedlet utan att invänta resultatet av förfarandet i artikel 32. Godkännandet för försäljning skall under sådana omständigheter beviljas utan att det påverkar resultatet av förfarandet.

Artikel 30

1. Om fler än en ansökning har lämnats in enligt artikel 8 och artiklarna 10, 10a, 10b, 10c och 11 om godkännande av försäljning för ett visst läkemedel och olika beslut har fattats i medlemsstaterna om godkännande av läkemedlet, eller tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännandet, får en medlemsstat, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning hänskjuta frågan till Kommittén för humanläkemedel (nedan kallad ”kommittén”) för tillämpningen av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34.

2. För att främja harmonisering av godkännanden för läkemedel i gemenskapen skall medlemsstaterna varje år till samordningsgruppen översända en förteckning över läkemedel för vilka harmoniserade sammanfattningar av produktens egenskaper bör utarbetas.

Samordningsgruppen skall upprätta en förteckning med beaktande av medlemsstaternas förslag och översända den till kommissionen.

Kommissionen eller en medlemsstat får, i samförstånd med myndigheten, och med hänsyn till berörda parters ståndpunkter, hänskjuta frågan om dessa läkemedel till kommittén i enlighet med punkt 1.

▼M4

Artikel 31

1. Medlemsstaterna, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skall i särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 innan beslut fattas om en begäran om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande eller om varje annan ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig, i synnerhet för att beakta den information som inhämtats i enlighet med avdelning IX.

Den berörda medlemsstaten eller kommissionen skall klart definiera den fråga som hänskjuts till kommittén för behandling och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om detta.

Medlemsstaterna och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skall förse kommittén med all tillgänglig information som berör ärendet i fråga.

2. Om den hänskjutna frågan rör en grupp av läkemedel eller en terapeutisk klass, får myndigheten begränsa förfarandet till vissa särskilda delar av godkännandet.

I detta fall skall artikel 35 tillämpas på dessa läkemedel endast om de omfattas av de förfaranden för godkännande för försäljning som avses i detta kapitel.

Artikel 32

1. När det hänvisas till förfarandet i denna artikel skall kommittén behandla den fråga det gäller och avge ett motiverat yttrande inom 60 dagar från det att frågan hänsköts till den.

I frågor som hänskjuts till kommittén i enlighet med artiklarna 30 och 31 får kommittén dock förlänga denna tidsfrist med ytterligare högst 90 dagar, med beaktande av synpunkter från de berörda sökandena eller innehavarna av godkännanden för försäljning.

I brådskande fall får kommittén på förslag från sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

2. Kommittén skall 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 utser experter skall den definiera deras uppdrag och ange inom vilken tid uppdragen skall vara avslutade.

3. Innan kommittén avger sitt yttrande skall den bereda sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar inom en tidsfrist som kommittén skall fastställa.

Kommitténs yttrande skall åtföljas av ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och av förslag till märkning och bipacksedel.

Kommittén får vid behov anmoda varje annan person att lämna information i frågan till den.

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

4. Myndigheten skall utan dröjsmål underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om kommittén i sitt yttrande finner att

a) ansökan inte uppfyller kriterierna för godkännande för försäljning, eller att

▼M4

b) den sammanfattning av produktens egenskaper som sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit i enlighet med artikel 11 bör ändras, eller att

c) godkännandet bör beviljas på vissa villkor av hänsyn till förhållanden som den anser väsentliga för en säker och effektiv användning av läkemedlet, däribland även frågor som rör säkerhetsövervakning, eller att

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

Inom 15 dagar efter att ha mottagit yttrandet får sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skriftligen underrätta myndigheten om sin önskan att begära en förnyad prövning av yttrandet. I så fall skall han/hon utförligt redovisa skälen till sin begäran för myndigheten inom 60 dagar efter det att yttrandet mottagits.

Kommittén skall inom 60 dagar efter att ha mottagit skälen till begäran göra en förnyad prövning av sitt yttrande i enlighet med artikel 62.1 fjärde stycket i förordning (EG) nr 726/2004. Skälen till övervägandena skall bifogas det utredningsprotokoll som avses i punkt 5 i den här artikeln.

5. Inom 15 dagar efter det att kommitténs slutliga yttrande antagits, skall myndigheten överlämna det till medlemsstaterna, kommissionen och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en rapport om prövningen av läkemedlet och skälen till kommitténs slutsatser.

Om yttrandet tillstyrker att godkännande för försäljning beviljas eller upprätthålls för det aktuella läkemedlet, skall följande handlingar bifogas yttrandet:

a) Ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper enligt artikel 11.

b) Eventuella villkor som skall gälla för godkännandet enligt punkt 4 c.

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

d) Förslagen till märkning och bipacksedel.

▼B

Artikel 33

Kommissionen skall, inom ►M4 15 dagar ◄ efter det att den mottagit yttrandet, utarbeta ett förslag till beslut i fråga om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen.

Om förslaget till beslut tillstyrker att godkännande för försäljning meddelas, skall de dokument som avses i artikel ►M4 artikel 32.5 andra stycket ◄ bifogas.

Om förslaget till beslut i undantagsfall inte överensstämmer med myndighetens yttrande, skall kommissionen även bifoga en utförlig förklaring av skälen till denna skiljaktighet.

Det föreslagna beslutet skall överlämnas till medlemsstaterna och till ►M4 sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ◄.

▼M4

Artikel 34

1. Kommissionen skall fatta ett slutligt beslut i enlighet med förfarandet i artikel 121.3 och detta skall ske inom 15 dagar efter det att förfarandet har avslutats.

▼M4

2. Arbetsordningen för den ständiga kommitté som inrättas genom artikel 121.1 skall anpassas med beaktande av de uppgifter som kommittén åläggs genom detta kapitel.

Denna anpassning skall omfatta följande:

a) Den ständiga kommitténs yttrande skall lämnas skriftligt, utom i de fall som avses i artikel 33 tredje stycket.

b) Medlemsstaterna skall ha 22 dagar på sig att till kommissionen lämna skriftliga synpunkter på förslaget till beslut. Om beslutet är brådskande får dock ordföranden fastställa en kortare tidsfrist, med hänsyn till hur brådskande frågan är. Denna tidsfrist skall endast i undantagsfall vara kortare än fem dagar.

c) Varje medlemsstat skall skriftligt kunna begära att förslaget till beslut diskuteras i den ständiga kommittén vid ett plenarsammanträde.

Om kommissionen anser att en medlemsstats skriftliga synpunkter ger upphov till sådana nya viktiga frågor av vetenskaplig eller teknisk natur som inte behandlas i myndighetens yttrande, skall ordföranden avbryta förfarandet och hänskjuta förslaget till myndigheten för vidare behandling.

De bestämmelser som krävs för att genomföra denna punkt skall antas av kommissionen i enlighet med förfarandet i artikel 121.2.

3. Beslut enligt punkt 1 skall riktas till alla medlemsstater och skall meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning eller sökanden för kännedom. De berörda medlemsstaterna och referensmedlemsstaten skall med hänvisning till beslutet inom 30 dagar efter det att beslut har meddelats antingen bevilja eller återkalla godkännande för försäljning eller göra de ändringar som krävs för att följa beslutet. De skall underrätta kommissionen och myndigheten om detta.

▼B

Artikel 35

1. Då innehavaren av godkännandet för försäljning ansöker om ändring av ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt bestämmelserna i detta kapitel, skall ansökan ställas till samtliga medlemsstater som tidigare godkänt läkemedlet i fråga.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

2. Då kommissionens skiljedomsförfarande skall tillämpas, skall förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 i tillämpliga delar gälla ändringar i godkännanden för försäljning.

Artikel 36

1. Om en medlemsstat finner att det av hänsyn till skyddet av människors hälsa är nödvändigt att ändra ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt bestämmelserna i detta kapitel, eller att tillfälligt eller slutgiltigt återkalla det, skall denna medlemsstat utan dröjsmål hänskjuta ärendet till myndigheten för tillämpning av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34.

2. Utan att detta skall påverka bestämmelserna i artikel 31, får medlemsstaten i undantagsfall, då skyndsamma åtgärder är av avgörande betydelse för skyddet av människors hälsa tillfälligt förbjuda försäljning och användning av läkemedlet inom dess territorium i avvaktan på det

▼B

definitiva beslutet. Medlemsstaten skall senast följande vardag underrätta kommissionen och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

Artikel 37

Artiklarna 35 och 36 skall analogt gälla läkemedel som före den 1 januari 1995 godkänts av medlemsstaterna efter yttrande från kommittén enligt artikel 4 i direktiv 87/22/EEG.

Artikel 38

1. Myndigheten skall offentliggöra en årlig rapport om tillämpningen av de förfaranden som fastställs i detta kapitel och överlämna denna rapport för kännedom till Europaparlamentet och rådet.

▼M4

2. Kommissionen skall åtminstone vart tionde år offentliggöra en rapport om de erfarenheter som gjorts på grundval av förfarandena i detta kapitel och föreslå eventuella ändringar som kan behövas för att förbättra dessa förfaranden. Kommissionen skall lägga fram rapporten för Europaparlamentet och rådet.

Artikel 39

Artikel 29.4, 29.5 och 29.6 samt artiklarna 30-34 skall inte tillämpas på de homeopatika som avses i artikel 14.

Artiklarna 28-34 skall inte tillämpas på de homeopatika som avses i artikel 16.2.

▼B

AVDELNING IV

TILLVERKNING - IMPORT

Artikel 40

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att läkemedelstillverkning inom deras territorier sker endast med särskilt tillstånd. Sådant tillstånd till tillverkning skall krävas även i de fall läkemedlen är avsedda för export.

2. Det tillstånd som åsyftas i punkt 1 krävs oavsett om tillverkningen avser hela eller delar av läkemedlet, vissa steg i tillverkningsprocessen eller olika procedurer för uppdelning, förpackning eller emballering.

Sådant tillstånd skall dock inte krävas för beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller emballage när dessa procedurer utförs uteslutande i samband med utlämnande till enskilda genom farmaceuter på apotek eller av de som enligt gällande lagstiftning inom medlemsstaterna är behöriga att ombesörja detta.

3. Tillstånd enligt punkt 1 krävs också för import till en medlemsstat från tredje land. Denna avdelning och artikel 118 skall tillämpas på sådan import på samma sätt som de tillämpas på tillverkning.

▼M4

4. Medlemsstaterna skall sända en kopia av det tillstånd som avses i punkt 1 till myndigheten. Myndigheten skall föra in den informationen i den gemenskapsdatabas som avses i artikel 111.6.

▼B

Artikel 41

För tillstånd till tillverkning krävs minst följande:

a) Att sökanden specificerar de läkemedel och läkemedelsformer som skall tillverkas eller importeras samt platsen där tillverkningen och/eller kontrollen skall äga rum.

b) Att sökanden utöver ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen för tillverkning eller import av läkemedlen förfogar över teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de krav i fråga om tillverkning, kontroll och förvaring av läkemedlen som medlemsstaten ställt upp i enlighet med artikel 20.

c) Att sökanden bland sina anställda har minst en person med den kompetens som avses i artikel 48.

I sin ansökan måste sökanden lämna uppgifter som styrker att han uppfyller fordringarna enligt ovan.

Artikel 42

1. Den ansvariga myndigheten i medlemsstaten skall utfärda tillstånd till tillverkning först sedan den genom undersökningar utförda av dess företrädare försäkrat sig om riktigheten av de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 41.

2. I syfte att se till att de krav som åsyftas i artikel 41 uppfylls får som villkor för tillståndet krävas att sökanden åläggs vissa förpliktelser antingen när det utfärdas eller vid något senare tillfälle.

3. Tillståndet skall gälla endast för de lokaler som beskrivits i ansökan och endast för de läkemedel och läkemedelsformer som angivits i samma ansökan.

Artikel 43

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att besked om tillstånd till tillverkning lämnas senast inom 90 dagar räknat från den dag då ansökan kommit in till den ansvariga myndigheten.

Artikel 44

Om innehavaren av ett tillstånd till tillverkning skulle begära ändring i något av de förhållanden som avses i artikel 41.1 a och b, får handläggningstiden för denna begäran inte överskrida 30 dagar. Undantagsvis kan denna tid utsträckas till 90 dagar.

Artikel 45

Den behöriga myndigheten i medlemsstaten får kräva att sökanden lämnar kompletterande uppgifter enligt artikel 41 och vad beträffar den person med särskild kompetens som avses i artikel 48. I de fall den ansvariga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de i artiklarna 43 och 44 angivna fristerna börja löpa först när de kompletterande uppgifterna lämnats in.

Artikel 46

Den som beviljats tillstånd till tillverkning skall minst vara skyldig att

a) ha tillgång till personal med sådan kompetens som föreskrivits i medlemsstaten såväl i fråga om tillverkning som kontroll,

▼B

b) endast hantera de läkemedel för vilka tillstånd givits i enlighet med den lagstiftning som gäller i de berörda medlemsstaterna,

c) lämna besked i förväg till den ansvariga myndigheten om de ändringar som sökanden kan önska göra i fråga om någon eller några av de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 41; den ansvariga myndigheten skall alla händelser omedelbart underrättas ifall den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 oväntat skulle ersättas med någon annan,

d) medge att företrädare för den ansvariga myndigheten inom den berörda medlemsstaten när som helst bereds tillträde till sökandens lokaler,

e) möjliggöra för den person med särskild behörighet som avses i artikel 48 att fullgöra sina åligganden t.ex. genom att ställa alla nödvändiga hjälpmedel till hans förfogande,

▼M4

f) rätta sig efter principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel och därvid som utgångsmaterial endast använda aktiva substanser som tillverkats i enlighet med de detaljerade riktlinjerna för god tillverkningssed för utgångsmaterial.

▼M7

Denna punkt är också tillämplig på vissa hjälpämnen, vars förteckning och särskilda tillämpningsvillkor ska fastställas i ett direktiv som ska antas av kommissionen. Denna åtgärd som avser att ändra icke väsentliga delar i detta direktiv genom att komplettera det, ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

▼M4

Artikel 46a

1. I detta direktiv avses med tillverkning av aktiva substanser som används som utgångsmaterial dels fullständig tillverkning och deltillverkning eller import av en aktiv substans som används som utgångsmaterial (i enlighet med definitionen i del I, punkt 3.2.1.1 b i bilaga I), dels de olika åtgärder som utförs bl.a. av distributörer av utgångsmaterial i fråga om delning, förpackning eller presentation före införlivandet med ett läkemedel, inbegripet ompackning och ommärkning.

▼M7

2. Kommissionen ska ges befogenhet att anpassa punkt 1 för att ta hänsyn till vetenskapliga och tekniska framsteg. Denna åtgärd som avser att ändra icke väsentliga delar i detta direktiv ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

▼B

Artikel 47

▼M7

De principer och riktlinjer för god tillverkningssed för läkemedel som avses i artikel 46 f ska antas i form av ett direktiv. Denna åtgärd som avser att ändra icke väsentliga delar i detta direktiv genom att komplettera det, ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

▼B

Utförliga riktlinjer i överensstämmelse med dessa principer offentliggörs av kommissionen och revideras när så anses nödvändigt med hänsyn till utvecklingen inom vetenskap och teknik.

▼M4

Principer för god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial enligt artikel 46 f skall antas i form av detaljerade riktlinjer.

▼M4

Kommissionen skall också offentliggöra riktlinjer om form för och innehåll i det tillstånd som avses i artikel 40.1, om de rapporter som avses i artikel 111.3 och om form för och innehåll i det intyg om god tillverkningssed som avses i artikel 111.5.

▼B

Artikel 48

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att innehavaren av tillståndet till tillverkning stadigvarande och fortlöpande har tillgång till minst en person med den särskilda kompetens som föreskrivits i artikel 49, med uppgift att svara för de skyldigheter som specificeras i artikel 51.

