Denne tekst tjener udelukkende som dokumentationsværktøj og har ingen retsvirkning. EU's institutioner påtager sig intet ansvar for dens indhold. De autentiske udgaver af de relevante retsakter, inklusive deres betragtninger, er offentliggjort i den Europæiske Unions Tidende og kan findes i EUR-Lex. Disse officielle tekster er tilgængelige direkte via linkene i dette dokument

►B

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EF

af 6. november 2001

om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler

(EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67)

Ændret ved:

		Tidende		
		nr.	side	dato
►M1	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2002/98/EF af 27. januar 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Kommissionens direktiv 2003/63/EF af 25. juni 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/24/EF af 31. marts 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/27/EF af 31. marts 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2008/29/EF af 11. marts 2008	L 81	51	20.3.2008
►M8	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/53/EF af 18. juni 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Kommissionens direktiv 2009/120/EF af 14. september 2009	L 242	3	15.9.2009
►M10	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/84/EU af 15. december 2010	L 348	74	31.12.2010
►M11	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/62/EU af 8. juni 2011	L 174	74	1.7.2011
►M12	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2012/26/EU af 25. oktober 2012	L 299	1	27.10.2012
►M13	Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/5 af 11. december 2018	L 4	24	7.1.2019

Berigtiget ved:

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

►C2 Berigtigelse, EUT L 276 af 21.10.2011, s. 63 (2010/84/EU)

►C3 Berigtigelse, EUT L 126 af 15.5.2012, s. 15 (2004/27/EF)

▼B

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EF

af 6. november 2001

om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler

AFSNIT I

DEFINITIONER

Artikel 1

I dette direktiv forstås ved:

▼M4

———————

2) *Lægemiddel:*

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

eller

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

▼B

3) *Stof:*

ethvert stof, uanset dets oprindelse, idet dette kan være:

— menneskeligt, som for eksempel:

menneskeblod og præparater af menneskeblod

— animalsk, som for eksempel:

mikroorganismer, hele dyr, dele af organer, dyriske sekreter, toksiner, stoffer udvundet ved ekstraktion, blodpræparater

— vegetabilsk, som for eksempel:

mikroorganismer, planter, plantedele, plantesekreter, stoffer udvundet ved ekstraktion

— kemisk, som for eksempel:

grundstoffer, naturlige kemiske stoffer, samt kemiske præparater, fremstillet ved omdannelse eller syntese.

▼M11

3a) *Virksomt stof*

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

3b) *Hjælpestof*

enhver bestanddel af et lægemiddel bortset fra det virksomme stof og emballeringsmaterialerne.

▼B

4) *Immunologisk lægemiddel:*

ethvert lægemiddel i form af vacciner, toksiner, sera eller allergener:

a) vacciner, toksiner eller sera omfatter især:

i) midler, som anvendes med henblik på at fremkalde en aktiv immunitet, såsom koleravaccine, BCG, vaccine mod poliomyelitis og koppevaccine

ii) midler, som anvendes til diagnosticering af immunitetstilstande, såsom tuberkulin, samt PPD-tuberkulin, toksiner anvendt til Schick- og Dick-prøver og brucellin

iii) midler, som anvendes med henblik på at fremkalde en passiv immunitet, såsom difteriantitoksin, antikoppeglobulin og antilymfocytisk globulin.

b) »allergenpræparat« er et lægemiddel, som har til formål at påvise eller fremkalde en specifik erhvervet ændring i den immunologiske reaktion på et allergi-fremkaldende stof.

▼M6

4a) *Lægemiddel til avanceret terapi:*

et produkt som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi ([1]).

▼M4

5) *Homøopatisk lægemiddel:*

Et lægemiddel fremstillet af stoffer kaldet homøopatiske stammer efter en homøopatisk fremstillingsmetode som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i de farmakopéer, der på nuværende tidspunkt har officiel status i medlemsstaterne. Et homøopatisk lægemiddel kan indeholde flere ►C3 virksomme ◄ stoffer.

▼B

6) *Radioaktivt lægemiddel:*

ethvert lægemiddel, der i brugsklar form indeholder en eller flere radionukleider (radioaktive isotoper), der er tilsat til medicinske formål.

7) *Radionukleid-generator:*

ethvert system omfattende et fastgjort moderradionukleid, hvorfra der produceres et datterradionukleid, der skal frigøres ved eluering eller en anden metode, og anvendes i et radioaktivt lægemiddel.

8) ►M4 *Kit* ◄*:*

enhver tilberedning, der skal rekonstitueres eller kombineres med radionukleider i det færdige radioaktive lægemiddel, sædvanligvis forud for dets indgift.

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

▼B

9) *Radionukleid-præcursor:*

ethvert andet radionukleid til radioaktiv mærkning af et andet stof forud for dets indgift.

10) *Lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker:*

lægemidler, der fremstilles industrielt af offentlige eller private virksomheder på basis af blodbestanddele; disse lægemidler omfatter især albumin, koagulations-faktorer og immunoglobuliner af menneskelig oprindelse.

▼M10

11) *Bivirkning*

en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel.

▼B

12) *Alvorlig bivirkning:*

en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

13) *Uventet bivirkning:*

en bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i resuméet af produktegenskaberne.

▼M10

_____

15) *Sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring*

enhver undersøgelse vedrørende et godkendt lægemiddel, som gennemføres med henblik på at identificere, karakterisere eller kvantificere en sikkerhedsrisiko, bekræfte lægemidlets sikkerhedsprofil eller måle effektiviteten af risikostyringsforanstaltninger.

▼B

16) *Misbrug af lægemidler:*

vedvarende eller sporadisk, tilsigtet overdrevent brug af lægemidler, som ledsages af skadelig fysiske eller psykologiske virkninger.

17) *Engrosforhandling af lægemidler:*

enhver form for virksomhed, som består i at aftage, opbevare, levere eller udføre lægemidler med undtagelse af udlevering af lægemidler til forbrugerne; denne virksomhed udøves sammen med fabrikanter eller deres depositarer, importører, andre grossister eller med apotekere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne i den pågældende medlemsstat.

▼M11

17a) *Formidling af lægemidler*

enhver form for virksomhed i tilknytning til salg eller køb af lægemidler, undtagen engrosforhandling, der ikke indbefatter fysisk håndtering og som består i at forhandle uafhængigt og på vegne af en anden juridisk eller fysisk person.

▼B

18) *Forpligtelse til offentlig tjeneste:*

den forpligtelse, der pålægges de pågældende grossister, til til stadighed at garantere et udvalg af lægemidler, som imødekommer behovene inden for et bestemt geografisk område, og til at sikre levering af de produkter, der anmodes om med meget kort frist inden for hele det pågældende område.

▼M4

18a) *Repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen:*

Den person, almindeligvis benævnt den lokale repræsentant, der er udpeget af indehaveren af markedsføringstilladelsen til at repræsentere denne i den pågældende medlemsstat.

▼B

19) *Recept*

en recept på lægemidler, udstedt af en sundhedsperson, der er bemyndiget dertil.

▼M4

20) *Lægemidlets navn:*

Et navn, der kan være enten et særnavn, der ikke må kunne forveksles med fællesnavnet, eller et fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse i forbindelse med et varemærke eller navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen.

▼B

21) *Fællesnavn:*

det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn eller, såfremt et sådan ikke findes, det gængse fællesnavn.

22) *Lægemidlets styrke:*

indholdet af virksomme stoffer udtrykt i mængde pr. dosisenhed, rumfangsenhed eller vægtenhed alt efter præsentationsform.

23) *Indre emballage:*

den beholder eller enhver anden form for pakning, som er i direkte kontakt med lægemidlet.

24) *Ydre emballage:*

den emballage, der omgiver den indre emballage.

25) *Etikettering:*

de oplysninger, der er påført den indre eller den ydre emballage.

▼B

26) *Indlægsseddel:*

den indlægsseddel, der indeholder information til brugeren, og som følger med lægemidlet.

▼M13

26a) *Ændring eller ændring af betingelserne for en markedsføringstilladelse:*

En ændring af indholdet i de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i:

a) artikel 8, stk. 3, og artikel 9-11 i nærværende direktiv og bilag I hertil, artikel 6, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004 og i artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007, og

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

▼M4

27) *Agentur:*

Det Europæiske Lægemiddelagentur oprettet ved forordning (EF) nr. 726/2004 ([1]).

28) *Risiko ved lægemidlets anvendelse:*

— enhver risiko forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning for patientens helbred eller folkesundheden

— enhver risiko for uønskede virkninger på miljøet.

28a) *Forholdet mellem fordele og risici:*

En vurdering af lægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til de risici, der er beskrevet i nr. 28), første led.

▼M10

28b) *Risikostyringssystem*

en række lægemiddelovervågningsaktiviteter og indgreb, der har til formål at identificere, karakterisere, forebygge eller minimere risiciene ved et lægemiddel, herunder vurdering af aktiviteternes og indgrebenes effektivitet.

28c) *Risikostyringsplan*

en detaljeret beskrivelse af risikostyringssystemet.

28d) *Lægemiddelovervågningssystem*

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

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

▼**M10**

28e) *Master fil for lægemiddelovervågningssystemet*

en detaljeret beskrivelse af det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender i forbindelse med et eller flere godkendte lægemidler.

▼**M3**

29) *Traditionelt plantelægemiddel:*

Ethvert plantelægemiddel, som opfylder betingelserne i artikel 16a, stk. 1.

30) *Plantelægemiddel:*

Ethvert lægemiddel, der som aktive bestanddele udelukkende indeholder et eller flere droger eller et eller flere drogetilberedninger eller en sammensætning af et eller flere af disse droger og et eller flere af disse drogetilberedninger.

31) *Droger:*

Alle hovedsageligt hele, fragmenterede eller skårede planter, plantedele, alger, svampe eller mosser, som foreligger i ubehandlet — normalt tørret, men eventuelt også frisk — form. Visse ekssudater, der ikke har undergået en særlig behandling, betragtes også som droger. En præcis definition af droger omfatter den anvendte plantedel og det botaniske navn ifølge det binomiale system (slægt, art, varietet og autor).

32) *Drogetilberedninger:*

Tilberedninger, som er fremstillet ved at behandle droger ved ekstraktion, destillation, presning, fraktionering, rensning, opkoncentrering eller fermentering. Disse omfatter findelte eller pulveriserede droger, tinkturer, ekstrakter, æteriske olier, pressesafter og forarbejdede ekssudater.