2. Om innehavaren av tillståndet själv uppfyller de villkor som stipulerats i artikel 49 kan han personligen åta sig de uppgifter som annars den som avses i punkt 1 ovan skall fullgöra.

Artikel 49

1. Medlemsstaterna skall se till att den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 uppfyller►M4 ——————— ◄ de krav som anges i punkterna 2 och 3.

2. Personen med särskild kompetens skall inneha diplom, certifikat eller annat bevis på formella kvalifikationer som uppnåtts efter genomgången högskoleutbildning eller annan utbildning som i den berörda medlemsstaten betraktas såsom likvärdig. Utbildningen skall 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 och innefattar en period av minst sex månader på ett apotek som är öppet för allmänheten och bekräftats genom en examen på högskolenivå, kan minimilängden av universitetskursen reduceras till 31/2 år.

Om det i medlemsstaten parallellt existerar två högskoleutbildningar eller motsvarande vilka erkänns av staten såsom likvärdiga och den ena sträcker sig över fyra år och den andra över tre år, varvid treårskursen leder till diplom, certifikat eller annat formellt utbildningsbevis efter fullbordad högskoleutbildning eller motsvarande, skall den senare anses uppfylla villkoret om utbildningslängd enligt andra stycket, under förutsättning att de diplom, certifikat eller formella utbildningsbevis som utfärdas efter genomgång av respektive utbildning av staten i fråga betraktas såsom likvärdiga.

Utbildningen skall omfatta teoretiska och praktiska studier med inriktning på åtminstone följande ämnesområden:

— Tillämpad fysik

— Allmän och oorganisk kemi

— Organisk kemi

— Analytisk kemi

— Farmaceutisk kemi, inklusive analys av läkemedel

— Allmän och tillämpad biokemi (medicinsk)

— Fysiologi

— Mikrobiologi

— Farmakologi

— Farmaceutisk teknologi

▼B

— Toxikologi

— Farmakognosi, dvs. studiet av innehållsämnena och effekterna av verksamma, naturligt förekommande substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung.

Studierna av dessa ämnen skall avvägas så att den som genomgått utbildningen är kapabel att fullgöra de åligganden som specificerats i artikel 51.

Skulle något av de diplom, certifikat eller andra formella utbildningsbevis som nämns i första stycket inte motsvara vad som föreskrivits i denna punkt skall den ansvariga myndigheten i medlemsstaten se till att den som berörs kan styrka tillräckliga kunskaper inom de ämnesområden som här avses.

3. Personen med särskild kompetens skall ha minst två års praktisk erfarenhet från ett eller flera företag som är behöriga att tillverka läkemedel, inom den del av verksamheten som omfattar kvalitativ analys av läkemedel och kvantitativ analys av aktiva läkemedelssubstanser, samt kvalitetskontroll av läkemedel.

Längden av den praktiska erfarenheten får reduceras med ett år om högskoleutbildningen omfattat minst fem år och med ett och ett halvt år om den omfattat minst sex år.

Artikel 50

1. Den som i en medlemsstat fullgör de uppgifter som avses i artikel 48, men som inte uppfyllt kraven i bestämmelserna enligt artikel 49 när direktiv 75/319/EEG träder i kraft, skall ha rätt att ►M4 inom gemenskapen ◄ fortsätta med samma verksamhet.

2. Den som innehar diplom, certifikat eller något annat formellt utbildningsbevis, som utfärdats efter genomgång av en högskoleutbildning - eller en utbildning som av ifrågavarande medlemsstat anses likvärdig - inom en vetenskaplig disciplin som gör honom kvalificerad att fullgöra de uppgifter som enligt landets lag en person som avses i artikel 48 är skyldig att göra får, om han påbörjat sin utbildning före den 21 maj 1975, anses kvalificerad att inom medlemsstaten fullgöra de skyldigheter som tillkommer den som avses i artikel 48, förutsatt att han före den 21 maj 1985 kan hänvisa till minst två års erfarenhet inom ett eller flera av de verksamhetsområden som kräver tillstånd till tillverkning. Härmed avses tillverkningskontroll och/eller kvalitativ eller kvantitativ analys av aktiva substanser samt erforderlig undersökning och kontroll för att säkerställa kvalitén av läkemedel enligt uppställda kvalitetsnormer, under direkt ledning av en person med särskild kompetens enligt artikel 48.

Om personen ifråga förvärvat praktisk erfarenhet av det slag som åsyftas ovan före den 21 maj 1965, krävs ytterligare ett års praktik i enlighet med de villkor som uppställts i föregående stycke. Denna praktik skall fullgöras omedelbart innan vederbörande anlitas för de uppgifter som anges i denna artikel.

Artikel 51

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder säkerställa att den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 utan hänsyn till sin relation till innehavaren av tillståndet till tillverkning, vad gäller de procedurer som åsyftas i artikel 52, bär ansvaret för

a) att varje tillverkningssats av läkemedel som framställts inom de berörda medlemsstaterna har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med i medlemsstaten gällande lagstiftning och i överensstämmelse med villkoren för godkännandet för försäljning,

▼M4

b) att varje tillverkningssats av läkemedel som kommer från tredje land, oavsett om tillverkningen har skett i gemenskapen, har undergått en fullständig kvalitativ analys i en medlemsstat, en kvantitativ analys av åtminstone alla de aktiva substanserna och alla andra undersökningar eller kontroller som krävs för att garantera läkemedlens kvalitet i enlighet med de krav som legat till grund för godkännandet för försäljning.

▼B

De tillverkningssatser som genomgått sådan kontroll i en medlemsstat skall undantas från nämnda kontroller om de vid införseln till en annan medlemsstat åtföljs av ett analysbesked som undertecknats av en person med särskild kompetens.

2. I fråga om läkemedel som importeras från ett tredje land, med vilket gemenskapen har träffat lämpliga föranstaltningar för att säkerställa att läkemedelstillverkaren tillämpar normer för god tillverkningssed som minst är likvärdiga med dem som fastställts av gemenskapen samt att de kontroller, som avses i punkt 1 första stycket b, har utförts i exportlandet, får personen med särskild kompetens befrias från sitt ansvar att utföra dessa kontroller.

3. I samtliga fall, och särskilt ifråga om läkemedel som omfattas av godkännande för försäljning, gäller att den som besitter särskild kompetens måste intyga i en journal eller någon annan likvärdig handling som upprättats för detta ändamål, att varje produktionssats uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Journalen eller den därmed likvärdiga handlingen skall hållas aktuell och disponibel för kontrollmyndighetens företrädare under den tid som fastställts i medlemsstatens bestämmelser och i varje fall under minst fem år.

Artikel 52

Medlemsstaterna skall säkerställa att de skyldigheter uppfylls som tillkommer den som har särskild kompetens enligt artikel 48. Detta kan ske antingen genom lämpliga myndighetsåtgärder eller genom att ställa upp yrkesetiska regler för befattningen.

Medlemsstaterna får, om den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 brister i fullgörandet av sina åligganden, besluta om tillfällig avstängning efter att ha inlett administrativt eller disciplinärt förfarande mot densamme.

Artikel 53

Bestämmelserna i denna avdelning skall därutöver tillämpas på homeopatika.

AVDELNING V

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Artikel 54

Följande uppgifter skall finnas på den yttre läkemedelsförpackningen eller, där sådan saknas, på läkemedelsbehållaren:

▼M4

a) Läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform, och, om lämpligt, ett angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. Om läkemedlet innehåller upp till tre aktiva substanser skall det internationella generiska namnet (INN) anges, eller, om en sådan inte finns, den vanligtvis använda benämningen.

▼B

b) En deklaration av de aktiva beståndsdelarna med angivande av såväl art som mängd per dosenhet eller, beroende på läkemedelsformen, per 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 sådana hjälpämnen som har känd verkan och som har tagits med i de ►M4 detaljerade anvisningar ◄ som offentliggörs enligt artikel 65. Om produkten skall injiceras eller är avsedd för utvärtes bruk eller som ögonpreparat skall alla hjälpämnen anges.

▼M4

e) Administreringssätt och, om så är nödvändigt, administreringsväg. En tom yta skall lämnas där den föreskrivna doseringen kan anges.

f) En särskild varning att läkemedlet måste förvaras utom räckhåll och synhåll för barn.

▼B

g) En särskild varningstext, om en sådan krävs för läkemedlet i fråga.

h) Utgångsdatum i klartext (månad/år).

i) Särskilda förvaringsanvisningar, om så erfordras.

▼M4

j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel, om så erfordras, samt en hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem.

k) Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall namnet på den företrädare för innehavaren som denne har utsett.

▼B

l) Numret på godkännandet för försäljning.

m) Tillverkarens nummer på tillverkningssatsen.

▼M4

n) För receptfria läkemedel, bruksanvisning för läkemedlet.

▼B

Artikel 55

1. De uppgifter som anges ►M4 i artikel 54 ◄ skall förekomma på läkemedelsbehållare, med undantag av sådana läkemedelsbehållare som avses i punkterna 2 och 3.

2. Följande uppgifter skall minst förekomma på läkemedelsbehållare i form av tryckförpackningar som är placerade i yttre förpackningar som motsvarar kraven i artiklarna 54 och 62:

▼M4

— Läkemedlets namn enligt artikel 54 a.

▼B

— Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning.

— Utgångsdatum.

— Satsnummer.

3. Följande information skall minst förekomma på läkemedelsbehållare som är alltför små för att rymma alla de uppgifter som anges i artiklarna 54 och 62:

▼M4

— Läkemedlets namn enligt artikel 54 a och vid behov administreringsväg.

▼B

— Administreringssätt.

— Utgångsdatum.

— Satsnummer.

— Mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller per enhet.

Artikel 56

De uppgifter som avses i artiklarna 54, 55 och 62 skall vara lätt läsbara, lättförståeliga och outplånliga.

▼M4

Artikel 56a

Läkemedlets namn enligt artikel 54 a skall också anges i blindskrift på förpackningen. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall ansvara för att bipacksedeln på begäran av patientorganisationer görs tillgänglig i format som är anpassat för blinda och synskadade.

▼B

Artikel 57

Utan hinder av artikel 60 får medlemsstaterna kräva användning av vissa former av märkning så att följande uppgifter kan framgå:

— Läkemedlets pris.

— Villkoren för kostnadsersättning genom det sociala trygghetssystemet.

— De rättsliga villkoren för att tillhandahålla läkemedlet till patienten, enligt avdelning VI.

— Uppgifter för identifiering av läkemedlet samt om dess äkthet.

▼M4

För de läkemedel som godkänts för försäljning i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 skall medlemsstaterna vid tillämpningen av denna artikel följa de detaljerade anvisningar som avses i artikel 65 i detta direktiv.

▼B

Artikel 58

En bipacksedel skall ingå i läkemedelsförpackningen, såvida inte all information som krävs enligt artiklarna 59 och 62 meddelas direkt på den yttre förpackningen eller på läkemedelsbehållaren.

▼M4

Artikel 59

1. Bipacksedeln skall utformas i överensstämmelse med sammanfattningen av produktens egenskaper. Följande upplysningar skall lämnas i den ordning som anges nedan:

a) För identifiering av läkemedlet:

i) Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsformen, i förekommande fall med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. Den gängse benämningen skall anges om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och om dess namn är ett fantasinamn.

ii) Farmakoterapeutisk grupp eller verkningssätt uttryckt på ett för patienten lättbegripligt sätt.

▼M4

b) Terapeutiska indikationer.

c) En förteckning med den information som behövs innan läkemedlet intas, nämligen

i) kontraindikationer,

ii) relevanta försiktighetsåtgärder vid användningen,

iii) interaktioner med andra läkemedel och andra typer av interaktion (t.ex. med alkohol, tobak och livsmedel) som kan påverka läkemedlets effekt,

iv) särskilda varningar.

d) De sedvanliga instruktioner som behövs för en korrekt användning, särskilt

i) dosering,

ii) administreringssätt och vid behov administreringsväg,

iii) hur ofta läkemedlet skall administreras, vid behov med angivande av lämplig tid när läkemedlet kan eller måste administreras,

samt, när så är lämpligt beroende på läkemedlets art,

iv) behandlingstidens längd, om denna bör begränsas,

v) vilka åtgärder som skall vidtas i händelse av överdosering (t.ex. symptom, akuta åtgärder),

vi) vad som bör göras när en eller flera doser inte har intagits,

vii) om så är nödvändigt, uppgift om risken för abstinensbesvär vid utsättning,

viii) en särskild rekommendation att vid behov rådfråga läkare eller farmaceut för att få närmare information om hur produkten skall användas.

e) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om så krävs, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall. Patienten skall uttryckligen uppmanas att underrätta sin läkare eller farmaceut om alla biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.

f) En hänvisning till det utgångsdatum som anges på etiketten, samt

i) en varning mot att använda läkemedlet efter detta datum,

ii) om det är relevant, särskilda förvaringsanvisningar,

iii) om så krävs, en varning för vissa synliga tecken på försämring av läkemedlets kvalitet,

iv) en fullständig deklaration avseende de aktiva substansernas och hjälpämnenas art, samt de aktiva substansernas mängd, med användning av gängse benämning för varje läkemedelsform som läkemedlet förekommer i,

v) läkemedelsform och mängd per viktenhet, volymenhet eller antal doser av läkemedlet för varje form som läkemedlet förekommer i,

vi) namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall namn på dennes utsedda företrädare i medlemsstaterna,

vii) tillverkarens namn och adress.

g) Om läkemedlet har godkänts i enlighet med artiklarna 28-39 under olika namn i de berörda medlemsstaterna, en förteckning som anger det godkända namnet i var och en av medlemsstaterna.

▼M4

h) Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.

2. Den förteckning som avses i punkt 1 c skall

a) ta hänsyn till vissa användarkategorier (t.ex. barn, gravida kvinnor eller ammande mödrar, äldre människor, patienter med särskilda sjukdomstillstånd),

b) om så är lämpligt, nämna möjlig inverkan på förmågan att köra fordon eller använda maskiner,

c) ange de hjälpämnen som det är viktigt att känna till för en säker och effektiv användning av läkemedlet och som upptas i de detaljerade anvisningar som offentliggjorts enligt artikel 65.

3. Bipacksedeln skall avspegla resultaten av samråd med patienter i aktuella målgrupper för att garantera att den är begriplig, tydlig och lättanvänd.

▼B

Artikel 60

Medlemsstaterna får inte förbjuda eller hindra försäljning av läkemedel inom sina territorier av skäl som har samband med märkningen eller bipacksedelns utformning om dessa följer bestämmelserna i denna avdelning.

Artikel 61

▼M4

1. Vid ansökan om godkännande för försäljning skall en eller flera modeller av den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren lämnas till de behöriga myndigheterna tillsammans med ett förslag till bipacksedel. Resultaten av de utvärderingar som gjorts i samarbete med patienter i aktuella målgrupper skall också lämnas till den behöriga myndigheten.

▼B

2. Den behöriga myndigheten får inte invända mot saluföring av ett läkemedel om märkningen eller bipacksedeln följer bestämmelserna i denna avdelning och om de motsvarar uppgifterna i sammanfattningen av produktegenskaper.

3. Alla föreslagna förändringar av märkningen eller bipacksedeln i ett avseende som täcks av denna avdelning och som inte sammanhänger med sammanfattningen av produktegenskaper skall tillställas de myndigheter som är behöriga att utfärda godkännande för försäljning. Om de behöriga myndigheterna inte har motsatt sig den föreslagna förändringen inom 90 dagar efter det att ansökan överlämnades får den sökande genomföra förändringen.

4. Det faktum att de behöriga myndigheterna inte har avslagit en begäran om godkännande för försäljning av sådana skäl som avses i punkt 2 eller inte har motsatt sig en förändring av märkningen eller bipacksedeln enligt punkt 3 påverkar inte det allmänna rättsliga ansvar som faller på tillverkaren ►M4 och ◄ innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 62

Den yttre förpackningen eller bipacksedeln får innehålla symboler eller bildframställningar som är avsedda att förtydliga viss information som avses i artikel 54 och artikel 59.1 och annan information som är förenlig med sammanfattningen av produktens egenskaper och ►M4 som är till nytta för patienten ◄, dock under förutsättning att den inte har reklamkaraktär.

▼B

Artikel 63

1. De uppgifter som anges i artiklarna 54, 59 och 62 avseende märkning skall anges på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet säljs.

Bestämmelsen i första stycket hindrar inte att dessa uppgifter lämnas på flera språk, förutsatt att den information som lämnas är densamma på samtliga använda språk.

▼M4

För vissa särläkemedel får dock, efter en motiverad ansökan, de uppgifter som anges i artikel 54 lämnas på endast ett av gemenskapens officiella språk.

2. Bipacksedelns text måste vara klart och lättförståeligt skriven och utformad så att användaren kan handla på rätt sätt, vid behov med hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal. Bipacksedelns text måste vara utformad klart och tydligt på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet har släppts ut på marknaden.

Bestämmelsen i första stycket skall inte hindra att bipacksedeln kan tryckas på flera språk, förutsatt att samma information ges på alla dessa språk.

3. De behöriga myndigheterna får undanta enskilda läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln skall innehålla vissa uppgifter samt att bipacksedeln skall vara på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet har släppts ut på marknaden, om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten.

▼B

Artikel 64

Om bestämmelserna i denna avdelning inte följs och en anmaning riktad till den som berörs har visat sig verkningslös, får de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna tillfälligt upphäva godkännandet för försäljning till dess att märkningen och bipacksedeln för det berörda läkemedlet har bragts i överensstämmelse med föreskrifterna i denna avdelning.

▼M4

Artikel 65

Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna och berörda parter utarbeta och offentliggöra detaljerade anvisningar, särskilt i fråga om

a) utformningen av särskilda varningstexter för vissa läkemedelsgrupper,

b) det särskilda informationsbehovet vid icke receptbelagda läkemedel,

c) läsbarheten hos uppgifterna i märkningen och på bipacksedeln,

d) metoder för identifiering och äkthetsprövning av läkemedel,

e) förteckningen över hjälpämnen som måste omnämnas i märkningen av läkemedel, med anvisningar om hur hjälpämnena skall anges,

f) harmoniserade bestämmelser för tillämpningen av artikel 57.

▼B

Artikel 66

1. Den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren som innehåller radionuklider skall märkas i enlighet med föreskrifterna för säker transport av radioaktiva material som fastställts av det internationella atomenergiorganet. Vidare skall märkningen uppfylla bestämmelserna i punkterna 2 och 3.

▼B

2. Märkningen på skyddsavskärmningen skall innefatta de uppgifter som nämns i artikel 54. Dessutom skall märkningen på skyddsavskärmningen innehålla en fullständig förklaring av de kodbeteckningar som används på ampullen och skall, om så är nödvändigt, med angivande av tid och datum utvisa mängden radioaktivitet per dos eller per ampull och antalet kapslar, eller, för vätskor, antalet milliliter i behållaren.

3. Märkningen av ampullen skall innehålla följande uppgifter:

— läkemedlets namn och kodbeteckning, innefattande namnet på eller den kemiska symbolen för radionukliden.

— Satsidentifiering och utgångsdatum.

— Den internationella symbolen för radioaktivitet.

▼M4

— Tillverkarens namn och adress.

▼B

— Mängden radioaktivitet i enlighet med punkt 2.

Artikel 67

Den behöriga myndigheten skall kontrollera att ett detaljerat informationsblad ingår i förpackningar som innehåller radiofarmaka, radionuklidgeneratorer, radionuklidkits eller radionuklidprekursorer. Texten på detta skall utarbetas i enlighet med bestämmelserna i artikel 59. Dessutom skall på bipacksedeln anges vilka eventuella försiktighetsmått som skall iakttas av användaren och patienten när läkemedlet färdigställs och administreras samt vilka särskilda försiktighetsmått som gäller vid bortskaffandet av behållaren och dess oförbrukade innehåll.

Artikel 68

Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i artikel 69, skall homeopatika förses med etikett i enlighet med bestämmelserna i denna avdelning och kunna kännas igen genom ett tydligt och lättläst omnämnande av deras homeopatiska natur.

Artikel 69

1. Förutom att ordet ”homeopatikum” skall anges tydligt skall märkningen, och i förekommande fall bipacksedeln, för sådana medel som avses i artikel 14.1 innehålla följande uppgifter och ingen information därutöver:

▼M4

— Det vetenskapliga namnet på stamprodukten (eller stamprodukterna) åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används i enlighet med artikel 1.5. Om ett homeopatikum består av två eller flera stamprodukter får stamprodukternas vetenskapliga namn i märkningen kompletteras med ett fantasinamn.

▼B

— Namn på och adress till innehavaren av inregistreringen samt, i tillämpliga fall, tillverkaren.

— Administrationssätt och, om så är nödvändigt, administrationsväg.

— Utgångsdatum i klartext (månad, år).

— Beredningsform.

— Försäljningsförpackningens innehåll.

— Eventuella särskilda lagringsföreskrifter.

— Om så är nödvändigt, en särskild varningstext.

▼B

— Tillverkarens satsnummer.

— Registreringsnummer.

— Texten ”homeopatikum utan erkända terapeutiska indikationer”.

▼M4

— En varningstext som uppmanar användaren att rådfråga läkare om symptomen kvarstår.

▼B

2. Utan hinder av punkt 1 kan medlemsstaterna kräva att vissa slag av märkning används som visar:

— Medlets pris.

— Villkoren för rabattering genom socialförsäkringsorgan.

AVDELNING VI

LÄKEMEDELSKLASSIFICERING

Artikel 70

1. När ett godkännande för försäljning utfärdas skall den behöriga myndigheten ange om läkemedlet skall klassificeras som

— receptbelagt läkemedel, eller

— receptfritt läkemedel.

De kriterier som fastställs i artikel 71.1 skall tillämpas vid denna klassificering.

2. De behöriga myndigheterna får fastställa underavdelningar för receptbelagda läkemedel. I detta fall skall de utgå från följande klassificering:

▼M4

a) Läkemedel som lämnas ut på recept som får, respektive inte får, itereras.

▼B

b) Läkemedel som endast lämnas ut på speciellt läkarrecept.

▼M4

c) Läkemedel för vilka rätten att föreskriva är begränsad och vars användning är avsedd för vissa specialområden.

▼B

Artikel 71

1. Läkemedel skall vara receptbelagda om de

— kan utgöra en direkt eller indirekt fara, även då de används på ett korrekt sätt, om patienten inte står under tillsyn av läkare, eller

— ofta och i betydande omfattning används på ett felaktigt sätt och därigenom kan medföra direkt eller indirekt fara för människors hälsa, eller

— innehåller substanser, eller beredningar av substanser, vilkas verkan och/eller biverkningar behöver undersökas ytterligare, eller

— normalt föreskrivs av läkare för att administreras parenteralt.

2. Om medlemsstaterna beslutar att införa en underavdelning för läkemedel som endast lämnas ut på speciellt läkarrecept, skall de beakta följande faktorer:

▼B

— Läkemedlet innehåller en normalt otillåten mängd av en substans som klassificerats som narkotisk eller psykotrop enligt definitionerna i gällande internationella konventioner, som t.ex. Förenta nationernas konventioner av år 1961 och 1971.

— Läkemedlet kan, vid felaktig användning, medföra en betydande risk för läkemedelsmissbruk, beroende eller ej avsedd användning i kriminellt syfte.

— Läkemedlet innehåller en substans som av försiktighetsskäl bör räknas till den grupp som avses i andra strecksatsen eftersom den är ny eller på grund av dess särskilda egenskaper.

3. Om medlemsstaterna beslutar att införa en underavdelning för läkemedel som endast i begränsad utsträckning lämnas ut mot recept, skall de beakta följande faktorer:

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

— 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.

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

4. En behörig myndighet kan avstå från att tillämpa punkterna 1, 2 och 3 med beaktande av

a) maximal enhetsdos, maximal daglig dos, styrka, läkemedelsform, vissa förpackningstyper, och/eller

b) andra förhållanden vid användningen som myndigheten har angivit.

5. Om en behörig myndighet inte klassificerar läkemedel i de underavdelningar som avses i artikel 70.2 skall den inte desto mindre beakta de kriterier som anges i punkterna 2 och 3 i den här artikeln då den fastställer om ett läkemedel skall vara receptbelagt.

Artikel 72

Med receptfria läkemedel skall avses sådana läkemedel som inte motsvarar de kriterier som anges i artikel 71.

Artikel 73

De behöriga myndigheterna skall upprätta en förteckning över receptbelagda läkemedel inom sina respektive territorier, när så är nödvändigt med angivande av förskrivningskategori. De skall årligen aktualisera förteckningen.

▼M4

Artikel 74

Om nya fakta kommer till de behöriga myndigheternas kännedom skall dessa pröva och vid behov ändra klassificeringen av ett läkemedel med tillämpning av de kriterier som anges i artikel 71.

Artikel 74a

Om en ändrad läkemedelsklassificering har godkänts på grundval av viktiga prekliniska studier eller kliniska prövningar skall den behöriga myndigheten under ett år efter det att den ursprungliga ändringen god-

▼M4

kändes inte ta hänsyn till resultaten av dessa undersökningar och prövningar vid handläggningen av en ansökan från en annan sökande eller innehavare av ett godkännande för försäljning om ändrad läkemedelsklassificering av samma ämne.

▼B

Artikel 75

Medlemsstaterna skall varje år till kommissionen och till övriga medlemsstater meddela vilka ändringar som gjorts i den förteckning som avses i artikel 73.

AVDELNING VII

PARTIHANDEL MED LÄKEMEDEL

Artikel 76

►M4 1. ◄ Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 6 skall medlemsstaterna vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att endast läkemedel för vilka godkännande för försäljning utfärdats i enlighet med gemenskapens lagstiftning distribueras inom deras territorium.

▼M4

2. För verksamheter som avser partihandel och lagring skall läkemedlet omfattas av ett godkännande för försäljning som meddelats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller av de behöriga myndigheterna i en medlemsstat i enlighet med detta direktiv.

3. En distributör som inte är innehavare av godkännandet för försäljning och som importerar ett läkemedel från en annan medlemsstat skall underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning och den behöriga myndigheten i den medlemsstat dit läkemedlet skall importeras om sin avsikt att importera det. För läkemedel som inte omfattas av ett godkännande i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 skall underrättelsen till den behöriga myndigheten inte påverka tilläggsförfaranden som föreskrivs i den medlemsstatens lagstiftning.

▼B

Artikel 77

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att partihandeln med läkemedel endast handhas av personer som har tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel med uppgift om inom vilket område tillståndet är giltigt.

2. Om personer som har tillstånd eller är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten enligt nationell lagstiftning även kan bedriva partihandel skall de omfattas av det tillståndskrav som avses i punkt 1.

3. Innehav av tillstånd till tillverkning skall medföra tillstånd att bedriva partihandel med sådana läkemedel som omfattas av tillståndet. Innehav av tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel medför däremot inte befrielse från skyldigheten att inneha tillverkningstillstånd och att underkasta sig de villkor som fastställts för sådan verksamhet, även om tillverknings- eller importverksamheten är sekundär.

4. På begäran av kommissionen eller av en medlemsstat skall medlemsstaterna lämna alla behövliga upplysningar om de individuella tillstånd som de har beviljat enligt punkt 1.

5. Den medlemsstat som utfärdat tillståndet skall svara för kontrollen av de personer som erhållit tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel och inspektionen av deras lokaler.

▼B

6. Den medlemsstat som utfärdat det tillstånd som avses i punkt 1 skall tillfälligt dra in eller återkalla detta tillstånd om villkoren för tillståndet inte längre uppfylls. Den skall omedelbart underrätta de övriga medlemsstaterna och kommissionen om detta.

7. Om en medlemsstat anser att villkoren för tillstånd inte uppfylls, eller inte längre uppfylls, av en person som innehar ett tillstånd som utfärdats av en annan medlemsstat i enlighet med villkoren i punkt 1, skall den omedelbart underrätta kommissionen och den andra berörda medlemsstaten. Den senare skall vidta nödvändiga åtgärder och underrätta kommissionen och den första medlemsstaten om de beslut som fattats och motiveringen för dessa.

Artikel 78

Medlemsstaterna skall se till att handläggningstiden för att pröva ansökan om tillstånd att bedriva partihandel inte överstiger 90 dagar räknat från den dag då medlemsstatens behöriga myndighet tar emot ansökan.

Den behöriga myndigheten kan, om så är nödvändigt, kräva att sökanden skall lämna alla nödvändiga upplysningar om förutsättningarna för tillståndet. Om myndigheten väljer detta förfarande skall den tid som anges i första stycket räknas först från och med den dag då de begärda ytterligare uppgifterna har meddelats.

Artikel 79

För att få tillstånd att bedriva partihandel skall sökandena uppfylla följande minimikrav:

a) De måste förfoga över lokaler samt installationer och utrustning som är lämpliga och tillräckliga för att säkerställa goda betingelser för att förvara och distribuera läkemedlen.

b) De måste ha personal, i synnerhet en kvalificerad ansvarig person, som uppfyller de villkor som fastställts i den berörda medlemsstatens lagstiftning.

c) De måste förbinda sig att iaktta de skyldigheter som åläggs dem enligt villkoren i artikel 80.

Artikel 80

De som innehar tillstånd att bedriva partihandel skall uppfylla följande minimikrav:

a) Att hålla de lokaler och installationer samt den utrustning, som avses i artikel 79 a, tillgängliga när som helst för dem som ansvarar för inspektionen av dessa.

b) Att som leverantörer av läkemedel endast anlita personer som själva innehar tillstånd att bedriva partihandel eller som är undantagna från kravet att inneha detta tillstånd enligt villkoren i artikel 77.3.

c) Att leverera läkemedel endast till personer som själva innehar tillstånd att bedriva partihandel eller som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten inom den berörda medlemsstaten.

d) Att ha en beredskapsplan som säkerställer ett effektivt genomförande av varje indragning från marknaden som beordrats av de behöriga myndigheterna eller sker i samverkan med tillverkaren av det berörda läkemedlet eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

e) Att bokföra, med hjälp av inköps- och försäljningsfakturor, datamedium eller annan metod, varje transaktion rörande mottagna eller avsända läkemedel så att minst följande uppgifter finns registrerade:

▼B

— Datum.

▼M4

— Läkemedlets namn.

▼B

— Levererad eller mottagen mängd.

— Namn och adress på leverantör eller mottagare, efter vad som är tillämpligt.

f) Att hålla de register som avses i e tillgängliga för de behöriga myndigheterna för inspektion under en period av fem år.

g) Att följa de principer och riktlinjer för god distributionssed i fråga om läkemedel som anges i artikel 84.

▼M4

Artikel 81

I fråga om leverans av läkemedel till apotekare och personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten skall medlemsstaterna inte ålägga innehavaren av ett tillstånd att bedriva partihandel som har utfärdats av en annan medlemsstat, några skyldigheter, särskilt allmännyttiga skyldigheter, som är strängare än de skyldigheter som åläggs dem som medlemsstaterna själva har gett tillstånd att bedriva motsvarande verksamhet.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel och distributörerna av detta läkemedel som faktiskt släpps ut på marknaden i en medlemsstat skall, inom gränserna för sina ansvarsområden, ombesörja tillräckliga och fortlöpande leveranser av läkemedlet till apotek och personer som är behöriga att lämna ut läkemedel så att patienterna i den berörda medlemsstaten får sina behov tillgodosedda.