▼**M11**

33) *Forfalsket lægemiddel*

ethvert lægemiddel med en urigtig beskrivelse af:

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

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

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

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

▼B

AFSNIT II

ANVENDELSESOMRÅDE

▼M4

Artikel 2

1. Nærværende direktiv finder anvendelse på humanmedicinske lægemidler, som skal markedsføres i medlemsstaterne, og som enten er fremstillet industrielt eller under anvendelse af en industriel proces.

2. I tilfælde af tvivl om, hvorvidt et produkt ud fra en samlet bedømmelse af dets egenskaber kan være omfattet af definitionen af lægemiddel og definitionen af et produkt henhørende under anden fællesskabslovgivning, finder dette direktiv anvendelse.

▼M11

3. Uanset denne artikels stk. 1 og artikel 3, nr. 4, finder afsnit IV i dette direktiv anvendelse på fremstilling af lægemidler, der alene er bestemt til eksport, og på mellemprodukter, virksomme stoffer og hjælpestoffer.

4. Stk. 1 berører ikke artikel 52b og 85a.

▼B

Artikel 3

Dette direktiv anvendes ikke på:

1) lægemidler, der tilberedes på et apotek efter lægerecept til en bestemt patient (almindeligvis benævnt magistrelle lægemidler)

2) lægemidler, der tilberedes på et apotek ifølge forskrifterne i en farmakopé og er bestemt til direkte udlevering til det pågældende apoteks kunder (almindeligvis benævnt officinelle lægemidler)

▼M4

3) lægemidler bestemt til forsknings- eller udviklingsforsøg, dog med forbehold af bestemmelserne i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ([1])

▼B

4) mellemprodukter bestemt til senere forarbejdning af en autoriseret fremstiller

5) radionukleider i form af lukkede kilder

▼M4

6) fuldblod, plasma og blodceller af menneskelig oprindelse, bortset fra plasma, der fremstilles under anvendelse af en industriel proces.

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

▼M6

7) Lægemidler til avanceret terapi som defineret i forordning (EF) nr. 1394/2007, som fremstilles på ikke-rutinemæssig basis i overensstemmelse med specifikke kvalitetsstandarder og anvendes i samme medlemsstat på et hospital på en læges eneansvar for at efterkomme en individuel lægelig anvisning på et skræddersyet lægemiddel til en enkelt patient.

Fremstilling af sådanne lægemidler skal godkendes af medlemsstatens kompetente myndighed. Medlemsstaterne sikrer, at nationale krav vedrørende sporbarhed og lægemiddelovervågning samt de i dette nummer nævnte specifikke kvalitetsstandarder svarer til dem, der er fastsat på fællesskabsplan for så vidt angår lægemidler til avanceret terapi, for hvilke der kræves godkendelse i medfør af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur ([1]).

▼B

Artikel 4

1. Dette direktiv indeholder ikke undtagelser fra fællesskabsbestemmelserne vedrørende strålebeskyttelse af personer, der gennemgår medicinske undersøgelser eller behandlinger, eller fra fællesskabsreglerne om de grundlæggende normer for beskyttelse af befolkningens og arbejdstagernes sundhed mod de farer, der er forbundet med ioniserende stråling.

2. Dette direktiv berører ikke Rådets afgørelse 86/346/EØF af 25. juni 1986 om accept på Fællesskabets vegne af den europæiske overenskomst om udveksling af terapeutiske stoffer af menneskelig oprindelse ([2]).

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

4. Dette direktiv berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser salg, udlevering eller brug af lægemidler som svangerskabsforebyggende eller abortfremkaldende midler. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen de pågældende nationale lovbestemmelser.

▼M6

5. Dette direktiv og samtlige forordninger, der er henvist til heri, berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser anvendelsen af særlige typer humane eller animalske celler eller salg, udlevering eller brug af lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af sådanne celler, af årsager, der ikke er anført i ovennævnte fællesskabslovgivning. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om den relevante nationale lovgivning. Kommissionen gør disse oplysninger offentligt tilgængelige i et register.

([1]) EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1. Ændret ved forordning (EF) nr. 1901/2006 (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1).
([2]) EFT L 207 af 30.7.1986, s. 1.

▼M4

Artikel 5

1. En medlemsstat kan, i overensstemmelse med gældende lovgivning og for at opfylde særlige behov, dispensere fra bestemmelserne i nærværende direktiv for så vidt angår lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet i henhold til anvisninger fra sundhedspersoner, der er beføjet dertil på disses personlige og direkte ansvar til en bestemt patient.

2. Medlemsstaterne kan midlertidigt tillade udlevering af et ikke-godkendt lægemiddel, hvis der foreligger mistanke om eller bekræftelse af spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der kan forårsage skader.

3. Med forbehold af bestemmelserne i stk. 1 kan medlemsstaterne fastsætte bestemmelser, der skal sikre at indehavere af en markedsføringstilladelse, fremstillere og sundhedspersoner ikke pålægges det civilretlige eller administrative ansvar for så vidt angår alle de konsekvenser, der måtte følge af brugen af et lægemiddel uden for de godkendte indikationer eller brugen af et ikke-godkendt lægemiddel, når denne brug anbefales eller kræves af en kompetent myndighed i tilfælde, hver der foreligger mistanke om eller bekræftelse af spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der kan forårsage skader. Disse bestemmelser finder anvendelse, uanset om der er udstedt en national eller en fællesskabstilladelse.

4. Produktansvar i henhold til i Rådets direktiv 85/374/EØF af 25. juli 1985 om tilnærmelse af medlemsstaternes administrativt eller ved lov fastsatte bestemmelser om produktansvar [1] er ikke omfattet af stk. 3.

▼B

AFSNIT III

MARKEDSFØRING

KAPITEL 1

Markedsføringstilladelse

Artikel 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Intet lægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har udstedt en tilladelse til markedsføring i henhold til dette direktiv, eller der er udstedt tilladelse dertil i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004 sammenholdt med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug [2] og forordning (EF) nr. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Når et lægemiddel har fået en første markedsføringstilladelse i henhold til første afsnit, skal eventuelle yderligere styrker, lægemiddelformer, administrationsveje og pakningsstørrelser samt alle ændringer og forlængelser også have en tilladelse i henhold til første afsnit eller omfattes af

[1] EFT L 210 af 7.8.1985, s. 29. Senest ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 1999/34/EF (EFT L 141 af 4.6.1999, s. 20).
[2] EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1.

▼M4

den oprindelige markedsføringstilladelse. Alle disse markedsføringstilladelser anses for at høre ind under samme samlede markedsføringstilladelse, især med henblik på anvendelsen af artikel 10, stk. 1.

1a. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for markedsføringen af lægemidlet. Udpegningen af en repræsentant fritager ikke indehaveren af markedsføringstilladelsen for dennes retlige ansvar.

▼B

2. Den i stk.1 nævnte tilladelse kræves ligeledes for radionukleid-generatorer, ►M4 kits ◄ og radionukleid-præcursorer til radiofarmaka samt industrielt fremstillede radioaktive lægemidler.

Artikel 7

En markedsføringstilladelse kræves ikke for radioaktive lægemidler, der er tilberedt på anvendelsestidspunktet af en person eller et institut, der i overensstemmelse med national lovgivning er autoriseret til at anvende sådanne lægemidler i et godkendt sygehus el. lign., og som udelukkende anvender tilladte radionukleid-generatorer, ►M4 kits ◄, eller radionukleid-præcursorer i overensstemmelse med fabrikantens instruktioner.

Artikel 8

1. For at opnå en markedsføringstilladelse, der ikke er omfattet af en procedure indført ved forordning (EØF) nr. 2309/93, skal en ansøgning indgives til den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

2. En markedsføringstilladelse kan kun udstedes til en ansøger, der er etableret i Fællesskabet.

3. Ansøgningen skal ledsages af følgende oplysninger og dokumentation forelagt i overensstemmelse med bilag I:

a) navn eller firma og bopæl eller hovedsæde for ansøgeren og i givet fald for fremstilleren

▼M4

b) lægemidlets navn

c) kvalitativ og kvantitativ oplysning om alle lægemidlets bestanddele, herunder det internationale fællesnavn (INN), der anbefales af Verdenssundhedsorganisationen, såfremt et sådant fællesnavn for lægemidlet findes, eller en henvisning til det kemiske navn (betegnelse)

ca) vurdering af de risici, som lægemidlet kan indebære for miljøet. Indvirkningen skal vurderes, og der skal i konkrete tilfælde indføres særlige bestemmelser med henblik på at begrænse den

▼B

d) beskrivelse af fremstillingsmåden

e) terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger

f) fosering, dispenseringsform, anvendelsesmåde samt formodet holdbarhed

▼M4

g) angivelse af de forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger, som skal træffes ved oplagring af lægemidlet, når det gives til patienter og ved bortskaffelse af affaldsprodukter samt en angivelse af mulige miljøfarer ved lægemidlet

h) beskrivelse af kontrolmetoder anvendt af fabrikanten

▼M11

ha) en skriftlig bekræftelse på, at fremstilleren af lægemidlet ved at gennemføre audits, jf. artikel 46, litra f), har kontrolleret, at fremstilleren af det virksomme stof har overholdt principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis. Den skriftlige bekræftelse skal indeholde en henvisning til datoen for auditten og en erklæring om, at resultatet af auditten bekræfter, at fremstillingen overholder principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis

▼M4

i) resultater af:

— farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) forsøg

— prækliniske (toksikologiske og farmakologiske) forsøg

— kliniske forsøg

▼M10

ia) en sammenfatning af ansøgerens lægemiddelovervågningssystem, som indeholder følgende elementer:

— dokumentation for, at ansøgeren råder over en sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning

— navnet på de medlemsstater, hvor den sagkyndige person er bosiddende og udfører sit arbejde

— den sagkyndige persons kontaktoplysninger

— en af ansøgeren underskrevet erklæring om, at vedkommende har de nødvendige midler til at varetage de opgaver og det ansvar, der er omhandlet i afsnit IX

— en henvisning til det sted, hvor master filen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares

iaa) den risikostyringsplan, der beskriver det risikostyringssystem, som ansøgeren vil indføre for det pågældende lægemiddel, samt en sammenfatning heraf