Åtgärderna för att tillämpa denna artikel bör dessutom vara berättigade med hänsyn till skyddet av folkhälsan och stå i proportion till syftet med detta skydd, i enlighet med fördragets bestämmelser, särskilt bestämmelserna om fri rörlighet för varor och konkurrens.

▼B

Artikel 82

Vid alla leveranser av läkemedel till en person som är behörig att lämna ut läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten skall den godkände partihandlaren bifoga en handling som gör det möjligt att fastställa

— datum,

▼M4

— läkemedlets namn och läkemedelsform,

▼B

— levererad mängd,

— leverantörens och mottagarens namn och adresser.

Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten har möjlighet att lämna sådana upplysningar som gör det möjligt att klarlägga distributionsvägen för varje enskilt läkemedel.

Artikel 83

Denna avdelning skall inte utgöra något hinder mot att tillämpa de strängare krav som kan ha fastställts av medlemsstater i fråga om partihandel med

▼B

— narkotiska eller psykotropa substanser inom deras territorier,

— läkemedel med blod som utgångsmaterial,

— immunologiska läkemedel,

— radioaktiva läkemedel.

▼M4

Artikel 84

Kommissionen skall offentliggöra riktlinjer för god distributionssed. I detta syfte skall den samråda med Kommittén för humanläkemedel och med Farmaceutiska kommittén, som inrättats genom rådets beslut 75/320/EEG ([1]).

Artikel 85

Denna avdelning skall tillämpas på homeopatika.

▼B

AVDELNING VIII

MARKNADSFÖRING

Artikel 86

1. I denna avdelning avses med *marknadsföring av läkemedel* varje form av information vid uppsökande försäljning, lokala reklamkampanjer eller förmånserbjudanden som syftar till att främja förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel. Begreppet avser särskilt

— läkemedelsreklam som riktas till allmänheten,

— läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel,

— besök av läkemedelsrepresentanter hos personer som är behöriga att förskriva läkemedel,

— tillhandahållande av prover,

— 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,

— sponsring av säljfrämjande sammankomster som besöks av personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel,

— 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.

2. Följande omfattas inte av denna avdelning:

— Märkning av läkemedel och utformning av bipacksedlar, på vilket bestämmelserna i avdelning V skall tillämpas.

— Sådan korrespondens, eventuellt åtföljd av material som saknar reklamkaraktär, som krävs för att besvara speciella frågor om vissa läkemedel.

— Faktamässiga och informativa meddelanden och referensmaterial som till exempel kan gälla förändringar av förpackningar, varningar för ogynnsamma reaktioner som ingår i de allmänna försiktighets-

([1]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 23.

▼B

åtgärderna i fråga om läkemedel, produktkataloger och prislistor, förutsatt att de inte innehåller några påståenden om läkemedlen.

▼M4

— Information om människors hälsa eller sjukdomar, förutsatt att ingen hänvisning, ens indirekt, görs till läkemedel.

▼B

Artikel 87

1. Medlemsstaterna skall förbjuda varje marknadsföring av läkemedel för vilka ett godkännande för försäljning enligt gemenskapslagstiftningen inte har beviljats.

2. Marknadsföringen av ett läkemedel måste till alla delar överensstämma med de uppgifter som anges i sammanfattningen av produktens egenskaper.

3. Marknadsföringen av läkemedel

— skall främja en ändamålsenlig användning av läkemedlen genom en objektiv presentation som inte innehåller några överdrifter beträffande produkternas egenskaper,

— får inte vara missledande.

▼M4

Artikel 88

1. Medlemsstaterna skall förbjuda reklam riktad till allmänheten för läkemedel som

a) är receptbelagda, i enlighet med avdelning VI,

b) innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen, i den mening som avses i internationella konventioner, t.ex. Förenta nationernas konventioner från 1961 och 1971.

2. Läkemedel får marknadsföras till allmänheten, om de genom sin sammansättning och sitt syfte är avsedda och utformade för användning utan att en praktiserande läkare behöver medverka med att ställa diagnos, föreskriva eller kontrollera en behandling, men, om så är nödvändigt, med hjälp av apotekarens anvisningar.

3. Medlemsstaterna skall inom sina territorier kunna förbjuda marknadsföring som riktas till allmänheten för läkemedel för vilka kostnadsersättning kan lämnas.

4. Det förbud som avses i punkt 1 skall inte gälla vaccinationskampanjer som utförs av branschen och som är godkända av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna.

5. Det förbud som avses i punkt 1 skall tillämpas utan att det påverkar tillämpningen av artikel 14 i direktiv 89/552/EEG.

6. Medlemsstaterna skall förbjuda industrin att distribuera läkemedel direkt till allmänheten i reklamsyfte.

AVDELNING VIIIA

INFORMATION OCH MARKNADSFÖRING

Artikel 88a

Kommissionen skall inom tre år från det att direktiv 2004/726/EG har trätt i kraft, efter samråd med patient- och konsumentorganisationer, läkar- och farmaceutorganisationer, medlemsstaterna och andra berörda parter, inför Europaparlamentet och rådet lägga fram en rapport om

▼M4

dagens informationsmetoder - särskilt via Internet - och om de risker och fördelar för patienterna som är förenade med dessa.

Efter analysen av dessa uppgifter skall kommissionen, om den anser detta lämpligt, föreslå en informationsstrategi som garanterar en högkvalitativ, objektiv och trovärdig information utan försäljningssyfte om läkemedel och andra behandlingsformer samt behandla frågan om informationskällans ansvar.

▼B

Artikel 89

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 88 skall all läkemedelsreklam som riktas till allmänheten

a) vara utformad så att det klart framgår att meddelandet är en annons och att produkten är klart beskriven som ett läkemedel,

b) innehålla minst följande uppgifter:

— Läkemedlets namn och den gängse benämningen, om läkemedlet innehåller endast en aktiv beståndsdel.

— De upplysningar som är nödvändiga för att läkemedlet skall användas på ett korrekt sätt.

— En uttrycklig och lätt läsbar uppmaning att noga ta del av informationen på bipacksedeln eller, i tillämpliga fall, den yttre förpackningen.

▼M4

2. Medlemsstaterna får besluta om att läkemedelsreklam som riktas till allmänheten får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets namn eller, i förekommande fall, dess internationella generiska namn, eller varumärket, om reklamen endast är avsedd som en påminnelse.

▼B

Artikel 90

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 likvärdig med, effekten av någon annan behandling eller något annat läkemedel,

c) låter antyda att en persons hälsa kan förbättras genom att han intar läkemedlet,

d) låter antyda att en persons hälsa kan påverkas av att han inte intar läkemedlet (detta förbud skall inte gälla de vaccinationskampanjer som avses i artikel 88.4),

e) uteslutande eller i första hand riktas till barn,

f) hänvisar till någon rekommendation av vetenskapsmän, personer som är verksamma inom hälso- och sjukvården 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,

▼B

i) skulle kunna leda till en felaktig egendiagnos genom att ett sjukdomsfall beskrivs eller återges ingående,

j) med felaktiga, oroväckande eller vilseledande ord och uttryck åberopar sig på påståenden om tillfrisknande på grund av läkemedlet,

k) på ett felaktigt, oroväckande eller vilseledande sätt använder bildframställningar av förändringar av människokroppen som orsakats av sjukdom eller skada eller av ett läkemedels verkan på människokroppen eller dess delar.

▼M4

_____

▼B

Artikel 91

1. I all läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel skall följande ingå:

— Grundläggande information som är förenlig med sammanfattningen av produktens egenskaper.

— Läkemedlets leveransklassificering.

Medlemsstaterna kan även kräva att sådan reklam skall innehålla försäljningspris eller cirkapris för de olika förpackningarna och villkoren för kostnadsersättning genom socialförsäkringsorganen.

▼M4

2. Medlemsstaterna får besluta om att läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller tillhandahålla läkemedel får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets namn, eller, i förekommande fall, dess internationella generiska namn, eller varumärket, om reklamen endast är avsedd som en påminnelse.

▼B

Artikel 92

1. I varje dokumentation om ett läkemedel som överlämnas som en del av marknadsföringen av detta läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut det skall minst de upplysningar som anges i artikel 91.1 lämnas och det datum då dokumentationen upprättades eller senast reviderades skall anges.

2. All information som ingår i sådan dokumentation som avses i punkt 1 skall vara exakt, aktuell, möjlig att verifiera och så utförlig att den ger mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om det berörda läkemedlets värde vid behandling.

3. Citat samt tabeller och annat illustrationsmaterial som hämtats från medicinska tidskrifter eller andra vetenskapliga verk för att användas i sådan dokumentation som avses i punkt 1 skall återges troget och uppgifterna om källan skall vara fullständiga.

Artikel 93

1. Läkemedelsrepresentanterna skall ges lämplig utbildning av den firma som de är anställda hos och skall ha tillräckliga vetenskapliga kunskaper för att kunna ge exakta och i görligaste mån fullständiga upplysningar om de läkemedel som de marknadsför.

2. Vid varje besök skall läkemedelsrepresentanterna lämna, eller kunna tillhandahålla, sammanfattningar av produktegenskaperna för de läkemedel de presenterar samt, om medlemsstatens lagstiftning tillåter detta, de prisuppgifter och villkor för kostnadsersättning som avses i artikel 91.1 till de personer de besöker.

▼B

3. Läkemedelsrepresentanterna skall till den vetenskapliga avdelning som avses i artikel 98.1 vidarebefordra alla upplysningar om de läkemedel som de marknadsför och särskilt eventuella biverkningar som rapporterats till dem av de personer de besökt.

Artikel 94

1. Vid marknadsföring av läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel får inga gåvor, ekonomiska förmåner eller naturaförmåner lämnas, erbjudas eller utlovas till dessa personer, såvida det inte rör sig om gåvor eller förmåner av ringa värde som har anknytning till medicinsk eller farmaceutisk verksamhet.

▼M4

2. Representationsförmåner vid säljfrämjande sammankomster skall alltid strikt begränsas till sammankomstens huvudsakliga syfte och får inte erbjudas andra än hälso- och sjukvårdspersonal.

▼B

3. Personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel får inte söka utverka, eller ta emot, några sådana köpfrämjande gåvor eller förmåner som är förbjudna enligt punkt 1 eller strider mot punkt 2.

4. Sådana åtgärder eller handelsbruk som redan existerar i medlemsstaterna och som gäller priser, marginaler och rabatter skall inte beröras av punkterna 1, 2 och 3.

▼M4

Artikel 95

Bestämmelserna i artikel 94.1 skall inte utgöra hinder för att direkt eller indirekt erbjuda representationsförmåner vid arrangemang som anordnas i rent yrkesmässigt och vetenskapligt syfte. Sådana representationsförmåner skall alltid strikt begränsas till sammankomstens huvudsakliga vetenskapliga syfte. De får inte erbjudas andra än hälso- och sjukvårdspersonal.

▼B

Artikel 96

1. Gratisprover till personer som har befogenhet att förskriva dem skall endast kunna lämnas i undantagsfall och på följande villkor:

a) Endast ett begränsat antal prover av varje läkemedel får lämnas per år till personer som är behöriga att förskriva dem.

b) Varje provleverans skall ske som svar på en skriftlig, daterad och undertecknad begäran från en person som har behörighet att förskriva.

c) De personer som levererar proverna skall kontinuerligt tillämpa ett lämpligt system för kontroll och ansvarsfördelning.

▼M4

d) Inget prov får vara större än den minsta förpackning som förekommer på marknaden.

▼B

e) Varje prov skall vara märkt med texten ”gratis läkemedelsprov ej för försäljning” eller någon annan formulering med motsvarande innebörd.

f) Varje prov skall åtföljas av ett exemplar av sammanfattningen av produktens egenskaper.

g) Inga läkemedelsprover som innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen, i den mening som avses i internationella konventioner som

▼B

t.ex. Förenta nationernas konventioner av år 1961 och 1971, får levereras.

2. Medlemsstaterna får även införa ytterligare begränsningar för utdelningen av prover av vissa läkemedel.

Artikel 97

1. Medlemsstaterna skall se till att lämpliga och effektiva metoder finns för kontroll av marknadsföringen av läkemedel. Dessa metoder, som kan bygga på ett system med förhandsgranskning, skall alltid innefatta rättsregler 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 denna avdelning, att inleda rättsliga åtgärder mot sådan marknadsföring eller föra frågan inför en administrativ myndighet som antingen är behörig att själv fatta beslut i ärendet eller som kan inleda ett lämpligt rättsligt förfarande.

2. Enligt de rättsregler som avses i punkt 1 skall medlemsstaterna ge domstolarna eller de administrativa myndigheterna behörighet att, om de så finner nödvändigt med hänsyn till de intressen som saken rör och i synnerhet det allmänna intresset

— meddela föreläggande att den vilseledande marknadsföringen skall upphöra eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till ett sådant föreläggande,

— om den vilseledande marknadsföringen inte har publicerats men detta kommer att ske inom en nära framtid, utfärda förbud, eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till att förbud skall utfärdas, mot denna publicering,

även utan bevis för faktisk förlust eller skada eller för avsikt eller oaktsamhet från annonsörens sida.

3. Medlemsstaterna skall besluta om att de åtgärder som avses i punkt 2 skall kunna vidtas med ett skyndsamt förfarande med verkan under begränsad tid, eller med slutgiltig verkan.

Varje medlemsstat själv skall avgöra vilket av alternativen enligt första stycket som skall väljas.

4. Medlemsstaterna kan ge domstolarna eller de administrativa myndigheterna behörighet som gör det möjligt för dem att, i syfte att undanröja verkan av upprepad vilseledande marknadsföring som enligt föreläggande i ett slutligt beslut skall upphöra

— kräva att detta beslut skall publiceras, helt eller delvis, och i den form som de anser lämplig,

— dessutom kräva att ett beriktigande skall publiceras.

5. Punkterna 1-4 utesluter inte en frivillig kontroll av marknadsföringen av läkemedel genom självreglerande organ och hänvändelse till sådana organ, om ett förfarande inför sådana organ kan ske vid sidan av de rättsliga och administrativa förfaranden som avses i punkt 1.

Artikel 98

1. Den som innehar ett godkännande för försäljning skall inom sitt företag inrätta en vetenskaplig avdelning med uppgift att sköta informationen om det läkemedel som han släpper ut på marknaden.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall

— för de myndigheter eller organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel hålla tillgängligt, eller överlämna till dem, ett prov på varje reklammeddelande som härrör från hans

▼B

företag tillsammans med en uppgift om till vilka personer det riktades, spridningsmetoden och det datum då det spreds för första gången,

— se till att hans företags marknadsföring av läkemedel överensstämmer med kraven i denna avdelning,

— kontrollera att de läkemedelsrepresentanter som är anställda av hans företag har fått lämplig utbildning och uppfyller de krav som de åläggs genom artikel 93.2 och 93.3,

— till de myndigheter eller organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel lämna den information och det bistånd de behöver för att fullgöra sina åligganden,

— se till att de beslut, som fattas av de myndigheter eller organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel, följs omedelbart och till fullo.

▼M4

3. Medlemsstaterna får inte förbjuda att innehavaren av godkännandet för försäljning för ett läkemedel och ett eller flera företag som denne utser tillsammans marknadsför detta läkemedel.

▼B

Artikel 99

Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att bestämmelserna i denna avdelning tillämpas och skall särskilt fastställa vilka sanktioner som skall utdömas i händelse av att de bestämmelser som antagits till följd av denna avdelning inte iakttas.

▼M4

Artikel 100

Marknadsföringen av sådana homeopatika som avses i artikel 14.1 skall följa bestämmelserna i denna avdelning, med undantag av artikel 87.1.

Endast sådan information som avses i artikel 69.1 får dock användas i marknadsföringen av sådana läkemedel.

▼B

AVDELNING IX

SÄKERHETSÖVERVAKNING

Artikel 101

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmana läkare och annan sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till de ansvariga myndigheterna.

▼M4

Medlemsstaterna får föreskriva särskilda krav för läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal i fråga om rapportering av misstänkta allvarliga eller oförutsedda biverkningar.

Artikel 102

Medlemsstaterna skall ha ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa att lämpliga och harmoniserade föreskrifter avseende de läkemedel som är godkända i gemenskapen antas, med beaktande av de uppgifter som framkommit om biverkningar av läkemedel vid normal användning. Detta system skall användas för att samla in information av betydelse för säkerhetsövervakningen, särskilt i fråga om biverkningar hos människor, samt för att vetenskapligt utvärdera denna information.

▼M4

Medlemsstaterna skall se till att lämplig information som samlas in med hjälp av detta system överlämnas till de andra medlemsstaterna och till myndigheten. Informationen skall registreras i den databas som avses i artikel 57.1 andra stycket l i förordning (EG) nr 726/2004 och skall ständigt vara tillgänglig för alla medlemsstater och utan dröjsmål för allmänheten.

I detta system skall också beaktas all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen.

Artikel 102a

De behöriga myndigheterna skall kontinuerligt kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för säkerhetsövervakning, kommunikationsnät och marknadsövervakning i syfte att säkerställa deras oberoende.

▼B

Artikel 103

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall fortlöpande och oavbrutet till sitt förfogande ha en person som är ansvarig för säkerhetsövervakning och som har lämpliga kvalifikationer.

▼M4

Denna kvalificerade person skall vara hemmahörande i gemenskapen och skall ansvara för följande:

▼B

a) Upprättande och vidmakthållande av ett system som säkerställer att information om samtliga misstänkta biverkningar som rapporteras till företagets personal och medicinska representanter insamlas och granskas så att de finns tillgängliga på åtminstone ett ställe inom gemenskapen.

b) Utarbetande av de rapporter till de ansvariga myndigheterna, som avses i artikel 104, i en form som dessa myndigheter kan fastställa enligt de riktlinjer som avses i artikel 106.1.

c) Säkerställande av att varje begäran från de ansvariga myndigheterna om kompletterande information som är nödvändig för att bedöma nyttan och riskerna med ett läkemedel besvaras fullständigt och utan dröjsmål, även i de fall informationen gäller försäljningsvolymen eller antal förskrivningar av det aktuella läkemedlet.

d) De ansvariga myndigheternas tillhandahållande av eventuella ytterligare uppgifter som har betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med ett läkemedel, inbegripet relevant information om säkerhetsundersökningar efter det att produkten släppts ut på marknaden.

▼M4

Artikel 104

1. Innehavaren av ett godkännande för försäljning skall vara skyldig att föra detaljerade register över alla misstänkta biverkningar som har förekommit i gemenskapen eller i tredje land.

Uppgifterna om dessa biverkningar skall, utom i undantagsfall, lämnas i form av en rapport som förmedlas på elektronisk väg och i överensstämmelse med riktlinjerna i artikel 106.1.

2. Innehavaren av ett godkännande för försäljning skall vara skyldig att registrera alla misstänkta allvarliga biverkningar som har anmälts till honom/henne av hälso- och sjukvårdspersonal, och omgående rapportera dem till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där biverkningen inträffat, och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs.

▼M4

3. Innehavaren av ett godkännande för försäljning skall vara skyldig att registrera alla misstänkta allvarliga biverkningar som uppfyller rapporteringskraven i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 106.1 och som han/hon rimligen borde känna till, och att omgående rapportera dem till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där biverkningen inträffat, och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs.

4. Innehavaren av ett godkännande för försäljning skall se till att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar samt all misstänkt överföring av smittämnen via läkemedel som inträffar i tredje land omgående, och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs, rapporteras i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 106.1, så att de finns tillgängliga för myndigheten och de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet är godkänt för försäljning.

5. Med avvikelse från punkterna 2, 3 och 4 skall innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel som omfattas av direktiv 87/22/EEG eller som har omfattats av förfarandena i artiklarna 28 och 29 i det här direktivet eller som omfattats av förfarandena i artiklarna 32, 33 och 34 i det här direktivet, dessutom se till att alla misstänkta allvarliga biverkningar som inträffar inom gemenskapen rapporteras så att dessa uppgifter finns tillgängliga för referensmedlemsstaten eller för en behörig myndighet som agerar som referensmedlemsstat. Referensmedlemsstaten skall ansvara för analys och uppföljning av sådana biverkningar.

6. Om inte andra krav har fastställts som villkor för godkännandet för försäljning, eller fastställts senare i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 106.1, skall rapporter om alla biverkningar överlämnas till de behöriga myndigheterna i form av en periodisk säkerhetsrapport, omedelbart efter begäran eller åtminstone var sjätte månad efter det att godkännandet för försäljning beviljades fram till utsläppandet på marknaden. Periodiska säkerhetsrapporter skall även överlämnas omedelbart efter begäran eller åtminstone var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden och en gång om året under de följande två åren. Därefter skall rapporterna överlämnas vart tredje år eller omedelbart efter begäran.

De periodiska säkerhetsrapporterna skall innehålla en vetenskaplig utvärdering av läkemedlets nytta/riskförhållande.

▼M7

7. Kommissionen får ändra punkt 6 mot bakgrund av de erfarenheter som gjorts under dess tillämpning. Denna åtgärd som avser att ändra icke väsentliga delar i detta direktiv ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

▼M4

8. Efter det att godkännandet för försäljning beviljats får innehavaren av detta godkännande begära en ändring av de perioder som avses i punkt 6 i enlighet med förfarandet i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 ([1]).

9. Innehavaren av ett godkännande för försäljning får inte, utan att först eller vid samma tillfälle underrättat den behöriga myndigheten, ge allmänheten information som rör säkerhetsövervakningen i fråga om dess godkända läkemedel.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning skall dock alltid se till att informationen presenteras objektivt och utan att vara vilseledande.

Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av ett godkännande för försäljning som åsidosätter dessa skyldigheter kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

([1]) EUT L 159, 27.6.2003, s. 1.

▼M4

Artikel 105

1. Myndigheten skall tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen upprätta ett nätverk för databehandling för att underlätta utbytet av information om säkerhetsövervakningen av läkemedel som saluförs inom gemenskapen i syfte att låta alla behöriga myndigheter ta del av informationen samtidigt.

2. Med hjälp av det nätverk som avses i punkt 1 skall medlemsstaterna se till att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar som inträffat på deras territorium omgående görs tillgängliga för myndigheten och övriga medlemsstater, och under alla omständigheter senast 15 dagar efter det att de anmälts.

3. Medlemsstaterna skall se till att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar som inträffat på deras territorium omgående görs tillgängliga för innehavaren av godkännandet för försäljning, och under alla omständigheter senast 15 dagar efter det att de anmälts.

Artikel 106

1. För att underlätta informationsutbytet om säkerhetsövervakning inom gemenskapen skall kommissionen efter samråd med myndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma riktlinjer för insamling, kontroll och redovisning av rapporter om biverkningar, med riktlinjer för tekniska krav för informationsutbyte på elektronisk väg om säkerhetsövervakning i enlighet med de närmare villkor som antas på internationell nivå, och offentliggöra en hänvisning till en internationellt vedertagen medicinsk terminologi.

I enlighet med riktlinjerna skall innehavarna av godkännanden för försäljning i sina rapporter om biverkningar använda en internationellt vedertagen medicinsk terminologi.

Dessa riktlinjer skall offentliggöras i volym 9 i publikationen *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen* och skall utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbete som utförs på säkerhetsövervakningens område.

2. Vid tolkningen av definitionerna i artikel 1.11-1.16 och av de principer som beskrivs i denna avdelning skall innehavaren av ett godkännande för försäljning och de behöriga myndigheterna följa de riktlinjer som avses i punkt 1.

Artikel 107

1. Om en medlemsstat efter att ha utvärderat uppgifter om säkerhetsövervakning anser att ett godkännande för försäljning bör återkallas tillfälligt, upphävas eller ändras i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 106.1, skall den utan dröjsmål underrätta myndigheten, de övriga medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

2. Om en brådskande åtgärd är nödvändig för att skydda människors hälsa får den berörda medlemsstaten tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning av ett läkemedel, förutsatt att myndigheten, kommissionen och övriga medlemsstater underrättas om detta senast följande vardag.

När myndigheten underrättas i enlighet med punkt 1, i samband med tillfälliga återkallanden och upphävanden, eller första stycket i denna punkt skall kommittén lämna sitt yttrande inom en viss tid, som skall bestämmas med hänsyn till hur brådskande frågan är. I samband med ändringar får kommittén, på begäran av en medlemsstat, utarbeta ett yttrande.

▼M4

På grundval av detta yttrande får kommissionen begära att alla medlemsstater där produkten saluförs omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

▼M7

Beslutet om de slutliga åtgärderna rörande produkten ska fattas i enlighet med det förvaltningsförfarande som avses i artikel 121.3.

Artikel 108

Kommissionen ska anta de ändringar som är nödvändiga för att uppdatera bestämmelserna i artiklarna 101–107 med hänsyn till vetenskapliga och tekniska framsteg. Dessa åtgärder som avser att ändra icke väsentliga delar i detta direktiv ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

▼B

AVDELNING X

SÄRSKILDA BESTÄMMELSER OM LÄKEMEDEL SOM HÄRRÖR FRÅN BLOD ELLER PLASMA FRÅN MÄNNISKA

▼M1

Artikel 109

För insamling och kontroll av humanblod och humanplasma är Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och blodkomponenter och om ändring av direktiv 2001/83/EG ([1]) tillämpligt.

▼B

Artikel 110

Medlemsstaterna skall vidta de åtgärder som krävs för att främja gemenskapens självförsörjning med blod och plasma från människa. I detta syfte skall de uppmuntra att blod och plasma doneras frivilligt och utan ersättning och de skall vidta de åtgärder som krävs för att utveckla tillverkning och användning av produkter som härrör från blod eller plasma från människa från blod som givits frivilligt och utan ersättning. De skall underrätta kommissionen om sådana åtgärder.

AVDELNING XI

TILLSYN OCH SANKTIONER

Artikel 111

▼M4

1. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten skall genom upprepade inspektioner och vid behov inspektioner utan förvarning och, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt läkemedelslaboratorium eller ett annat laboratorium som anvisats för detta ändamål i uppdrag att göra stickprovskontroller, se till att de rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls.

Den behöriga myndigheten får också utan förvarning genomföra inspektioner hos tillverkare av aktiva substanser som används som utgångsmaterial vid tillverkning av läkemedel eller i lokaler som tillhör innehavare av godkännanden för försäljning, om den anser att det finns skäl att förmoda att de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som

([1]) EUT L 33, 8.2.2003, s. 30.

▼M4

avses i artikel 47 inte följs. Sådana inspektioner får också göras på begäran av en medlemsstat, kommissionen eller myndigheten.

För att kontrollera att de uppgifter som lämnats för erhållande av ett intyg om överensstämmelse är förenliga med monografierna i Europeiska farmakopén kan standardiseringsorganet för nomenklatur och kvalitetsnormer enligt konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé ([1]) (Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet) vända sig till kommissionen eller myndigheten för att begära en sådan inspektion när utgångsmaterialet är föremål för en monografi i Europeiska farmakopén.

Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten får göra en inspektion hos en tillverkare av utgångsmaterial på tillverkarens egen särskilda begäran.

Sådana inspektioner skall genomföras av tjänstemän som företräder den behöriga myndigheten, med befogenhet att

a) inspektera enheter för tillverkning av läkemedel eller aktiva substanser som används som utgångsmaterial vid tillverkning av läkemedel, försäljningsavdelningar och varje laboratorium som innehavare av tillverkningstillstånd anförtrott uppgiften att svara för de kontroller som avses i artikel 20,

b) ta prov, även med syfte att få en oberoende analys utförd av ett officiellt läkemedelslaboratorium eller av ett annat laboratorium som en medlemsstat anvisat för detta ändamål,

c) granska alla handlingar av betydelse för inspektionen under iakttagande av de bestämmelser som gällde i medlemsstaterna den 21 maj 1975 och som innebär inskränkningar i rätten att kräva redovisning av tillverkningsmetod,

d) inspektera affärslokaler, register och dokument hos innehavarna av godkännanden för försäljning eller hos varje företag som av innehavaren fått i uppdrag att genomföra de åtgärder som beskrivs i avdelning IX, särskilt i artiklarna 103 och 104.

▼B

2. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att de tillverkningsprocesser som används vid framställningen av immunologiska medel är ordentligt utvärderade och resulterar i en jämn produktkvalitet.

▼M4

3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 skall de tjänstemän som företräder den behöriga myndigheten rapportera huruvida tillverkaren rättar sig efter de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som avses i artikel 47 eller, i förekommande fall, de krav som anges i artiklarna 101-108. Innehållet i denna rapport skall överlämnas till den tillverkare eller den innehavare av godkännande för försäljning som varit föremål för inspektionen.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskommelser mellan gemenskapen och tredje land får en medlemsstat, kommissionen eller myndigheten begära att en tillverkare som är etablerad i ett tredje land underkastar sig en sådan inspektion som avses i punkt 1.

5. Inom 90 dagar efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 skall ett intyg om god tillverkningssed utfärdas för tillverkaren, om inspektionen leder till slutsatsen att tillverkaren följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställs i gemenskapslagstiftningen.

Om en inspektion görs inom ramen för förfaranden för utfärdande av intyg som rör en monografi i Europeiska farmakopén, skall ett intyg utfärdas.

([1]) EGT L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼M4

6. Medlemsstaterna skall införa de intyg om god tillverkningssed som de utfärdar i en gemenskapsdatabas som myndigheten skall föra på gemenskapens vägnar.

7. Om en sådan inspektion som avses i punkt 1 leder till slutsatsen att tillverkaren inte följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställs i gemenskapslagstiftningen, skall en uppgift om detta införas i den gemenskapsdatabas som avses i punkt 6.

▼B

Artikel 112

Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder säkerställa att innehavaren av ett godkännande för försäljning och, i förekommande fall, innehavaren av tillverkningstillstånd, visar att kontroll av läkemedlet och/eller beståndsdelarna utförts. Samma sak gäller även mellansteg i tillverkningsprocessen, allt enligt de metoder som redovisats i anslutning till ansökan om godkännande enligt artikel 8.3 h.

Artikel 113

För att uppfylla artikel 112 får medlemsstaterna ålägga tillverkare av immunologiska preparat eller läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor att tillställa den ansvariga myndigheten kopior av alla kontrollbevis som undertecknats av den som har särskild kompetens i enlighet med artikel 51.