▼M4

ib) en erklæring om, at kliniske forsøg gennemført uden for EU opfylder de etiske krav i direktiv 2001/20/EF

j) et produktresumé i overensstemmelse med artikel 11 samt en model af den ydre emballage med de i artikel 54 omhandlede oplysninger og af den indre emballage med de i artikel 55 omhandlede oplysninger sammen med indlægssedlen i overensstemmelse med artikel 59

▼B

k) et dokument, hvoraf det fremgår, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af lægemidler i sit hjemland

▼M10

l) genparter af følgende:

— tilladelse til markedsføring af lægemidlet i en anden medlemsstat eller i et tredjeland, en sammenfatning af sikkerhedsdataene, herunder oplysningerne i de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, hvor sådanne indberetninger foreligger, og indberetninger om formodede bivirkninger, sammen med en liste over de medlemsstater, hvor en ansøgning om markedsføringstilladelse, der er indgivet i overensstemmelse med nærværende direktiv, er til behandling

— produktresuméet, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 11 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 21, og indlægssedlen, som foreslået i henhold til artikel 59 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 61

— nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om nægtelse af markedsføringstilladelse, det være sig i Unionen eller i et tredjeland, og begrundelserne for disse

▼M4

m) en genpart af en eventuel udpegning af lægemidlet som lægemiddel til en sjælden sygdom i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 141/2000 af 16. december 1999 om lægemidler til sjældne sygdomme ([1]), ledsaget af en genpart af agenturets udtalelse herom

▼M10

———————

▼M4

Dokumentation og oplysninger om resultater af de i første afsnit, litra i), omhandlede farmaceutiske, prækliniske og kliniske forsøg skal ledsages af udførlige resuméer i overensstemmelse med artikel 12.

▼M10

Det risikostyringssystem, der er omhandlet i første afsnit, litra iaa), skal stå i forhold til de identificerede risici og de potentielle risici ved lægemidlet og behovet for sikkerhedsdata, efter at der er givet tilladelse til markedsføring.

De oplysninger, der er omhandlet i første afsnit, ajourføres, såfremt og når det er nødvendigt.

▼B

Artikel 9

Foruden kravene i artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal en ansøgning om tilladelse til at markedsføre en radionukleid-generator også indeholde følgende oplysninger:

— en almindelig beskrivelse af systemet samt en udførlig beskrivelse af de bestanddele i systemet, der kan påvirke sammensætningen eller kvaliteten af datternukleid-præparatet

— kvalitativ og kvantitativ beskrivelse af eluatet eller sublimatet.

([1]) EFT L 18 af 22.1.2000, s. 1.

▼M4

Artikel 10

1. Uanset artikel 8, stk. 3, litra i), og med forbehold af lovgivningen vedrørende beskyttelse af industriel og kommerciel ejendomsret er ansøgeren ikke forpligtet til at forelægge resultater af prækliniske og kliniske forsøg, hvis han kan godtgøre, at lægemidlet er en generisk udgave af et referencelægemiddel, der er eller har været godkendt i henhold til artikel 6 i mindst otte år i en medlemsstat eller i Fællesskabet.

Et generisk lægemiddel, som har opnået godkendelse i medfør af denne bestemmelse, må ikke markedsføres, før den tiårige periode efter den oprindelige markedsføringstilladelse for referencelægemidlet er udløbet.

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

Den i andet afsnit fastsatte periode på ti år forlænges til maksimalt 11 år, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen i løbet af de otte første år af denne tiårsperiode opnår en tilladelse til en eller flere nye terapeutiske indikationer, som ved den videnskabelige evaluering, der foretages med henblik på at godkende dem, vurderes at udgøre en vigtig klinisk fordel i forhold til eksisterende behandlingsformer.

2. I denne artikel forstås ved:

a) »referencelægemiddel«: et lægemiddel, der er godkendt i henhold til artikel 6 og i overensstemmelse med artikel 8

b) »generisk lægemiddel«: et lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af ►C3 virksomme ◄ stoffer og samme lægemiddelform som referencelægemidlet, og hvis bioækvivalens med referencelægemidlet er påvist ved relevante biotilgængelighedsundersøgelser. De forskellige salte, estere, ætere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et ►C3 virksomt ◄ stof betragtes som samme ►C3 virksomme ◄ stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning. Er dette tilfældet, forelægger ansøgeren yderligere oplysninger, der godtgør, at de forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt ►C3 virksomt ◄ stof er sikre og/eller virkningsfulde. Forskellige orale lægemiddelformer med øjeblikkelig frigivelse betragtes som en og samme lægemiddelform. Ansøgeren kan fritages for at gennemføre biotilgængelighedsundersøgelser, hvis han kan påvise, at det generiske lægemiddel opfylder de relevante kriterier som defineret i de relevante detaljerede retningslinjer.

▼M4

3. Hvis lægemidlet ikke er omfattet af definitionen af et generisk lægemiddel i stk. 2, litra b), eller bioækvivalensen ikke kan påvises ved biotilgængelighedsundersøgelser, eller i tilfælde af ændringer, set i forhold til referencelægemidlet, af de ►C3 virksomme ◄ stoffer, de terapeutiske indikationer, styrken, lægemiddelformen eller administrationsvejen, skal resultaterne af de relevante prækliniske eller kliniske forsøg forelægges.

4. Hvis et biologisk lægemiddel, der svarer til et biologisk referenceprodukt, ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk lægemiddel, navnlig på grund af forskelle som følge af råvaren eller fordi fremstillingsprocesserne for det biologiske lægemiddel og det biologiske referenceprodukt er forskellige, skal der forelægges resultater af hensigtsmæssige prækliniske eller kliniske forsøg med relation til disse betingelser. De supplerende data, der skal forelægges, skal med hensyn til art og mængde opfylde de relevante kriterier i bilag I og de tilhørende detaljerede retningslinjer. Resultaterne af andre prøver og forsøg fra referencelægemidlets sag skal ikke forelægges.

5. Ud over bestemmelserne i stk. 1 indrømmes der i tilfælde, hvor ansøgningen vedrører en ny indikation for et velkendt stof, databeskyttelse i en ikke-kumulativ periode på et år, forudsat at der er foretaget væsentlige prækliniske eller kliniske undersøgelser vedrørende den nye indikation.

6. Gennemførelsen af de nødvendige undersøgelser og forsøg med henblik på anvendelsen af stk. 1-4 og de deraf følgende praktiske krav anses ikke for at være i strid med patentrettigheder og supplerende beskyttelsescertifikater for lægemidler.

Artikel 10a

Uanset artikel 8, stk. 3, litra i), og med forbehold af lovgivningen vedrørende beskyttelse af industriel og kommerciel ejendomsret er ansøgeren ikke forpligtet til at forelægge resultater af prækliniske eller kliniske forsøg, hvis han kan påvise, at de ►C3 virksomme ◄ stoffer, som indgår i lægemidlet, har fundet almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område i mindst ti år inden for Fællesskabet, og at de er effektive og tilstrækkeligt sikre i forhold til de i bilag I fastsatte betingelser. I så fald forelægges i stedet for forsøgsresultater en relevant bibliografisk videnskabelig dokumentation.

Artikel 10b

For lægemidler, der indeholder ►C3 virksomme ◄ stoffer, der indgår i godkendte lægemidlers sammensætning, som dog hidtil ikke har været kombineret til terapeutiske formål, skal der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra i), forelægges resultater af nye prækliniske eller nye kliniske forsøg vedrørende den nye kombination, uden at det dog er nødvendigt at fremlægge dokumentation vedrørende hvert enkelt ►C3 virksomt ◄ stof.

▼**M4**

Artikel 10c

Efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen kan indehaveren give sit samtykke til, at der henvises til den farmaceutiske, prækliniske og kliniske dokumentation, der er indeholdt i lægemidlets sagsakter, med henblik på behandling af en senere ansøgning for et lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til ►**C3** virksomme ◄ stoffer og samme lægemiddelform.

Artikel 11

Produktresuméet skal omfatte følgende oplysninger i denne rækkefølge:

1. Lægemidlets navn efterfulgt af styrke og lægemiddelform

2. Den kvalitative og kvantitative sammensætning af de ►**C3** virksomme ◄ stoffer og hjælpestoffer, som skal være bekendt med henblik på forsvarlig brug af lægemidlet, idet de almindelige fællesnavne eller kemiske betegnelser finder anvendelse

3. Lægemiddelform

4. Kliniske oplysninger:

   4.1. terapeutiske indikationer

   4.2. dosering og anvendelsesmåde for voksne og i fornødent omfang for børn

   4.3. kontraindikationer

   4.4. særlige advarsler og særlige forsigtighedsforanstaltninger under brugen og, for så vidt angår immunologiske lægemidler, særlige forsigtighedsforanstaltninger, der skal iagttages af personer, der håndterer det immunologiske lægemiddel og de personer, der giver det til patienter, sammen med de særlige forsigtighedsforanstaltninger, som patienten eventuelt skal iagttage

   4.5. medikamentelle eller andre interaktioner

   4.6. anvendelse under graviditet og amning

   4.7. virkninger på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner

   4.8. bivirkninger

   4.9. overdosering (symptomer, nødhjælpsbehandling, modgift)

▼M4

5. Farmakologiske egenskaber:

5.1. farmakodynamiske egenskaber

5.2. farmakokinetiske egenskaber

5.3. prækliniske sikkerhedsdata

6. Farmaceutiske oplysninger:

6.1. liste over hjælpestoffer

6.2. væsentlige uforligeligheder

6.3. holdbarhed, i givet fald efter lægemidlets rekonstitution, eller efter at den indre emballage er åbnet for første gang

6.4. særlige opbevaringsregler

6.5. emballagens indhold og art

6.6. eventuelt særlige forholdsregler for bortskaffelse af et brugt lægemiddel eller affald, der stammer fra dette lægemiddel

7. Indehaveren af markedsføringstilladelsen

8. Markedsføringstilladelsesnummer/-numre

9. Dato for første tilladelse/fornyelse af tilladelsen

10. Dato for tekstændring

11. For så vidt angår radioaktive lægemidler, fuldstændige supplerende oplysninger om den interne strålingsdosimetri

12. For så vidt angår radioaktive lægemidler, supplerende detaljerede instruktioner om færdigtilberedning og kontrol med kvaliteten af produktet og i givet fald den længste opbevaringstid, hvorunder et mellemprodukt, som f.eks. et eluat eller et brugsklart radioaktivt lægemiddel opfylder sine specifikationer.

Hvad angår godkendelser i henhold til artikel 10 er det ikke nødvendigt at indbefatte de dele af produktresuméet for referencelægemidler, der henviser til teurapeutiske indikationer eller doseringsanvisninger, som stadig er omfattet af patentlovgivningen på det tidspunkt, hvor det generiske lægemiddel markedsføres.

▼M10

For de lægemidler, som er anført på den liste, der er omhandlet i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004, skal produktresuméet indeholde følgende oplysning: »Dette lægemiddel er underkastet supplerende overvågning«. Denne oplysning skal følge efter det i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede sorte symbol og efterfølges af en passende standardforklaring.

▼M10

For alle lægemidlers vedkommende skal produktresuméet ligeledes indeholde en standardformulering, hvormed sundhedspersoner udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger i overensstemmelse med det nationale system for spontan indberetning som omhandlet i artikel 107a, stk. 1. Det skal være muligt at foretage indberetninger på flere forskellige måder, herunder elektronisk indberetning, i overensstemmelse med artikel 107a, stk. 1, andet afsnit.

▼M4

Artikel 12

1. Ansøgeren drager omsorg for, at de i artikel 8, stk. 3, sidste afsnit, omhandlede udførlige resuméer udarbejdes og underskrives af personer, der har de nødvendige tekniske eller faglige kvalifikationer, hvilket skal fremgå af en kortfattet levnedsbeskrivelse, før materialet forelægges de kompetente myndigheder.

2. De personer, der er i besiddelse af de i stk. 1 nævnte tekniske eller faglige kvalifikationer, skal begrunde en eventuel anvendelse af den i artikel 10a, omhandlede videnskabelige bibliografiske dokumentation på de i bilag I fastsatte betingelser.

3. De udførlige resuméer indgår i den dokumentation, ansøgeren forelægger de kompetente myndigheder.

▼B

KAPITEL 2

Særlige bestemmelser for homøopatiske lægemidler

▼M4

Artikel 13

1. Medlemsstaterne påser, at de homøopatiske lægemidler, der fremstilles og markedsføres i Fællesskabet, godkendes eller registreres i overensstemmelse med artikel 14, 15 og 16, bortset fra lægemidler, som er registreret eller godkendt i overensstemmelse med den nationale lovgivning frem til og med den 31. december 1993. I tilfælde af registreringer finder artikel 28 og artikel 29, stk. 1-3, anvendelse.

2. Medlemsstaterne indfører en særlig, forenklet registreringsprocedure for de i artikel 14 omhandlede homøopatiske lægemidler.

▼B

Artikel 14

1. Kun homøopatiske lægemidler, der opfylder alle følgende betingelser, kan tillades ved en særlig, forenklet registreringsprocedure:

— oral indgift eller udvortes brug

— der findes ingen særlige terapeutiske indikationer på etiketten eller i informationen om lægemidlet

▼B

— fortyndingsgraden skal sikre, at lægemidlet er uskadeligt; især må det hverken indeholde mere end en pp 10 000 af grundtinkturen eller mere end 1/100 af den laveste dosis, der eventuelt anvendes inden for traditionel medicin for virksomme stoffer, hvis tilstedeværelse i et traditionelt lægemiddel medfører receptpligt.

▼M7

Kommissionen kan med henvisning til ny videnskabelig viden tilpasse bestemmelserne i første afsnit, tredje led. Denne foranstaltning, som har til formål at ændre ikke-væsentlige bestemmelser i dette direktiv, vedtages efter forskriftsproceduren med kontrol i artikel 121, stk. 2a.

▼B

Ved registreringen udarbejder medlemsstaterne en klassifikation for udleveringen af lægemidlet.

2. De kriterier og procedureregler, der omhandles i artikel 4, stk. 4, artikel 17, stk. 1, og artikel 22 til 26, 112, 116 og 125, finder tilsvarende anvendelse på den særlige, forenklede registreringsprocedure for homøopatiske lægemidler, dog ikke på beviset for terapeutisk virkning.

▼M4

_____

▼B

Artikel 15

Ansøgningen om særlig, forenklet registrering kan omfatte en række lægemidler fremstillet af samme homøopatiske stamme(r). Ansøgningen vedlægges følgende dokumenter for især at påvise disse lægemidlers farmaceutiske kvalitet og de fremstillede partiers ensartethed:

— de(n) homøopatiske stamme(r)s videnskabelige benævnelse eller en anden benævnelse fra en farmakopé med angivelse af de forskellige indgiftsmåder, dispenseringsformer og fortyndingsgrad, der skal registreres

▼M4

— dokumentation med beskrivelse af fremstillingen af og kontrollen med stammen/stammerne, som beviser midlets homøopatiske anvendelse ved hjælp af en fyldestgørende bibliografi

▼B

— dokumentation for fremstilling og kontrol for hver dispenseringsform og beskrivelse af fortyndings- og potenseringsmetoder

— tilladelsen til fremstilling af de pågældende lægemidler

— kopi af eventuelle registreringer eller godkendelser for samme lægemidler i andre medlemsstater

▼M4

— en eller flere modeller af den ydre og indre emballage til de lægemidler, der skal registreres

▼B

— oplysninger vedrørende lægemidlets holdbarhed.

▼B

Artikel 16

1. Homøopatiske lægemidler bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 14, stk. 1, skal godkendes og etiketteres i overensstemmelse med ►M4 artikel 8 og artikel 10,10a, 10b, 10c og 11 ◄.

2. En medlemsstat kan på sit område indføre eller bibeholde særlige bestemmelser vedrørende ►M4 prækliniske ◄ og kliniske afprøvninger af homøopatiske lægemidler, som ikke er omfattet af artikel 14, stk. 1, i overensstemmelse med de principper og den særlige praksis, der gælder for homøopati i denne medlemsstat.

I så fald underretter medlemsstaten Kommissionen om de gældende særregler.

3. Bestemmelserne i afsnit IX finder anvendelse på homøopatiske lægemidler, bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 14, stk. 1.

▼M3

KAPITEL 2a

Særlige bestemmelser for traditionelle plantelægemidler

Artikel 16a

1. En forenklet registreringsprocedure (i det følgende benævnt »registrering som traditionelt anvendt lægemiddel«) indføres hermed for plantelægemidler, som opfylder alle følgende kriterier:

a) de har indikationer, der udelukkende er passende for traditionelle plantelægemidler, som i kraft af deres sammensætning og formål er beregnet til og udformet med henblik på anvendelse uden lægeligt tilsyn til diagnosticering, ordination eller overvågning af behandlingen

b) de er udelukkende til behandling i overensstemmelse med en nærmere angiven styrke og dosering

c) de indtages oralt, er til udvortes brug og/eller til inhalering

d) perioden for traditionel anvendelse, jf. artikel 16c, stk. 1, litra c), er udløbet

e) data om lægemidlets traditionelle anvendelse er fyldestgørende, navnlig er det dokumenteret, at midlet ikke er skadeligt ved forskriftsmæssig brug, og det kan på grundlag af lang tids brug og erfaring kan antages, at lægemidlet har farmakologisk effekt eller virkning.

2. Uanset artikel 1, nr. 30, er tilstedeværelsen i et plantelægemiddel af vitaminer eller mineraler, hvis sikkerhed er veldokumenteret, ikke til hinder for, at lægemidlet er berettiget til registrering i overensstemmelse med stk. 1 under forudsætning af, at vitaminernes eller mineralernes virkning understøtter de aktive plantebestanddeles virkning med hensyn til de angivne indikationer.

3. Bestemmelserne i dette kapitel finder ikke anvendelse i tilfælde, hvor de kompetente myndigheder skønner, at et traditionelt plantelægemiddel opfylder kriterierne for tilladelse til markedsføring i overensstemmelse med artikel 6 eller for registrering ifølge artikel 14.

▼**M3**

Artikel 16b

1. Ansøgeren og indehaveren af registreringen skal være etableret i Fællesskabet.

2. For at et lægemiddel kan registreres som traditionelt anvendt plantelægemiddel, indsender ansøgeren en ansøgning til de kompetente myndigheder i medlemsstaten.

Artikel 16c

1. Ansøgningen skal være ledsaget af:

a) de oplysninger og dokumenter:

   i) der er anført i artikel 8, stk. 3, litra a)-h), litra j) og litra k)

   ii) resultaterne af de farmaceutiske forsøg, der er anført i artikel 8, stk. 3, litra i), andet led

   iii) produktresumeet uden de data, der er angivet i artikel 11, stk. 4

   iv) i tilfælde af sammensætninger som anført i artikel 1, nr. 30, eller artikel 16a, stk. 2, de oplysninger, der er nævnt i artikel 16a, stk. 1, litra e), vedrørende sammensætningen som sådan; hvis de enkelte aktive bestanddele ikke er tilstrækkeligt kendte, skal oplysningerne også vedrøre de enkelte aktive bestanddele

b) en markedsføringstilladelse eller registrering af lægemidlet, som ansøgeren har opnået i en anden medlemsstat eller i et tredjeland med henblik på markedsføring, samt nærmere oplysninger om enhver afgørelse om nægtelse af en sådan tilladelse eller registrering, både inden for Fællesskabet og i et tredjeland, og grundene hertil

c) bibliografisk dokumentation eller ekspertudtalelser, der godtgør, at det pågældende lægemiddel eller et tilsvarende middel har fundet medicinsk anvendelse i mindst 30 år forud for datoen for ansøgningen, herunder mindst 15 år i Fællesskabet. Udvalget for Plantelægemidler udarbejder på anmodning fra den medlemsstat, hvor ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt lægemiddel er indgivet, en udtalelse om, hvorvidt der er tilstrækkelig dokumentation for, at lægemidlet eller det tilsvarende middel har været anvendt over lang tid. Medlemsstaten fremlægger relevant dokumentation til støtte for forelæggelsen

d) en bibliografisk gennemgang af sikkerhedsdata samt en ekspertrapport og, hvis det kræves af den kompetente myndighed efter yderligere anmodning, de nødvendige data til vurdering af lægemidlets sikkerhed.