Artikel 114

1. En medlemsstat kan, när den finner det nödvändigt av hänsyn till folkhälsan, kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning av

— ej avdödade vacciner,

— immunologiska läkemedel avsedda att användas vid den primära vaccineringen av spädbarn eller andra riskgrupper,

— immunologiska läkemedel som används vid immuniseringsprogram inom den allmänna hälsovården,

— 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 medlet släpps ut på marknaden sänder in prover på varje tillverkningssats av den oförpackade produkten och/eller det färdigförpackade läkemedlet till ►M4 ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller eller ett annat laboratorium som en medlemsstat har anvisat för detta ändamål ◄ för undersökning såvida inte, i fråga om en tillverkningssats som framställts i en annan medlemsstat, den ansvariga myndigheten i den medlemsstaten dessförinnan undersökt ifrågavarande tillverkningssats och funnit den stå i överensstämmelse med de godkända specifikationerna. Medlemsstaterna skall se till att en sådan undersökning genomförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

2. De ansvariga myndigheterna kan, av hänsyn till folkhälsan och förutsatt att en medlemsstats lagstiftning tillåter detta, ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor att innan produkterna saluförs, för undersökning genom ►M4 ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller eller ett annat laboratorium som en medlemsstat har anvisat för detta ändamål ◄, sända in prover från varje tillverkningssats av bulkvaran och/eller den färdiga produkten innan den släpps fri för försäljning, såvida inte de ansvariga myndigheterna i en annan medlemsstat undersökt ifrågavarande tillverkningssats och förklarat att den uppfyller de

▼B

specifikationer som har godkänts. Medlemsstaterna skall se till att varje sådan undersökning slutförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

Artikel 115

Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som krävs för att säkerställa att de tillverknings- och reningsprocesser som används vid framställningen av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa är ordentligt genomprövade, resulterar i likformighet mellan tillverkningssatserna och så långt det är tekniskt möjligt garanterar frånvaro av föroreningar i form av specifika virus. För att uppnå detta skall tillverkarna meddela de ansvariga myndigheterna vilken metod som används för att eliminera patogena virus som riskerar att bli överförda genom läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa. Den ansvariga myndigheten får till ett statligt laboratorium överlämna prover av den oförpackade produkten eller av läkemedlet för undersökning, antingen i anslutning till granskningen av ansökan i enlighet med artikel 19 eller efter det att godkännande för försäljning har utfärdats.

▼M4

Artikel 116

De behöriga myndigheterna skall tillfälligt återkalla, upphäva, dra tillbaka eller ändra godkännandet för försäljning, om de anser att läkemedlet är skadligt vid normal användning, att det saknar terapeutisk effekt, att nytta/riskförhållandet inte är gynnsamt vid normal användning eller att sammansättningen till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt saknas, om det fastställs att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

Godkännandet skall också tillfälligt återkallas, upphävas, dras tillbaka eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8 eller artiklarna 10, 10a, 10b, 10c och 11 är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 23, eller om de kontroller som avses i artikel 112 inte har utförts.

▼B

Artikel 117

▼M4

1. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i artikel 116 skall medlemsstaterna genom lämpliga åtgärder se till att tillhandahållandet av ett visst läkemedel förbjuds och läkemedlet dras in från marknaden om det anses att

a) läkemedlet har skadliga effekter vid normal användning, eller

b) det saknar terapeutisk effekt, eller

c) nytta/riskförhållandet inte är gynnsamt vid godkänd användning, eller

d) dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna, eller

e) kontrollerna av läkemedlet och/eller beståndsdelarna eller av mellanstegen i tillverkningsprocessen inte har utförts eller något annat krav eller åliggande som utgjort en förutsättning för tillstånd till tillverkning inte har uppfyllts.

▼B

2. Den ansvariga myndigheten får begränsa ett beslut om indragning eller förbud att tillhandahålla läkemedlet till att gälla de tillverkningssatser som ifrågasatts.

▼B

Artikel 118

1. Den ansvariga myndigheten skall tillfälligt dra in eller återkalla tillståndet till tillverkning för en läkemedelsgrupp eller samtliga läkemedel för vilka något av kraven enligt artikel 41 inte längre uppfylls.

2. Utöver de åtgärder som specificerats i artikel 117 kan den ansvariga myndigheten beordra att tillverkningen eller importen av ett läkemedel från tredje land tillfälligt skall upphöra, eller tillfälligt dra in eller återkalla tillståndet till tillverkning för en viss kategori av läkemedel eller samtliga läkemedel för vilka kraven i artiklarna 42, 46, 51 och 112 inte uppfyllts.

▼M4

Artikel 119

Bestämmelserna i denna avdelning skall tillämpas på homeopatika.

▼B

AVDELNING XII

STÄNDIG KOMMITTÉ

▼M7

Artikel 120

Kommissionen ska anta de ändringar som är nödvändiga för att anpassa bilaga I med hänsyn till vetenskapliga och tekniska framsteg. Dessa åtgärder som avser att ändra icke väsentliga delar i detta direktiv ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 121.2a.

▼M4

Artikel 121

1. Kommissionen skall biträdas av Ständiga kommittén för humanläkemedel (nedan kallad ”den ständiga kommittén”) i sin uppgift att anpassa direktiven för avskaffande av tekniska handelshinder inom sektorn läkemedel till den tekniska utvecklingen.

2. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 5 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG skall vara tre månader.

▼M7

2a. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5a.1–5a.4 och artikel 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

▼M4

3. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 4 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 4.3 i beslut 1999/468/EG skall vara en månad.

▼M7

4. Den ständiga kommitténs arbetsordning ska offentliggöras.

▼B

AVDELNING XIII

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

▼M4

Artikel 122

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att de berörda behöriga myndigheterna utbyter information som är av betydelse för att garantera att kraven för de tillstånd som avses i artiklarna 40 och 77, för de intyg som avses i artikel 111.5 eller för godkännanden för försäljning uppfylls.

2. På motiverad begäran skall medlemsstaterna utan dröjsmål till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat överlämna de rapporter som avses i artikel 111.3.

3. Resultaten i enlighet med artikel 111.1 skall vara giltiga i hela gemenskapen.

I sådana undantagsfall då en medlemsstat av hänsyn till människors hälsa inte kan godta resultaten av en inspektion enligt artikel 111.1, skall den medlemsstaten omedelbart underrätta kommissionen och myndigheten. Myndigheten skall underrätta de berörda medlemsstaterna.

När kommissionen underrättas om dessa meningsskiljaktigheter får den efter samråd med de berörda medlemsstaterna begära att den inspektör som gjorde den första inspektionen gör en ny inspektion; denne inspektör får då åtföljas av två andra inspektörer från medlemsstater som inte berörs av meningsskiljaktigheten.

▼B

Artikel 123

1. Varje medlemsstat skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att beslut rörande ett läkemedel, som innebär att ett godkännande för försäljning beviljas, avslås eller återkallas, att tidigare beslut om detta upphävs eller innebär att ett läkemedel inte längre får tillhandahållas eller måste dras in från marknaden, utan dröjsmål meddelas myndigheten jämte de skäl som legat till grund för beslutet.

2. Innehavaren av ett godkännande för försäljning skall vara skyldig att utan dröjsmål delge de berörda medlemsstaterna varje åtgärd som han vidtagit för att dra in eller inte längre tillhandahålla ett läkemedel och samtidigt uppge orsakerna till detta, om de sammanhänger med läkemedlets effekt eller är av betydelse för folkhälsan. Medlemsstaterna skall säkerställa att denna information kommer till myndighetens kännedom.

3. Medlemsstaterna skall 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 tredje land utan dröjsmål kommer till Världshälsoorganisationens kännedom tillsammans med en kopia till myndigheten.

4. Kommissionen skall en gång om året offentliggöra en förteckning över alla läkemedel som är förbjudna inom gemenskapen.

Artikel 124

Medlemsstaterna skall låta varandra ta del av alla uppgifter som är nödvändiga för att garantera kvaliteten och säkerheten hos homeopatika som tillverkas och försäljs inom gemenskapen och i synnerhet de uppgifter som nämns i artiklarna 122 och 123.

▼B

Artikel 125

Alla beslut som medlemsstaternas behöriga myndigheter fattar enligt detta direktiv skall motiveras utförligt.

Beslutet skall delges den berörda parten tillsammans med uppgifter om vilka möjligheter till prövning av beslutet som står till buds enligt gällande lagstiftning och inom vilken tid prövning skall begäras.

▼M4

Beslut om att bevilja eller upphäva ett godkännande för försäljning skall offentliggöras.

▼B

Artikel 126

Ett godkännande för försäljning får inte vägras, tillfälligt dras in eller återkallas annat än på de grunder som fastställts genom detta direktiv.

Ett beslut som innebär förbud mot att tillverka eller att importera läkemedel från tredje land eller förbud mot att tillhandahålla läkemedel eller avser indragning av läkemedel får inte fattas på andra grunder än de som angivits i artiklarna 117 och 118.

▼M4

Artikel 126a

1. Om det saknas godkännande för försäljning eller inlämnad ansökan för ett läkemedel som är godkänt i en annan medlemsstat i enlighet med det här direktivet får en medlemsstat av motiverade folkhälsoskäl tillåta att läkemedlet släpps ut på marknaden.

2. Om en medlemsstat använder sig av denna möjlighet skall den vidta nödvändiga åtgärder för att se till att kraven i detta direktiv uppfylls, särskilt de som avses i avdelningarna V, VI, VIII, IX och XI.

3. Innan en medlemsstat meddelar ett sådant godkännande skall den

a) underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i den medlemsstat där läkemedlet har godkänts om förslaget att i enlighet med denna artikel bevilja ett godkännande av produkten, och

b) begära att den behöriga myndigheten i den medlemsstaten överlämnar en kopia av det utredningsprotokoll som avses i artikel 21.4 och av det gällande godkännandet för försäljning av den berörda produkten.

4. Kommissionen skall upprätta ett för allmänheten tillgängligt register över läkemedel som godkänts i enlighet med punkt 1. Medlemsstaterna skall underrätta kommissionen om ett läkemedel beviljas tillstånd, eller om dess tillstånd upphör, i enlighet med punkt 1, och ange innehavarens namn eller firma samt stadigvarande adress. Kommissionen skall utifrån detta ändra läkemedelsregistret och offentliggöra det på sin webbplats.

5. Senast 30 april 2008 skall kommissionen för Europaparlamentet och rådet lägga fram en rapport om tillämpningen av denna bestämmelse så att eventuella ändringar kan föreslås.

Artikel 126b

Medlemsstaterna skall för att värna om oberoende och insyn se till att tjänstemän som företräder den behöriga myndigheten och som har i uppdrag att bevilja tillstånd samt rapportörer och sakkunniga som ansvarar för godkännande och övervakning av läkemedel inte har några ekonomiska eller andra intressen i läkemedelsindustrin som skulle kunna äventyra deras oberoende. Dessa personer skall varje år avge en försäkran om sina ekonomiska intressen.

▼M4

Medlemsstaterna skall dessutom se till att den behöriga myndigheten offentliggör sina och de egna kommittéernas interna bestämmelser, dagordningen och protokollen från sina sammanträden med de beslut som fattats, rösternas fördelning samt motiveringar, inklusive minoritetens uppfattningar.

▼B

Artikel 127

1. Medlemsstaterna skall på begäran av tillverkaren, exportören eller myndigheterna i det importerande tredje landet intyga att en läkemedelstillverkare innehar tillverkningstillstånd. Sådant intyg skall utfärdas i enlighet med följande villkor:

a) Medlemsstaterna skall ta hänsyn till de rådande administrativa förhållandena inom Världshälsoorganisationen.

b) För läkemedel avsedda för export som redan tillåtits inom det egna landet skall medlemsstaterna tillhandahålla den sammanfattning av läkemedlets egenskaper som godkänts i enlighet med artikel 21.

2. Om tillverkaren inte har något godkännande för försäljning skall han tillställa de myndigheter, som har att utfärda det intyg som anges i punkt 1 en förklaring till varför inget godkännande finns.

▼M4

Artikel 127a

Om ett läkemedel skall godkännas i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och den vetenskapliga kommittén i sitt yttrande hänvisar till de rekommenderade villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet som anges i artikel 9.4 c i den förordningen skall ett beslut som riktas till medlemsstaterna antas i enlighet med förfarandet i artiklarna 33 och 34 i det här direktivet, för genomförandet av dessa villkor eller begränsningar.

Artikel 127b

Medlemsstaterna skall se till att det finns lämpliga system för insamling av oanvända läkemedel eller vars sista förbrukningsdag har gått ut.

▼B

AVDELNING XIV

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 128

Direktiven 65/65/EEG, 75/318/EEG, 75/319/EEG, 89/342/EEG, 89/343/EEG, 89/381/EEG, 92/25/EEG, 92/26/EEG, 92/27/EEG, 92/28/EEG och 92/73/EEG i deras lydelse enligt direktiven i bilaga 2 del A skall upphöra att gälla utan att det påverkar medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsfrister som anges i bilaga 2 del B.

Hänvisningar till de upphävda direktiven skall tolkas som hänvisningar till detta direktiv och skall läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga 3.

Artikel 129

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska gemenskapernas officiella tidning*.

▼B

Artikel 130

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

▼M2

BILAGA I

ANALYTISKA, TOXIKOLOGISK-FARMAKOLOGISKA OCH KLINISKA STANDARDER OCH PROTOKOLL I FRÅGA OM UNDERSÖKNING AV LÄKEMEDEL

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Inledning och allmänna principer . . . .

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. 2Kliniskt 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 råmaterialen . . . .
3.2.1.2. Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substansen/-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 . . . .

▼M2

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 försöksrapporter . . . .

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 särskilda fall . . . .

7. Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd . . . .

Del III: Krav på ansökan om försäljningstillstånd i särskilda fall . . . .

1. Biologiska läkemedel . . . .

1.1. Plasmaderiverade läkemedel . . . .

1.2. Vacciner . . . .

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. Läkemedel för genterapi (mänskliga och xenogena) . . . .

1.1. Olika typer av gentekniska läkemedel . . . .

1.2. Särskilda krav med hänsyn till modul 3 . . . .

2. Läkemedel för somatisk cellterapi (mänskliga och xenogena) . . . .

▼M2

3.	Särskilda krav på läkemedel (mänskliga och xenogena) för gen- eller cellterapi med hänsyn till modulerna 4 och 5	. . . . .
3.1.	Modul 4	. . . . .
3.2.	Modul 5	. . . . .
3.2.1.	Undersökningar om human farmakologi och effekt	. . . . .
3.2.2.	Säkerhet	. . . . .
4.	Särskilt ställningstagande till xenotransplantationsläkemedel	. . . . .

▼M2

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 uppgifter, 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.

▼M2

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 ([1]) ämnen och 88/320/EEG om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) ([2]).

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 ([3]) och (EG) nr 1085/2003 ([4]) 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 för 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.

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

([1]) EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.
([2]) EGT L 145, 11.6.1988, s. 35.
([3]) Se sidan 1 i denna tidning.
([4]) Se sidan 24 i denna tidning.

▼M2

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 ([1]) 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:

([1]) EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

▼M2

— 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.

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 upplåggningen av försöken samt eventuella avsteg från relevanta riktlinjer.

▼M2

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 sammanfattning**

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

▼M2

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 tillverkningsmetoden 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 stabilitetsgaranti 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

▼M2

— Utveckling av tillverkningsmetoden

— Förslutningssystem för behållare

— Mikrobiologiska egenskaper

— Kompatibilitet

Tillverkning

— Tillverkare

— Satsformel

— Beskrivning av tillverkningsmetoden 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 framställs under användning av material av animaliskt och/eller humant ursprung (TSE-förfarandet)

— Litteraturhänvisningar

▼M2

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,

▼M2

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 det är tillämpligt och om det behövs skall CE-märkning enligt vad som krävs i gemenskapsrätten om medicintekniska hjälpmedel ombesörjas.

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

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

▼M2

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 skall dessutom de försvagande egenskapernas hållbarhet 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.

▼M2

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 och -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 förslutningsanordning 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, vilken studieuppläggning som använts och vad undersökningarna 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.

▼M2

— 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 ([1]) och/eller Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG av den 30 juni 1994 om färgämnen för användning i livsmedel ([2]).

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.

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-kli-

([1]) EGT L 11, 14.1.1978, s. 18.
([2]) EGT L 237, 10.9.1994, s. 13.

▼M2

niska 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.