Bilag I finder tilsvarende anvendelse på oplysninger og dokumenter, der er opregnet i litra a).

2. Et tilsvarende middel som det, der er anført i stk. 1, litra c), kendetegnes ved at have samme aktive bestanddele uden hensyn til anvendte hjælpestoffer, samme eller lignende formål, tilsvarende styrke og dosering og samme eller lignende administrationsvej som det lægemiddel, ansøgningen vedrører.

▼M3

3. Kravet om at dokumentere medicinsk anvendelse i hele denne periode på 30 år, som anført i stk. 1, litra c), er opfyldt, selv om produktets markedsføring ikke har været baseret på en særskilt tilladelse. Kravet er ligeledes opfyldt, hvis antallet af eller mængden af bestanddele i lægemidlet er blevet reduceret i denne periode.

4. Når midlet har været anvendt i Fællesskabet i mindre end 15 år, men i øvrigt opfylder betingelserne for forenklet registrering, forelægger den medlemsstat, hvor ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel er indgivet, lægemidlet for Udvalget for Plantelægemidler. Medlemsstaten fremlægger relevant dokumentation til støtte for forelæggelsen.

Udvalget tager stilling til, om de øvrige kriterier for en forenklet registrering, jf. artikel 16a, fuldt ud er opfyldt. Hvis udvalget finder det muligt, udarbejder det en fællesskabsdrogemonografi, jf. artikel 16h, stk. 3, som medlemsstaten skal tage hensyn til, når den træffer sin endelige afgørelse.

Artikel 16d

1. Uden at det berører artikel 16h, stk. 1, finder kapitel 4 i afsnit III tilsvarende anvendelse på registreringer, der er udstedt i overensstemmelse med artikel 16a, under forudsætning af:

a) at der er udarbejdet en fællesskabsdrogemonografi i overensstemmelse med artikel 16h, stk. 3, eller

b) at plantelægemidlet består af droger, drogetilberedninger eller sammensætninger heraf, som er medtaget på den liste, som der henvises til i artikel 16f.

2. For så vidt angår andre plantelægemidler, jf. artikel 16a, tager hver medlemsstat ved evaluering af en ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel behørigt hensyn til registreringer, der er udstedt i en anden medlemsstat i overensstemmelse med dette kapitel.

Artikel 16e

1. Registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel nægtes, hvis ansøgningen ikke er i overensstemmelse med artikel 16a, 16b eller 16c, eller hvis det viser sig, at mindst en af følgende betingelser er opfyldt:

a) den kvalitative og/eller kvantitative sammensætning er ikke som angivet

b) indikationerne er ikke i overensstemmelse med de krav, der er fastsat i artikel 16a

c) midlet kan være skadeligt ved forskriftsmæssig brug

d) data om traditionel anvendelse er ikke fyldestgørende, navnlig hvis det ikke på grundlag af lang tids anvendelse og erfaring kan antages, at midlet har farmakologisk effekt eller virkning

▼M3

e) den farmaceutiske kvalitet er ikke tilstrækkeligt dokumenteret.

2. De kompetente myndigheder i medlemsstaterne underretter ansøgeren, Kommissionen og enhver kompetent myndighed, der anmoder herom, om de afgørelser, de træffer om nægtelse af registrering som traditionelt anvendt lægemiddel, samt om grundene hertil.

Artikel 16f

1. Der udarbejdes en liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf til brug i traditionelle plantelægemidler efter proceduren i artikel 121, stk. 2. Denne liste indeholder, for så vidt angår den enkelte droge, indikationen, den nærmere angivne styrke og dosering, administrationsvejen og andre nødvendige oplysninger for sikker anvendelse af drogen som traditionelt plantelægemiddel.

2. Hvis en ansøgning om registrering som traditionelt anvendt lægemiddel, en drogetilberedning eller en sammensætning heraf vedrører en plantedroge, der er omfattet af den liste, der er henvist til i stk. 1, er det ikke nødvendigt at fremlægge de data, der er angivet i artikel 16c, stk. 1, litra b), c) og d). Artikel 16e, stk. 1, litra c) og d), finder ikke anvendelse.

3. Hvis en droge, en drogetilberedning eller en sammensætning heraf ophører med at være opført på den liste, der er henvist til i stk. 1, tilbagekaldes de registreringer, der er udstedt i henhold til stk. 2, vedrørende plantelægemidler indeholdende dette stof, medmindre de oplysninger og dokumenter, der er nævnt i artikel 16c, stk. 1, fremlægges inden tre måneder.

Artikel 16g

▼M10

1. Artikel 3, stk. 1 og 2, artikel 4, stk. 4, artikel 6, stk. 1, artikel 12, artikel 17, stk. 1, artikel 19, 20, 23, 24, 25, 40-52, 70-85, 101-108b, artikel 111, stk. 1 og 3, artikel 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, artikel 126, stk. 2, og artikel 127 i dette direktiv samt Kommissionens direktiv 2003/94/EF af 8. oktober 2003 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler og testpræparater til human brug ([1]) finder tilsvarende anvendelse på registrering som traditionelt anvendt lægemiddel i henhold til dette kapitel.

▼M3

2. Ud over de krav, der fremgår af artikel 54-65, skal enhver etikettering og indlægsseddel indeholde en erklæring om:

a) at midlet er et traditionelt plantelægemiddel til anvendelse med særlig(e) indikation(er) udelukkende baseret på anvendelse over lang tid, og

([1]) EUT L 262 af 14.10.2003, s. 22.

▼M3

b) at brugeren bør konsultere en læge, hvis symptomerne, trods brug af lægemidlet, fortsætter, eller hvis der viser sig bivirkninger, der ikke er nævnt i indlægssedlen.

En medlemsstat kan kræve, at etikettering og indlægsseddel også skal indeholde oplysninger om den pågældende tradition.

3. Ud over de krav, der fremgår af artikel 86-99, skal al reklame for et lægemiddel, der er registreret i henhold til dette kapitel, indeholde følgende erklæring: »Traditionelt plantelægemiddel til anvendelse ved specifik(ke) indikation(er), der udelukkende bygger på anvendelse over lang tid«.

Artikel 16h

1. Der nedsættes hermed et udvalg for plantelægemidler. Udvalget hører under agenturet og har følgende beføjelser:

a) For så vidt angår forenklet registrering:

— at udføre de opgaver, der følger af artikel 16c, stk. 1 og 4

— at udføre de opgaver, der følger af artikel 16d

— at udarbejde et udkast til liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf, jf. artikel 16f, stk. 1, og

— at udarbejde fællesskabsmonografier for traditionelle plantelægemidler, jf. denne artikels stk. 3.

b) For så vidt angår markedsføringstilladelser til plantelægemidler at udarbejde fællesskabsdrogemonografier for plantelægemidler, jf. stk. 3.

c) For så vidt angår forelæggelser for agenturet efter kapitel 4 i afsnit III vedrørende plantelægemidler, jf. artikel 16a, at udføre de opgaver, der fastlægges i artikel 32.

d) Når andre lægemidler, der indeholder droger, forelægges for agenturet efter kapitel 4 i afsnit III, i givet fald at udtale sig om drogen.

Endelig udfører udvalget for plantelægemidler alle andre opgaver, som det pålægges i henhold til fællesskabslovgivningen.

I overensstemmelse med artikel 57, stk. 2, i forordning (EØF) nr. 2309/93 fastsætter eksekutivdirektøren en procedure, der sikrer en hensigtsmæssig samordning med Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler.

▼M3

2. Hver medlemsstat udpeger for en treårig periode, der kan forlænges, et medlem og en suppleant til udvalget for plantelægemidler.

Suppleanterne repræsenterer og stemmer på vegne af fraværende medlemmer. Medlemmer og suppleanter udvælges på grundlag af deres rolle og erfaring med vurdering af plantelægemidler og repræsenterer de kompetente nationale myndigheder.

Det pågældende udvalg kan ved selvsupplering udpege op til fem yderligere medlemmer, der vælges på grundlag af deres særlige videnskabelige kvalifikationer. Disse medlemmer udpeges for en treårig periode, som kan fornyes, og de har ingen suppleanter.

Når sådanne medlemmer skal udpeges ved selvsupplering, fastslår det pågældende udvalg de(t) yderligere medlem(mer)s specifikke videnskabeligt komplementerende sagkundskab. Medlemmer, der vælges ved selvsupplering, udvælges blandt de sagkyndige, som er indstillet af medlemsstaterne eller agenturet.

Medlemmerne af det pågældende udvalg kan ledsages af sagkyndige på særlige videnskabelige eller tekniske områder.

3. Udvalget for plantelægemidler udarbejder fællesskabsdrogemonografier for plantelægemidler under hensyntagen til bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), samt for traditionelle plantelægemidler. Det pågældende udvalg udfører yderligere de opgaver, som det bliver pålagt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel og anden fællesskabslovgivning.

Når der er udarbejdet fællesskabsdrogemonografier som omhandlet i dette stykke, skal medlemsstaterne tage dem i betragtning ved behandlingen af en ansøgning. Hvis der endnu ikke er udarbejdet en sådan fællesskabsdrogemonografi, kan der henvises til andre relevante monografier, publikationer eller data.

Når der er udarbejdet nye fællesskabsdrogemonografier, tager indehaveren af registreringen stilling til, om det er nødvendigt at ændre registreringen i overensstemmelse hermed. Indehaveren af registreringen meddeler sådanne ændringer til den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

Drogemonografierne offentliggøres.

4. De generelle bestemmelser i forordning (EØF) nr. 2309/93 der vedrører Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler finder tilsvarende anvendelse for udvalget for plantelægemidler.

▼**M3**

Artikel 16i

Senest den 30. april 2007 forelægger Kommissionen en rapport for Europa-Parlamentet og Rådet om gennemførelsen af bestemmelserne i dette kapitel.

Rapporten skal indeholde en vurdering af en eventuel udvidelse af registreringen som traditionelt anvendt lægemiddel til at omfatte andre kategorier af lægemidler.

▼**B**

KAPITEL 3

Sagsbehandling vedrørende udstedelse af markedsføringstilladelse

▼**M4**

Artikel 17

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at sagsbehandlingen vedrørende udstedelse af en markedsføringstilladelse ikke varer længere end højst 210 dage regnet fra indgivelsen af en gyldig ansøgning.

Hvis der ønskes udstedt markedsføringstilladelse til et lægemiddel i mere end en medlemsstat, indgives ansøgningerne i overensstemmelse med ►**M10** artikel 28 ◄-39.

2. Hvis en medlemsstat konstaterer, at en ansøgning om tilladelse til markedsføring af samme lægemiddel allerede er under behandling i en anden medlemsstat, afviser den at behandle ansøgningen og underretter ansøgeren om, at ►**M10** artikel 28 ◄-39 finder anvendelse.

Artikel 18

Hvis en medlemsstat i henhold til artikel 8, stk. 3, litra l), underrettes om, at en anden medlemsstat har godkendt et lægemiddel, som er genstand for en ansøgning om markedsføringstilladelse i den pågældende medlemsstat, afviser den ansøgningen, hvis denne ikke er indgivet i overensstemmelse med ►**M10** artikel 28 ◄-39.

▼**B**

Artikel 19

Ved behandling af en i henhold til ►**M4** artikel 8, 10, 10a, 10b og 10c ◄, indgiven ansøgning skal medlemsstatens kompetente myndighed:

1) kontrollere det indgivne materiales overensstemmelse med ►**M4** artikel 8 og artikel 10, 10a, 10b og 10c ◄, og undersøge, om betingelserne for udstedelse af markedsføringstilladelse er opfyldt

2) have mulighed for at lade lægemidlet, dets råvarer og om fornødent dets mellemprodukter eller andre indholdsstoffer kontrollere af ►**M4** et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål ◄, og at sikre sig, at de af fremstilleren benyttede og i det skriftlige materiale beskrevne kontrolmetoder, jf. artikel 8, stk. 3, litra h), er tilfredsstillende

▼B

3) i påkommende tilfælde kunne kræve, at ansøgeren supplerer materialet med yderligere oplysninger om de i ►M4 artikel 8, stk. 3, og artikel 10, 10a, 10b og 10c ◄, nævnte punkter. Når den kompetente myndighed gør brug af denne mulighed, suspenderes de i artikel 17 angivne frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er blevet givet. Disse frister suspenderes ligeledes i den tid, der i påkommende tilfælde gives ansøgeren til at afgive mundtlig eller skriftlig forklaring.

Artikel 20

Medlemsstaterne træffer alle de bestemmelser, der er nødvendige for, at:

a) de kompetente myndigheder kontrollerer, at fremstillerne og de, der indfører lægemidler fra tredjelande, er i stand til at gennemføre fremstillingen under overholdelse af de i artikel 8, stk. 3, litra d), indeholdte angivelser og/eller foretage kontrol efter de metoder, der er beskrevet i materialet, jf. artikel 8, stk. 3, litra h)

b) de kompetente myndigheder kan ►M4 i begrundede tilfælde ◄, give fremstillerne og de, der indfører lægemidler fra tredjelande, tilladelse til at lade visse dele af fremstillingen og/eller af den i litra a) fastsatte kontrol udføre af tredjemand; i så fald foretages de kompetente myndigheders kontrol også i den udpegede virksomhed.

Artikel 21

1. Ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen sender den pågældende medlemsstats kompetente myndighed indehaveren resuméet af produktets egenskaber, som godkendt af denne myndighed.

2. Den kompetente myndighed træffer alle nødvendige forholdsregler for at sikre, at oplysningerne i resuméet svarer til de oplysninger, der forelå ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen eller senere.

▼M10

3. Den nationale kompetente myndighed gør straks markedsføringstilladelsen tilgængelig for offentligheden sammen med indlægssedlen, produktresuméet og alle de betingelser, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 21a, 22 og 22a, sammen med frister for opfyldelse af betingelserne for hvert af de lægemidler, den har godkendt.

4. Den nationale kompetente myndighed udarbejder en evalueringsrapport og fremsætter bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de farmaceutiske, prækliniske og kliniske forsøg, risikostyringssystemet og lægemiddelovervågningssystemet vedrørende det pågældende lægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, når der foreligger nye oplysninger af betydning for evalueringen af lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning.

▼**M10**

Den nationale kompetente myndighed gør straks evalueringsrapporten samt begrundelsen for dens bemærkninger tilgængelig for offentligheden efter udeladelse af oplysninger, som har kommercielt fortrolig karakter. Begrundelsen angives særskilt for hver indikation, der er ansøgt om.

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

Artikel 21a

Ud over bestemmelserne i artikel 19 kan en tilladelse til markedsføring af et lægemiddel gøres betinget af opfyldelsen af en eller flere af følgende betingelser:

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

b) der skal gennemføres sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

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

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

e) tilstedeværelsen af et fyldestgørende lægemiddelovervågningssystem

f) der skal foretages virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, hvis det konstateres, at der stadig er bekymringer vedrørende visse aspekter af lægemidlets virkning, som kun kan afhjælpes efter at lægemidlet er markedsført. Forpligtelsen til at gennemføre sådanne undersøgelser skal være baseret på de delegerede retsakter vedtaget i medfør af artikel 22b under hensyntagen til de i artikel 108a omhandlede videnskabelige retningslinjer.

I markedsføringstilladelsen fastsættes om nødvendigt frister for opfyldelse af disse betingelser.

Artikel 22

Under særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgeren kan markedsføringstilladelsen gøres betinget af bestemte betingelser, navnlig for så vidt angår lægemidlets sikkerhed, orientering af de nationale kompetente myndigheder om enhver hændelse i tilknytning til anvendelsen og om de foranstaltninger, der skal træffes.

▼**M10**

Markedsføringstilladelsen kan kun udstedes af objektive og beviselige grunde, hvis ansøgeren kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om lægemidlets virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, og skal baseres på én af de begrundelser, der er nævnt i bilag I.

Opretholdelse af markedsføringstilladelsen afhænger af en fornyet årlig vurdering af disse betingelser.

Artikel 22a

1. Efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse kan den nationale kompetente myndighed pålægge en indehaver af en markedsføringstilladelse en forpligtelse til at:

a) gennemføre en sikkerhedsundersøgelse, efter at der er givet tilladelse til markedsføring, hvis der er bekymringer med hensyn til risiciene ved et godkendt lægemiddel. Hvis der er samme bekymringer med hensyn til risiciene ved mere end ét lægemiddel, tilskynder den nationale kompetente myndighed efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning de pågældende indehavere af markedsføringstilladelserne til at foretage en fælles sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring

b) foretage en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, hvis forståelsen af sygdommen eller den kliniske metodologi viser, at tidligere virkningsvurderinger måske skal ændres væsentligt. Forpligtelsen til at gennemføre virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring skal være baseret på de delegerede retsakter, der vedtages i henhold til artikel 22b under hensyntagen til de i artikel 108a omhandlede videnskabelige retningslinjer.

Pålæggelsen af en sådan forpligtelse skal behørigt begrundes, meddeles skriftligt og indeholde formålet med og tidsrammen for fremlæggelse og gennemførelse af undersøgelsen.

2. Den nationale kompetente myndighed skal give indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at afgive skriftlige bemærkninger vedrørende pålæggelsen af forpligtelsen, inden for en frist, som myndigheden fastsætter, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.

3. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har afgivet, trækker den nationale kompetente myndighed forpligtelsen tilbage eller bekræfter den. Hvis den nationale kompetente myndighed bekræfter forpligtelsen, ændres markedsføringstilladelsen, således at forpligtelsen indgår som en betingelse for markedsføringstilladelsen, og risikostyringssystemet ajourføres i overensstemmelse hermed.

Artikel 22b

1. Med henblik på at fastlægge de situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet i henhold til dette direktivs artikel 21a og 22a, kan Kommissionen ved hjælp af delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 121a og med forbehold af betingelserne i artikel 121b og 121c vedtage foranstaltninger, som supplerer bestemmelserne i artikel 21a og 22a.

2. Når Kommissionen vedtager sådanne delegerede retsakter, handler den i overensstemmelse med dette direktivs bestemmelser.

Artikel 22c

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indarbejder alle betingelser, som er omhandlet i artikel 21a, 22 eller 22a, i sit risikostyringssystem.

▼M10

2. Medlemsstaterne oplyser agenturet om, hvilke markedsføringstilladelser de har udstedt på de betingelser, som er fastsat i artikel 21a, 22 eller 22a.

Artikel 23

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, for så vidt angår de i artikel 8, stk. 3, litra d) og h), omhandlede fremstillings- og kontrolmetoder, tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og indføre de ændringer, der er nødvendige for, at lægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

Disse ændringer skal godkendes af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

2. Indehaveren af tilladelsen fremlægger straks nye oplysninger for den nationale kompetente myndighed, hvis de kan indebære ændringer af de oplysninger eller dokumenter, der er omhandlet i artikel 8, stk. 3, eller artikel 10, 10a, 10b og 11, eller artikel 32, stk. 5, eller bilag I.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er navnlig forpligtet til straks at underrette den nationale kompetente myndighed om ethvert forbud eller enhver begrænsning, der pålægges af de kompetente myndigheder i de lande, hvor lægemidlet markedsføres, og om andre nye oplysninger, som vil kunne påvirke bedømmelsen af fordele og risici ved det pågældende lægemiddel. Oplysningerne skal omfatte både positive og negative resultater af kliniske forsøg eller andre undersøgelser vedrørende alle indikationer og populationer, uanset om de er medtaget i markedsføringstilladelsen eller ej, samt data om anvendelsen af lægemidlet, hvis en sådan anvendelse er sket uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at produktinformationen ajourføres med den aktuelle videnskabelige viden, herunder konklusioner af vurderinger og anbefalinger offentliggjort på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning (EF) nr. 726/2004.

4. For løbende at kunne vurdere forholdet mellem fordele og risici, kan den nationale kompetente myndighed til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge oplysninger, som godtgør, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen svarer fyldestgørende og omgående på enhver sådan anmodning.

Den nationale kompetente myndighed kan til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge en kopi af master filen for lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forelægge kopien senest syv dage efter modtagelsen af anmodningen.

▼M4

Artikel 23a

Når en markedsføringstilladelse er udstedt, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen den kompetente myndighed i den medlemsstat, som har udstedt tilladelsen, om, hvornår markedsføringen af det humanmedicinske lægemiddel reelt påbegyndes i denne medlemsstat, under hensyntagen til de forskellige godkendte pakningsstørrelser.