▼M2

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

▼M2

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 och -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 förslutningsanordning 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 stabilitetsförsöken, inbegripandes 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)

▼M2

— Andra farmakokinetiska försök

— *Toxikologi*

— Toxicitet efter en engångsdos (akut toxicitet)

— Toxicitet efter upprepade doser

— 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:

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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 skall normalt utföras på två däggdjursarter av vilka den ena inte skall 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

▼M2

— 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

— *Försöksrapporterberäffande effekt och säkerhet*

— Rapporter om kontrollerade kliniska studier med relevans för den sökta 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

▼M2

— 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.

▼M2

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.

▼M2

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 undersökningar av farmakokinetisk tolerans och inledande tolerans hos friska försökspersoner och hos patienter, av farmakokinetisk reaktion på endogena och exogena faktorer samt populationsundersökningar av farmakokinetik skall 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 av 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 skall kliniska prövningar utföras som ”kontrollerade kliniska prövningar” om det är möjligt, göras slumpmässigt och, där så är tillämpligt, jämföras med placebon och etablerade läkemedel med visat terapeutiskt värde. För varje annan uppläggning skall en motivering lämnas. Behandlingen av kontrollgruppen varierar 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

▼M2

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).

▼M2

— 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:

— Grund 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.

▼M2

— 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

▼M2

— 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.

— 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.

▼M2

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 ([1]), 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.

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.

([1]) EGT L 33, 8.2.2003, s. 30.

▼M2

— 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 ([1]) om prövning av ändringar av villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 ([2]). 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.

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) P r i n c i p e r

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) I n n e h å l l

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

([1]) EGT L 55, 11.3.1995, s. 15.
([2]) EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

▼M2

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. Intyget skall åtföljas av bedömningsrapporten 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 skall gälla i hela gemenskapen. I en andra fas skall den behöriga myndighet som har meddelat det ursprungliga försäljningstillståndet bedöma följderna för vaccinet av förändringen i VAMF.

— 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.

▼M2

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. Bedömningen av de radioaktiva farmakas oskadlighet och effektivitet skall därför inriktas på krav för läkemedlen 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(4) och 88/320/EEG skall tillhandahållas, om inte likvärdig information lämnas på annat sätt.

Mutagenicitetsundersökningar av radionukliden anses inte ändamålsenliga i detta särskilda fall.

▼M2

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.

▼M2

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 samman-

▼M2

sättningen 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

Med läkemedel för avancerad terapi menas dels tillverkningsmetoder inriktade på genom genöverföring framställda biomolekyler, dels biologiskt modifierade celler när de används som aktiva substanser eller ingår i aktiva substanser.

När det gäller sådana läkemedel skall ansökan om försäljningstillstånd uppfylla de krav som anges i del I i denna bilaga.

▼M2

Molulerna 1-5 skall tillämpas. När det gäller avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade organismer skall organismens kvarvaro i mottagaren och riskerna för replikering och/eller modifiering när organismen släpps i miljön beaktas. Informationen om miljöriskerna bör ingå i bilagan till modul 1.

1. Läkemedel för genterapi (mänskliga och xenogena)

För denna bilagas ändamål, skall läkemedel för genterapi betyda produkter som erhållits genom ett antal tillverkningsprocesser inriktade på att överföra, antingen in vivo eller ex vivo, en gen (dvs. ett nukleinsyrefragment) i profylaktiskt, diagnostiskt eller terapeutiskt syfte till humana celler/djurceller och dess följande in vivo-uttryck. Gentekniken omfattar ett expressionssystem som innesluts av en bärare kallad vektor, vilken kan ha viralt eller icke-viralt ursprung. Vektorn kan också ingå i en mänsklig eller animal cell.

1.1. **Olika typer av gentekniska läkemedel**

a) Läkemedel för genterapi baserade på allogena eller xenogena celler

Vektorn prepareras och lagras innan den överförs till mottagarcellerna.

Cellerna har införskaffats i förväg och kan bearbetas som en cellbank (en bankinsamling eller en banketablering av primärceller) med begränsad viabilitet.

De med hjälp av vektorn gentekniskt modifierade cellerna är den aktiva substansen.

Ytterligare steg kan behövas för att åstadkomma den färdiga läkemedelsprodukten. Läkemedlet framställs för att ges till ett antal patienter.

b) Läkemedel för genterapi som använder humana autologa celler

Den aktiva substansen är en sats färdigpreparerad vektor som lagras innan den överförs till de autologa cellerna.

Ytterligare steg kan behövas för att åstadkomma den färdiga läkemedelsprodukten.

Produkten framställs av celler från en enskild patient. Cellerna modifieras därefter genetiskt med hjälp av en färdigpreparerad vektor som bär den avsedda och förpreparerade genen, som utgör den aktiva substansen. Preparatet återinjiceras i patienten. Läkemedlet är med nödvändighet avsett för en enskild patient. Hela tillverkningsprocessen, från det att cellerna tas från patienten tills de återinjiceras i patienten, skall ses som ett ingrepp.

c) Administrering av färdigpreparerade vektorer med tillfört (profylaktiskt, genetiskt eller terapeutiskt) genetiskt material

Den aktiva substansen är en färdigpreparerad vektorsats.

Ytterligare steg kan behövas för att åstadkomma den färdiga läkemedelsprodukten. Läkemedlet framställs för att ges till ett antal patienter.

Den gentekniska överföringen kan ske genom direkt injicering av den färdigpreparerade vektorn till mottagarna.

1.2. **Särskilda krav med hänsyn till modul 3**

Läkemedel för genterapi omfattar

— naken nukleinsyra,

— komplexbunden nukleinsyra eller icke-virala vektorer,

— virala vektorer,

— genetiskt modifierade celler.

Precis som för andra läkemedel kan tillverkningsprocessen uppdelas i följande tre huvuddelar:

— Utgångsmaterial: Material som används till att tillverka den aktiva substansen, t.ex. ifrågavarande gen, uttrycksplasmider, cellbanker och virusstammar eller icke-virala vektorer.

▼M2

— Aktiv substans: Rekombinant vektor, virus, nakna eller komplexbundna plasmider, virusproducerande celler, in vitro-genmodifierade celler.

— Färdigt läkemedel: Aktiv substans i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Beroende på vilken typ av genterapiläkemedel det gäller, kan administreringssätt och användningsbetingelser nödvändiggöra en ex vivo-behandling av patientens celler (se 1.1.b).

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande punkter:

a) Information skall tillhandahållas om relevanta egenskaper hos läkemedlet för genterapi, inbegripandes dess uttryck i målcellpopulationen. Information om källa, uppbyggnad, egenskaper och kontroll när det gäller den kodande gensekvensen, samt dess integritet och stabilitet, skall tillhandahållas. Förutom den information som lämnas om den terapeutiska genen skall den fullständiga sekvensen för andra gener, regulatorkomponenter och vektorns backbone redovisas.

b) Information om egenskaperna hos den vektor som används för att överföra och leverera genen skall tillhandahållas. Detta måste även omfatta en beskrivning av fysikal-kemiska och/eller biologiska/immunologiska egenskaper.

För läkemedel som använder en mikroorganism, t.ex. bakterier eller virus, för att underlätta genöverföring (biologisk genöverföring) skall uppgifter om moderstammens patogenes och dess tropism för särskilda cell- och vävnadstyper samt interaktionens avhängighet av cellcykeln tillhandahållas.

För läkemedel som använder icke-biologiska medel för att underlätta genöverföring, skall de fysikaliskkemiska egenskaperna hos beståndsdelarna tagna var för sig och i kombination tillhandahållas.

c) De principer som gäller för att upprätta och beskriva cellbanker och ymplotsystem skall gälla genöverförande läkemedel i tillämpliga delar.

d) Ursprung för celler som tar emot en rekombinant vektor skall anges.

Dokumentation om den mänskliga källan med uppgifter om t.ex. ålder, kön, mikrobiologiska och virala testresultat, uteslutningsgrunder samt ursprungsland skall tillhandahållas.

När det gäller celler av animaliskt ursprung skall utförlig information om följande tillhandahållas:

— Djurens härkomst.

— Djurhållning och djurskötsel.

— Transgena djur (utvecklingsmetoder, beskrivning av transgena celler, typ av tillförd gen).

▼M2

— Metoder för att hindra eller övervaka infektioner i käll-/givardjuret.

— Provmetoder för att avslöja infektiösa agens.

— Utrustning och anläggningar.

— Kontroll av utgångs- och råmaterial.

Dokumentation om cellinsamlingsmetod, inbegripandes plats, vävnadstyp, process, transport, förvaring och spårbarhet samt kontroller under insamlingsprocessen, skall tillhandahållas.

e) Bedömningen av viral säkerhet och spårbarheten från givare till färdigt läkemedel är en central del av den dokumentation som skall tillhandahållas. Det får till exempel inte förekomma replikationskompetenta virus i stammar av icke-replikationskompetenta virala vektorer.

2. Läkemedel för somatisk cellterapi (mänskliga och xenogena)

För denna bilagas ändamål skall läkemedel för somatisk cellterapi betyda användning på människor av autologa (tagna från patienten i fråga), allogena (tagna från en annan människa) eller xenogena (tagna från djur) somatiska levande celler, vilkas biologiska egenskaper väsentligt har ändrats som en följd av manipulationen för att kunna verka terapeutiskt, diagnostiskt eller preventivt med hjälp av metaboliska, farmakologiska och immunologiska medel. Denna manipulation omfattar expansion eller aktivering av autologa cellpopulationer ex vivo (t.ex. adoptiv immunterapi), användning av allogena och xenogena celler i förening med läkemedelsprodukter för ex vivo- eller in vivo-bruk (t.ex. mikrokapslar, naturliga matrisstöttor, vare sig de är biologiskt nedbrytbara eller inte).

Särskilda krav på läkemedel för cellterapi med hänsyn till modul 3.

Läkemedel för somatisk cellterapi omfattar följande:

— Celler som har manipulerats så att deras immunologiska, metaboliska eller andra funktionella egenskaper förändrats på ett kvalitativt eller kvantitativt sätt.

— Celler som har sorterats, utvalts och manipulerats och därefter utsatts för någon tillverkningsmetod inriktad på att åstadkomma ett färdigt läkemedel.

— Celler som har manipulerats och kombinerats med icke-cellulära komponenter (t.ex. biologiska eller inerta matriser eller medicinska anordningar) och som står för huvuddelen av den avsedda effekten i det färdiga läkemedlet.

— Autologa cellderivat framställda in vitro under särskilda odlingsvillkor.

— Celler som modifierats genetiskt eller manipulerats på annat sätt för att uttrycka tidigare icke manifesterade homologa eller icke-homologa funktionella egenskaper.

Hela tillverkningsprocessen, från det att cellerna tas från patienten (autolog situation) tills de återinjiceras i patienten, skall ses som ett ingrepp.

Precis som för andra läkemedel delas tillverkningsprocessen upp i följande tre huvuddelar:

— Utgångsmaterial: Material som den aktiva substansen tillverkas av, dvs. organ, vävnader, kroppsvätskor eller celler.

— Aktiv substans: Manipulerade celler, cellysater, celler under förökning och celler i kombination med inerta matriser och medicinska anordningar.

— Färdigt läkemedel: Färdigt preparat med aktiv substans i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk.

a) Allmän information om den eller de aktiva substanserna

De aktiva substanserna i läkemedel för cellterapi består av celler som till följd av in vitro-beredning uppvisar profylaktiska, diagno-

▼M2

stiska eller terapeutiska egenskaper som skiljer sig från deras ursprungliga fysiologiska och biologiska egenskaper.

Detta avsnitt skall innehålla en beskrivning av den typ av celler och odling det gäller. Vävnader, organ eller biologiska vätskor som cellerna kommer från liksom donationens autologa, allogena eller xenogena karaktär och dess geografiska ursprung skall dokumenteras. Cellinsamling, provtagning och förvaring före den vidare bearbetningen skall utförligt beskrivas. För allogena celler skall särskild vikt läggas vid det allra första steget i processen, valet av givare. Information om vilken typ av manipulation som görs och vilken fysiologisk funktion hos cellerna som används som aktiv substans skall tillhandahållas.

b) Information om utgångsmaterial för den eller de aktiva substanserna.

1. Mänskliga somatiska celler

Läkemedel av mänskliga somatiska celler är gjorda av ett bestämt antal (pool) livskraftiga celler som tas fram genom en tillverkningsprocess som börjar antingen med organ eller vävnader hämtade från en människa eller med ett väldefinierat cellbanksystem där cellpooler baseras på kontinuerliga cellinjer. För detta avsnitts ändamål skall aktiv substans betyda ympkulturpool för mänskliga celler och färdigt läkemedel skall betyda ympkulturpool av mänskliga celler som är beredda för avsett medicinskt bruk.

En fullständig dokumentation skall göras av utgångsmaterialen och varje steg i tillverkningsprocessen, och skall även innehålla virala säkerhetsaspekter.

1) Organ, vävnader, kroppsvätskor och celler av mänskligt ursprung

Dokumentation om den mänskliga källan med uppgifter om t.ex. ålder, kön, mikrobiologisk status, uteslutningsgrunder samt ursprungsland skall tillhandahållas.

Dokumentation om insamlingen, inbegripandes plats, typ, metod, sammanslagning, transport, förvaring och spårbarhet samt kontroller av insamlingsarbetet skall tillhandahållas.

2) Cellbanksstystem

De krav i del I som är relevanta skall tillämpas för framställning och kvalitetskontroll av cellbankssystem. Detta gäller i synnerhet allogena och xenogena celler.

3) Kompletterande material eller kompletterande medicinska anordningar

Information skall lämnas om användning av eventuella råmaterial (t.ex. cytokiner, tillväxtfaktorer, odlingssubstrat) och kompletterande produkter och medicinska anordningar, t.ex. cellsorteringshjälpmedel, biokompatibla polymerer, matriser, fibrer och strängar, avseende biokompatibilitet, funktionalitet och riskerna för infektiösa agens.

2. Animala somatiska celler (xenogena)

Utförlig information om följande skall tillhandahållas:

— Djurens härkomst.

— Djurhållning och djurskötsel.

— Genetiskt modifierade djur (utvecklingsmetoder, karakterisering av transgena celler, typ av tillförd eller exciderad (knock out-) gen).

— Metoder för att hindra eller övervaka infektioner i käll-/givardjuret.

— Provmetoder för att avslöja infektiösa agens, bl.a. vertikalt överförda mikroorganismer (även endogena retrovirus).

— Utrustning och anläggningar.

— Cellbanksystem

▼M2

— Kontroll av utgångs- och råmaterial.

a) Information om tillverkningsprocessen för den eller de aktiva substanserna och den färdiga produkten.

De olika stegen i tillverkningsprocessen, bl.a. organ/vävnadsdissociering, val av lämplig cellpopulation, cellodling in vitro, cellmanipulation med hjälp av fysikalisk-kemiska medel eller genöverföring, skall dokumenteras.

b) Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna

Den utvalda cellpopulationen skall dokumenteras med angivande av alla relevanta uppgifter om identitet (använda arter, kromosombandning, morfologisk analys), renhet (främmande mikrobiella agens och cellkontaminanter), styrka (definierad biologisk aktivitet) och ändamålsenlighet (karyologi och tumorigenicitetsprov) för avsett medicinskt bruk.

c) Farmaceutisk utveckling till färdig läkemedelsprodukt

Information skall vidare tillhandahållas om såväl administreringssätt (intravenös infusion, lokal injektion, transplantationskirurgi) som om eventuell användning av kompletterande medicinska anordningar (biokompatibel polymer, matris, fibrer) med hänsyn till biokompatibilitet och hållbarhet.

d) Spårbarhet

Ett detaljerat flödesschema som säkerställer spårbarhet för produkterna från givare till färdigt läkemedel skall tillhandahållas.