▼**M12**

Markedsføres lægemidlet enten midlertidigt eller permanent ikke længere i en medlemsstat, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen den kompetente myndighed i denne medlemsstat. En sådan underretning skal, medmindre der foreligger særlige omstændigheder, ske mindst to måneder før afbrydelsen af markedsføringen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter den kompetente myndighed om grundene til en sådan foranstaltning i overensstemmelse med artikel 123, stk. 2.

▼**M4**

Efter anmodning fra den kompetente myndighed, navnlig som led i lægemiddelovervågning, forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen den kompetente myndighed alle oplysninger om salgsmængden for lægemidlet, og alle oplysninger, som han er i besiddelse af, om ordinationsmængden.

▼**M8**

Artikel 23b

▼**M13**

1. Ændringer inddeles i forskellige kategorier afhængigt af niveauet af risikoen for folkesundheden og den potentielle indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning. Disse kategorier skal spænde fra ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelsen, der har den største potentielle indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, til ændringer, som ingen eller kun en minimal indvirkning har herpå.

2. Procedurerne for undersøgelse af ansøgninger om ændringer skal stå i forhold til den risiko og indvirkning, der er involveret. Disse procedurer skal spænde fra procedurer, der først tillader implementering efter godkendelse på grundlag af en fuldstændig videnskabelig vurdering, til procedurer, der tillader øjeblikkelig implementering og efterfølgende anmeldelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til den kompetente myndighed.

2a. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 121a for at supplere dette direktiv ved at:

a) fastsætte de kategorier, inden for hvilke ændringer skal klassificeres, og

b) fastsætte procedurer for undersøgelse af ansøgninger om ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelser.

3. Ved vedtagelsen af de i denne artikel omhandlede delegerede retsakter bestræber Kommissionen sig på at give mulighed for indgivelse af en enkelt ansøgning for en eller flere identiske ændringer af betingelserne i forskellige markedsføringstilladelser.

4. En medlemsstat kan fortsat anvende de nationale bestemmelser om ændringer, der fandt anvendelse på tidspunktet for ikrafttrædelsen af Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 ([1]), på markedsføringstilladelser, som inden den 1. januar 1998 er udstedt til lægemidler, der udelukkende er godkendt i den pågældende medlemsstat. Udstedes der til et lægemiddel, der er omfattet af nationale bestemmelser, i henhold til nærværende artikel efterfølgende en markedsføringstilladelse i en anden medlemsstat, finder forordning (EF) nr. 1234/2008 anvendelse på det pågældende lægemiddel fra dette tidspunkt.

([1]) Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler (EUT L 334 af 12.12.2008, s. 7).

▼M8

5. Beslutter en medlemsstat fortsat at anvende de nationale bestemmelser som anført i stk. 4, giver den Kommissionen meddelelse herom. Er der ikke givet meddelelse senest den 20. januar 2011, finder ►M13 forordning (EF) nr. 1234/2008 ◄ anvendelse.

▼M4

Artikel 24

1. Markedsføringstilladelsen er gyldig i fem år, jf. dog stk. 4 og 5.

2. Markedsføringstilladelsen kan fornyes efter fem år på grundlag af en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici, foretaget af den kompetente myndighed i den medlemsstat, der udstedte tilladelsen.

▼M10

Med henblik herpå forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen den nationale kompetente myndighed konsolideret dokumentation med hensyn til kvalitet, sikkerhed og virkning, herunder evalueringen af data i indberetningerne om formodede bivirkninger og de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der forelægges i overensstemmelse med afsnit IX, og alle ændringer, der er indført efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, mindst ni måneder før gyldigheden af denne udløber i overensstemmelse med stk. 1.

3. En markedsføringstilladelse, der er blevet fornyet, har ubegrænset gyldighed, medmindre den nationale kompetente myndighed af berettigede grunde med relation til lægemiddelovervågning, herunder eksponering af et utilstrækkeligt antal patienter for det omhandlede lægemiddel, beslutter at forny den i endnu én femårs periode i overensstemmelse med stk. 2.

▼M4

4. Hvis en tilladelse ikke fører til faktisk markedsføring af det godkendte lægemiddel i den udstedende medlemsstat, bortfalder tilladelsen senest tre år efter udstedelsen.

5. Hvis et godkendt lægemiddel, efter at have været markedsført i den medlemsstat, der udstedte tilladelsen, ikke længere markedsføres i denne medlemsstat i tre på hinanden følgende år, bortfalder tilladelsen for det pågældende lægemiddel.

6. Under særlige omstændigheder og af hensyn til folkesundheden kan den kompetente myndighed fravige fra stk. 4 og 5. Sådanne fravigelser skal begrundes behørigt.

▼B

Artikel 25

Tilladelsen berører ikke det ansvar, der efter almindelige retsregler påhviler fremstilleren og i givet fald indehaveren af tilladelsen.

▼M4

Artikel 26

1. Markedsføringstilladelsen nægtes, hvis det efter kontrol af de i artikel 8 og artikel 10, 10a, 10b og 10c omhandlede oplysninger og dokumenter viser sig, enten:

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

b) at den terapeutiske virkning mangler eller er utilstrækkeligt godtgjort af ansøgeren, eller

c) at lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning.

▼M4

2. Tilladelsen nægtes ligeledes, hvis de til støtte for ansøgningen fremlagte dokumenter eller oplysninger ikke opfylder kravene i artikel 8, 10, 10a, 10b og 10c.

3. Ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse har ansvaret for, at de indsendte dokumenter og data er korrekte.

▼M10

———————

▼M4

Artikel 27

▼M10

1. Der nedsættes en koordinationsgruppe med henblik på følgende:

a) undersøgelse af alle spørgsmål vedrørende en markedsføringstilladelse for et lægemiddel i to eller flere medlemsstater efter de i kapitel 4 fastlagte procedurer

b) undersøgelse af spørgsmål vedrørende overvågning af lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne i overensstemmelse med artikel 107c, 107e, 107g, 107k and 107q

c) undersøgelse af spørgsmål vedrørende ændringer i markedsføringstilladelser udstedt af medlemsstaterne i overensstemmelse med artikel 35, stk. 1.

Agenturet varetager sekretariatsfunktionen for koordinationsgruppen.

Koordinationsgruppen støtter sig ved varetagelsen af sine lægemiddelovervågningsopgaver, herunder godkendelse af risikostyringssystemer og tilsyn med deres effektivitet, til den videnskabelige vurdering og anbefalingerne fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, jf. artikel 56, stk. 1, litra aa), i forordning (EF) nr. 726/2004.

2. Koordinationsgruppen består af en repræsentant for hver medlemsstat, som udnævnes for en periode på tre år, der kan forlænges. Medlemsstaterne kan udnævne en suppleant for en periode på tre år, der kan forlænges. Medlemmerne kan, hvis de ønsker det, lade sig ledsage af sagkyndige.

Medlemmer af koordinationsgruppen og sagkyndige skal ved varetagelsen af deres opgaver anvende de videnskabelige og lovgivningsmæssige ressourcer, som de nationale kompetente myndigheder disponerer over. Hver national kompetent myndighed fører tilsyn med de gennemførte undersøgelsers faglige niveau og letter de udpegede udvalgsmedlemmers og sagkyndiges aktiviteter.

Artikel 63 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på koordinationsgruppen for så vidt angår gennemsigtighed og medlemmernes uafhængighed.

▼M4

3. Koordinationsgruppen fastsætter selv sin forretningsorden, der træder i kraft, efter at Kommissionen har tiltrådt den. Forretningsordenen offentliggøres.

▼M10

4. Agenturets administrerende direktør eller dennes repræsentant samt repræsentanter for Kommissionen har ret til at overvære alle møder i koordinationsgruppen.

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

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

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

KAPITEL 4

Procedure for gensidig anerkendelse og decentraliseret godkendelse

▼M4

Artikel 28

1. Hvis der ønskes udstedt tilladelse til markedsføring af et lægemiddel i flere medlemsstater, indgives ansøgning, baseret på identiske sagsakter, i de pågældende medlemsstater. Sagsakterne skal omfatte den dokumentation og de oplysninger, der er omhandlet i artikel 8, 10, 10a, 10b, 10c og 11. Det vedlagte materiale skal indeholde en liste over de medlemsstater, der berøres af ansøgningen.

Ansøgeren anmoder en af medlemsstaterne om at fungere som »referencemedlemsstat« og om at udarbejde en evalueringsrapport om lægemidlet i overensstemmelse med stk. 2 og 3.

2. Hvis der på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, allerede er udstedt en markedsføringstilladelse for lægemidlet, anerkender de berørte medlemsstater den tilladelse, der er udstedt af referencemedlemsstaten. Til dette formål anmoder indehaveren af tilladelsen referencemedlemsstaten om at udarbejde en evalueringsrapport om lægemidlet eller i givet fald om at ajourføre en eksisterende evalueringsrapport. Referencemedlemsstaten udarbejder eller ajourfører evalueringsrapporten senest 90 dage efter modtagelsen af gyldig anmodning herom. Den godkendte evalueringsrapport, det godkendte produktresumé, den godkendte etikettering og indlægsseddel fremsendes til de berørte medlemsstater og til ansøgeren.

3. Hvis der på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, ikke foreligger en markedsføringstilladelse for lægemidlet anmoder ansøgeren referencemedlemsstaten om at udarbejde et udkast til evalueringsrapport, et udkast til produktresumé og et udkast til etikettering og indlægsseddel. Referencemedlemsstaten udarbejder disse udkast senest 120 dage efter modtagelsen af en gyldig anmodning herom og fremsender dem til de berørte medlemsstater og til ansøgeren.

▼M4

4. Senest 90 dage efter modtagelsen af dokumenterne omhandlet i stk. 2 og 3 godkender de berørte medlemsstater evalueringsrapporten, produktresuméet samt etiketteringen og indlægssedlen og underretter referencemedlemsstaten herom. Sidstnævnte registrerer, at der er enighed, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom.