3. Qärskilda krav på läkemedel för gen- och somatisk cellterapi (human och xenogen) med hänsyn till modulerna 4 och 5

3.1. **Modul 4**

För genterapi- och somatisk cellterapiläkemedel är sådana traditionella krav som anges i modul 4 för icke-klinisk undersökning av läkemedel inte alltid ändamålsenliga, på grund av dels deras unika och olikartade strukturella och biologiska egenskaper, dels deras höga artspecificitet, personspecificitet, samt på grund av immunologiska barriärer och skillnader i pleiotropa reaktioner.

Motiveringen till det icke-kliniska utvecklingsarbetet och de bedömningsgrunder som använts för att välja arter och modeller skall behandlas ingående i modul 2.

Det kan bli nödvändigt att söka och utveckla nya typer av djurförsök för att ge underlag åt en extrapolering av slutsatser om funktionella slutpunkter och toxicitetsreaktioner till produktens aktivitet in vivo på människor. En vetenskaplig motivering till användningen av dessa animaliska sjukdomsmodeller som stöd för säkerhet och bevis på effekt skall tillhandahållas.

3.2. **Modul 5**

De avancerade läkemedlens effekt måste styrkas på det sätt som anges i modul 5. När det gäller vissa produkter och vissa terapeutiska indikationer kan det dock visa sig omöjligt att utföra traditionella kliniska prövningar. Varje avvikelse från gällande riktlinjer skall motiveras i modul 2.

Klinisk utveckling av läkemedel för avancerad terapi har med nödvändighet vissa särdrag på grund av att de aktiva substanserna är komplexa och instabila. Det krävs kompletterande dokumentation på grund av frågorna om cellernas livskraft, tillväxt, migration och differentiering (somatisk cellterapi) eller de särskilda kliniska förhållanden där de sätts in och det särskilda behandlingssättet med genuttryck (somatisk genterapi).

De särskilda risker som är förenade med sådana produkter och som beror på faran för förorening med främmande agens måste behandlas i ansökan om försäljningstillstånd för läkemedel för avancerad terapi. Särskild tonvikt bör läggas dels på de tidiga utvecklingsfaserna, inbegripandes valet av givare när det gäller läkemedel för cellterapi, dels på det terapeutiska ingreppet i sin helhet, inbegripandes tillförlitlig hantering och administrering av produkten.

▼M2

Vidare bör modul 5 i ansökan innehålla uppgifter om hur de levande cellernas funktioner och tillväxt i mottagaren övervakas och styrs på ett sätt som hindrar främmande agens att nå mottagaren och nedbringar riskerna för folkhälsan till ett minimum.

3.2.1. *Undersökningar om human farmakologi och effekt*

Undersökningar av human farmakologi bör ge information om förväntat verkningssätt, förväntad effekt på grundval av motiverade slutpunkter, fördelning i organismen, lämplig dos, doseringsschema samt önskat administrerings- eller användningssätt för undersökning av effekten.

Traditionella farmakokinetiska undersökningar är inte alltid relevanta för alla läkemedel för avancerad terapi. Det är inte alltid möjligt att göra undersökningar på friska försökspersoner och det kan vara svårt att fastställa dosstorlek och doskinetik i kliniska prövningar. Det är dock nödvändigt att undersöka produktens distribution och uppträdande in vivo, samt även cellernas förökning och funktion på längre sikt liksom räckvidd och distribution för genprodukten och det önskade genuttryckets varaktighet. Lämpliga försök skall användas och, om det behövs, utvecklas för att spåra den cellprodukt eller den cell som manifesterar den önskade genen i människan och för att övervaka funktionen hos de celler som administrerades eller transfekterades.

Bedömningen av ett avancerat läkemedels effekt och säkerhet måste omfatta en noggrann beskrivning och utvärdering av den terapeutiska metoden i sin helhet, inbegripandes särskilda administreringssätt (t.ex. transfektion av celler ex vivo, manipulationer in vitro, användning av kirurgi), och provning av eventuellt åtföljande behandlingsprogram (t.ex. immunsuppressiv, aniviral och cytotoxisk).

Hela metoden måste provas i kliniska undersökningar och beskrivas i produktinformationen.

3.2.2. *Säkerhet*

Säkerhetsfrågor som beror på immunrespons på läkemedlen eller på de uttryckta proteinerna, immunavstötning, immunsuppression och isoleringsanordningarnas sammanbrott skall beaktas.

Vissa avancerade läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi (t.ex. produkter inom xenogen cellterapi och i vissa fall genteknik) kan innehålla replikationskompetenta partiklar och/eller infektiösa agens. Det kan bli nödvändig att övervaka patienten för att kontrollera en eventuell utveckling av infektioner och/eller patologiska följdtillstånd under tiden före och/eller efter godkännandet. Eventuellt måste denna övervakning utsträckas till att även omfatta patientens nära kontakter och hälsovårdspersonal.

Risken för förorening med potentiellt överförbara agens kan inte undanröjas helt från vissa läkemedel inom somatisk cellterapi eller genteknik. Risken kan hållas nere med hjälp av lämpliga åtgärder enligt vad som anges i modul 3.

De åtgärder som integreras i tillverkningsprocessen måste kompletteras med åtföljande provningsmetoder, kvalitetsstyrningsarbete och lämpliga övervakningsmetoder som skall beskrivas i modul 5.

Användning av vissa avancerade läkemedel för somatisk cellterapi måste eventuellt begränsas, tillfälligt eller permanent, till centra som har dokumenterad expertkunskap och sådan utrustning att de klarar att särskilt följa upp patienternas säkerhet. Ett liknande tillvägagångssätt kan vara relevant för vissa läkemedel inom genterapi som är kopplade till potentiella risker med replikationskompetenta infektiösa agens.

Aspekter knutna till övervakning på längre sikt med hänsyn till sent inträdande komplikationer måste också beaktas och, om relevant, behandlas i ansökan.

Om det är lämpligt skall sökanden lämna in en utförlig riskhanteringsplan som skall omfatta uppgifter från kliniska undersökningar och laboratorieförsök, uppgifter om epidemiologiska händelser och, om relevant, data från vävnadsbanker med vävnadsprover från givaren och mottagaren. Ett sådant system behövs för att det skall gå att spåra läkemedlet och reagera snabbt på misstänka biverkningsmönster.

▼M2

4. Särskilt ställningstagande till Xenotransplantationsläkemedel

För denna bilagas ändamål skall xenotransplantation betyda varje åtgärd som innebär transplantation, implantation eller infusion i en människa av antingen levande vävnad eller organ från djur eller mänskliga kroppsvätskor, celler, vävnader eller organ som har varit i kontakt ex vivo med levande icke-humana djurceller, -vävnader eller -organ.

Särskild vikt skall då fästas vid utgångsmaterialen.

I ett sådant sammanhang skall utförlig information om följande tillhandahållas enligt särskilda riktlinjer:

— Djurens härkomst.

— Djurhållning och djurskötsel.

— Genetiskt modifierade djur (utvecklingsmetoder, beskrivning av transgena celler, typ av tillförd eller exciderad (knock out-) gen).

— Metoder för att hindra eller övervaka infektioner i käll-/givardjuret.

— Provmetoder för att avslöja infektiösa agens.

— Utrustning och anläggningar.

— Kontroll av utgångs- och råmaterial.

— Spårbarhet.

▼B

BILAGA II

DEL A

Upphävda direktiv och senare ändringar

(hänvisningar i artikel 128)

Rådets direktiv 65/65/EEG (EGT 22, 9.2.1965, s. 369/65).

Rådets direktiv 66/454/EEG (EGT 144, 5.8.1966, s. 2658/66).

Rådets direktiv 75/319/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13).

Rådets direktiv 83/570/EEG (EGT L 332, 28.11.1983, s. 1).

Rådets direktiv 87/21/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 36).

Rådets direktiv 89/341/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 11).

Rådets direktiv 92/27/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 8).

Rådets direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).

Rådets direktiv 75/318/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 1).

Rådets direktiv 83/570/EEG.

Rådets direktiv 87/19/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 31).

Rådets direktiv 89/341/EEG.

Kommissionens direktiv 91/507/EEG (EGT L 270, 26.9.1991, s. 32).

Rådets direktiv 93/39/EEG.

Kommissionens direktiv 1999/82/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 7)

Kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9)

Rådets direktiv 75/319/EEG.

Rådets direktiv 78/420/EEG (EGT L 123, 11.5.1978, s. 26).

Rådets direktiv 83/570/EEG.

Rådets direktiv 89/341/EEG.

Rådets direktiv 92/27/EEG.

Rådets direktiv 93/39/EEG.

Kommissionens direktiv 2000/38/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 28)

Rådets direktiv 89/342/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 14).

Rådets direktiv 89/343/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 16).

Rådets direktiv 89/381/EEG (EGT L 181, 28.6.1989, s. 44).

Rådets direktiv 92/25/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 1).

Rådets direktiv 92/26/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 5).

Rådets direktiv 92/27/EEG.

Rådets direktiv 92/28/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 13).

Rådets direktiv 92/73/EEG (EGT L 297, 13.10.1992, s. 8).

▼B

DEL B

Tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning

(hänvisningar i artikel 128)

Direktiv	Tidsgräns för genomförande
Direktiv 65/65/EEG	31 december 1966
Direktiv 66/454/EEG	—
Direktiv 75/318/EEG	21 november 1976
Direktiv 75/319/EEG	21 november 1976
Direktiv 78/420/EEG	—
Direktiv 83/570/EEG	31 oktober 1985
Direktiv 87/19/EEG	1 juli 1987
Direktiv 87/21/EEG	1 juli 1987 1 januari 1992 (1)
Direktiv 89/341/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/342/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/343/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/381/EEG	1 januari 1992
Direktiv 91/507/EEG	1 januari 1992 (2) 1 januari 1995 (3)
Direktiv 92/25/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/26/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/27/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/28/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/73/EEG	31 december 1993
Direktiv 93/39/EEG	1 januari 1994 (4) 1 januari 1998 (5)
Direktiv 1999/82/EG	1 januari 2000
Direktiv 1999/83/EG	1 mars 2000
Direktiv 2000/38/EG	5 december 2001

(1) Tidsgräns för genomförande i Grekland, Spanien och Portugal.
(2) Med undantag av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.
(3) Tidsgräns för genomförande av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.
(4) Med undantag av artikel 1.6.
(5) Tidsgräns för genomförande av artikel 1.7.

▼B

BILAGA III

JÄMFÖRELSETABELL

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 1.1-1.3	art 1.1-1.3										
art 1.4			bilaga	art 1.1 och 1.2							
art 1.5											art 1
art 1.6-1.9					art 1.2						
art 1.10						art 1.1					
art 1.11-1.16			art 29b st 1								
art 1.17 och 1.18							art 1.2				
art 1.19								art 1.2 andra meningen			
art 1.20-1.26									art 1.2		
art 1.27			art 8 st 1								
art 1.28			art 10.1								
art 2	art 2.1										
art 3.1-3.2	art 1.4-1.5 art 2.3 1:a streck										
art 3.3-3.4	art 2.3 2:a-3:e streck										
art 3.5					art 1.1						
art 3.6						art 1.2					
art 4.1					art 1.3						
art 4.2						art 1.3					
art 4.3	art 3 st 2										

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 4.4	art 6										
art 5	art 2.4										
art 6.1	art 3 st 1										
art 6.2					art 2 1:a meningen						
art 7					art 2 2:a meningen						
art 8.1-8.2	art 4 st 1-2										
art 8.3 a-8.3 e)	art 4 st 3 punkt 1-5	art 1 st 1									
art 8.3 f-8.3 i)	art 4 st 3 punkt 6-8.1										
art 8.3 j-8.3 l)	art 4 st 9-11										
art 9					art 3						
art 10.1	art 4 st 3 punkt 8.2										
art 10.2		art 1 st 2									
art 11.1-11.5.3	art 4a.1-1.5.3										
art 11.5.4	art 4a.5.4			art 3							
art 11.5.5-6.4	art 4a.5.5-4a.6.4										
art 11.6.5	art 4a.6.6										
art 11.7	art 4a.6.5										
art 11.8-11.9					art 4						
art 12.1			art 1								
art 12.2 och 3			art 2								
art 13											art 6.1 och 2

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 14.1-14.2											art 7.1 och 7.4
art 14.3											art 4 st 2
art 15											art 8
art 16											art 9
art 17	art 7										
art 18	art 7a										
art 19			art 4								
art 20			art 5								
art 21	art 4b										
art 22	art 10.2										
art 23	art 9a										
art 24	art 10.1										
art 25	art 9										
art 26	art 5										
art 27			art 8								
art 28.1			art 9.3								
art 28.2			art 9.1								
art 28.3			art 9.2								
art 28.4			art 9.4								
art 29			art 10								
art 30			art 11								
art 31			art 12								
art 32			art 13								
art 33			art 14.1								
art 34			art 14.2-14.4								

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 35			art 15								
art 36			art 15a								
art 37			art 15b								
art 38			art 15c								
art 39			art 14.5								
art 40			art 16								
art 41			art 17								
art 42			art 18								
art 43			art 20.1								
art 44			art 20.2								
art 45			art 20.3								
art 46			art 19								
art 47			art 19a								
art 48			art 21								
art 49			art 23								
art 50			art 24								
art 51.1-51.2			art 22.1								
art 51.3			art 22.2								
art 52			art 25								
art 53											art 3
art 54									art 2.1		
art 55									art 3		
art 56									art 4.1		
art 57									art 5.2		
art 58									art 6		

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 59									art 7.1-7.2		
art 60									art 5.1 och art 9		
art 61									art 10.1-10.4		
art 62									art 2.2 och art 7.3		
art 63.1									art 4.2		
art 63.2									art 8		
art 63.3									art 10.5		
art 64									art 11.1		
art 65									art 12		
art 66					art 5						
art 67					art 6.1						
art 68											art 2.2
art 69											art 7.2-7.3
art 70								art 2			
art 71								art 3			
art 72								art 4			
art 73								art 5.1			
art 74								art 5.2			
art 75								art 6.2			
art 76							art 2				
art 77							art 3				
art 78							art 4.1				
art 79							art 5				

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 80							art 6				
art 81							art 7				
art 82							art 8				
art 83							art 9				
art 84							art 10				
art 85											art 9
art 86										art 1.3-1.4	
art 87										art 2	
art 88										art 3.1-3.6 första meningen	
art 89										art 4	
art 90										art 5	
art 91										art 6	
art 92										art 7	
art 93										art 8	
art 94										art 9	
art 95										art 10	
art 96										art 11	
art 97.1-97.4										art 12.1-12.2	
art 97.5										art 12.4	
art 98										art 13	
art 99										art 14	
art 100											art 6.3
art 101			art 29e								

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 102			art 29a								
art 103			art 29c								
art 104			art 29d								
art 105			art 29f								
art 106.1			art 29g								
art 106.2			art 29b st 2								
art 107			art 29h								
art 108			art 29i								
art 109						art 3.1-3.3					
art 110						art 3.4					
art 111.1			art 26 st 1 och 2								
art 111.2				art 4.1							
art 111.3			art 26 st 3								
art 112	art 8		art 27								
art 113				art 4.2		art 4.2					
art 114.1				art 4.3							
art 114.2						art 4.3					
art 115						art 4.1					
art 116	art 11										
art 117			art 28								
art 118			art 29								
art 119											art 4 st 1
art 120		art 2a st 1									
art 121		art 2b	art 37a								

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 122			art 30								
art 123			art 33								
art 124											art 5
art 125	art 12		art 31				art 4.2		art 11.2	art 12.3	
art 126 st 1	art 21										
art 126 st 2			art 32								
art 127			art 28a								
art 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga I		bilaga									
bilaga II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—