5. Hver af de medlemsstater, i hvilke der er indgivet en ansøgning i overensstemmelse med stk. 1, vedtager senest 30 dage efter, at der er fastslået enighed en afgørelse, som stemmer overens med den godkendte evalueringsrapport, produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

Artikel 29

1. Hvis en medlemsstat på grund af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden ikke kan godkende evalueringsrapporten, produktresuméet og etiketteringen og indlægssedlen inden for fristen fastsat i artikel 28, stk. 4, sender den en detaljeret begrundelse herfor til henholdsvis referencemedlemsstaten, de øvrige berørte medlemsstater og ansøgeren. De omstridte punkter forelægges straks koordinationsgruppen.

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

3. I koordinationsgruppen gør alle de i stk. 1 omhandlede medlemsstater deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes. De giver ansøgeren mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt. Hvis medlemsstaterne når til enighed inden for en frist på 60 dage regnet fra tidspunktet for meddelelsen af de omstridte punkter, registrerer referencemedlemsstaten, at der er opnået enighed, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom. Artikel 28, stk. 5, finder anvendelse.

4. Hvis medlemsstaterne ikke når til enighed inden for den i stk. 2 nævnte frist på 60 dage, underrettes agenturet straks med henblik på anvendelse af proceduren fastsat i artikel 32, 33 og 34. Agenturet forelægges en detaljeret beskrivelse af de omstridte spørgsmål og af grundene til uenigheden. En genpart sendes til ansøgeren.

5. Så snart ansøgeren har fået meddelelse om, at sagen er forelagt agenturet, sender han straks dette en genpart af de i artikel 28, stk. 1, første afsnit, omhandlede oplysninger og dokumenter.

6. I det i stk. 4 omhandlede tilfælde kan de medlemsstater, der anerkender referencemedlemsstatens evalueringsrapport, udkast til produktresumé samt etikettering og indlægsseddel, efter anmodning fra ansøgeren tillade markedsføring af lægemidlet uden at afvente resultatet af proceduren i artikel 32. I så fald foregriber tilladelsen dog ikke udfaldet af denne procedure.

▼M4

Artikel 30

1. Er et lægemiddel genstand for flere ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er indgivet i henhold til artikel 8, 10, 10a, 10b, 10c og 11, og har medlemsstaterne vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser om godkendelse, suspension eller tilbagetrækning, kan en medlemsstat, Kommissionen, ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen indbringe sagen for Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, i det følgende benævnt »udvalget«, for at få den behandlet efter proceduren i artikel 32, 33 og 34.

2. For at fremme harmoniseringen af godkendelsen af lægemidler, som er godkendt i Fællesskabet, fremsender medlemsstaterne hvert år en liste over lægemidler, for hvilke der skal udarbejdes harmoniserede produktresuméer, til koordinationsgruppen.

Koordinationsgruppen udarbejder en liste på baggrund af medlemsstaternes forslag og fremsender denne til Kommissionen.

Kommissionen eller en medlemsstat kan i samråd med agenturet og under hensyntagen til de berørte parters synspunkter beslutte at lade de pågældende produkter henvise til udvalget i overensstemmelse med stk. 1.

Artikel 31

1. ►M10 Medlemsstaterne, Kommissionen, ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse skal i særlige tilfælde, hvor Unionens interesser er berørt, indbringe spørgsmålet for udvalget for at få det behandlet efter proceduren i artikel 32, 33 og 34, inden der træffes afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet. ◄

▼M10

Hvis indbringelsen af spørgsmålet for udvalget er en følge af evalueringen af oplysninger fra lægemiddelovervågning af et godkendt lægemiddel, henvises spørgsmålet til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, og artikel 107j, stk. 2, kan finde anvendelse. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fremsætter en anbefaling efter proceduren i artikel 32. Den endelige anbefaling fremsendes til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller til koordinationsgruppen, og proceduren i artikel 107k finder anvendelse.

▼M12

Hvis et af kriterierne i artikel 107i, stk. 1, er opfyldt, finder proceduren i artikel 107i-107k imidlertid anvendelse.

▼M4

Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

Medlemsstaterne, ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

▼M12

2. Hvis indbringelsen for udvalget vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, kan agenturet begrænse proceduren til bestemte dele af tilladelsen.

I så fald finder artikel 35 kun anvendelse på de pågældende lægemidler, hvis de er omfattet af proceduren for markedsføringstilladelse omhandlet i dette kapitel.

Hvis anvendelsesområdet for en procedure, der er indledt i henhold til denne artikel, vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, og som tilhører dette udvalg eller denne gruppe, af proceduren.

3. Med forbehold af stk. 1 kan en medlemsstat, hvis øjeblikkelig handling er nødvendig for at beskytte folkesundheden i en hvilken som helst fase af proceduren, suspendere markedsføringstilladelsen og forbyde anvendelsen af det pågældende lægemiddel på sit område, indtil der er truffet en endelig afgørelse. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen, agenturet og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

4. Vedrører anvendelsesområdet for proceduren, der er indledt i henhold til denne artikel, som fastlagt i overensstemmelse med stk. 2, lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, kan Kommissionen, såfremt hasteforanstaltninger er nødvendige for at beskytte folkesundheden i en hvilken som helst fase af proceduren, suspendere markedsføringstilladelserne for de pågældende lægemidler og forbyde anvendelsen af lægemidlerne, indtil der er truffet en endelig afgørelse. Kommissionen underretter senest den følgende arbejdsdag agenturet og medlemsstaterne om begrundelsen herfor.

▼M4

Artikel 32

1. Når der henvises til proceduren i denne artikel, behandler udvalget den forelagte sag og afgiver begrundet udtalelse senest 60 dage efter, at det har fået sagen forelagt.

I de tilfælde, der forelægges udvalget i henhold til artikel 30 og 31, kan udvalget dog forlænge denne frist med indtil 90 dage under hensyntagen til de synspunkter, som de berørte ansøgere eller indehavere af markedsføringstilladelsen måtte fremsætte.

I hastetilfælde kan udvalget på forslag af formanden fastsætte en kortere frist.

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

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

Udvalgets udtalelse ledsages af udkastet til produktresumé samt til etikettering og indlægsseddel.

▼M4

Hvis udvalget finder det hensigtsmæssigt, kan det opfordre en hvilken som helst anden person til at fremlægge oplysninger om den sag, det har til behandling.

Udvalget kan suspendere fristen omhandlet i stk. 1 for at give ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at forberede sine bemærkninger.

4. Agenturet underretter straks ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis udvalget i sin udtalelse fastslår:

a) at ansøgningen ikke opfylder godkendelseskriterierne, eller

b) at produktresuméet som foreslået af ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 11 bør ændres, eller

c) at tilladelsen bør gøres afhængig af visse betingelser, dvs. betingelser, der anses for at være af afgørende betydning for en sikker og virkningsfuld brug af lægemidlet, herunder lægemiddelovervågning, eller

d) at en markedsføringstilladelse bør suspenderes, ændres eller tilbagekaldes.

Senest 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen kan ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen skriftligt meddele agenturet, at han ønsker afgørelsen taget op til fornyet overvejelse. I så fald sender ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen agenturet en detaljeret begrundelse for sin anmodning senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen.

Senest 60 dage efter modtagelsen af begrundelsen for anmodningen tager udvalget sin udtalelse op til fornyet overvejelse i overensstemmelse med artikel 62, stk. 1, afsnit 4, i forordning (EF) nr. 726/2004. Udvalgets konklusioner vedrørende anmodningen vedlægges den evalueringsrapport, der er omhandlet i stk. 5 i nærværende artikel.

5. Senest 15 dage efter at udvalget har vedtaget sin endelige udtalelse, sender agenturet denne til medlemsstaterne, Kommissionen og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med en rapport om evalueringen af lægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner.

Hvis en udtalelse støtter udstedelse eller forlængelse af en markedsføringstilladelse, vedlægges udtalelsen følgende dokumenter:

a) et udkast til produktresumé, jf. artikel 11

b) betingelserne for udstedelse af tilladelsen som omhandlet i stk. 4, litra c)

c) nærmere angivelser af eventuelle anbefalede betingelser eller begrænsninger med henblik på en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet

d) forslag til etikettering og indlægsseddel.

▼B

Artikel 33

Senest ►M4 15 dage ◄ efter modtagelsen af udtalelsen udarbejder Kommissionen et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen, under hensyn til fællesskabsretten.

Hvis der i henhold til udkastet til afgørelse skal udstedes en markedsføringstilladelse, vedføjes de i ►M4 artikel 32, stk. 5, andet afsnit ◄, omhandlede dokumenter som bilag.

▼B

Hvis udkastet til afgørelse undtagelsesvis ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, vedføjer Kommissionen som bilag en nøje redegørelse for årsagerne til forskellene.

Udkastet til afgørelse sendes til medlemsstaterne og ansøgeren ►M4 eller indehaveren af markedsføringstilladelsen ◄.

▼M4

Artikel 34

1. Kommissionen træffer endelig afgørelse i overensstemmelse med og senest 15 dage efter afslutningen af proceduren i artikel 121, stk. 3.

2. Forretningsordenen for det stående udvalg, der nedsættes ved artikel 121, stk. 1, tilpasses for at tage hensyn til de opgaver, der påhviler det i henhold til dette kapitel.

Disse tilpasninger indebærer følgende:

a) Bortset fra de tilfælde, der er omhandlet i artikel 33, stk. 3, afgiver det stående udvalg skriftlig udtalelse.

b) Den enkelte medlemsstat har en frist på 22 dage til at sende Kommissionen sine skriftlige bemærkninger vedrørende udkastet til afgørelse. Hvis afgørelsen imidlertid er af hastende karakter, kan formanden fastsætte en kortere frist, afhængigt af hvor meget spørgsmålet haster. Bortset fra helt ekstraordinære omstændigheder må fristen ikke være kortere end fem dage.

c) Den enkelte medlemsstat har mulighed for skriftligt at indgive begrundet anmodning om, at udkastet til afgørelse tages op på et plenarmøde i det stående udvalg.

Hvis de skriftlige bemærkninger fra en medlemsstat efter Kommissionens opfattelse rejser vigtige nye videnskabelige eller tekniske spørgsmål, som ikke er berørt i agenturets udtalelse, afbryder formanden proceduren og sender ansøgningen tilbage til agenturet til yderligere overvejelse.

Kommissionen vedtager de nødvendige gennemførelsesbestemmelser til dette stykke efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

3. Den i stk. 1 omhandlede afgørelse fremsendes til samtlige medlemsstater og meddeles indehaveren af markedsføringstilladelsen eller ansøgeren til orientering. De berørte medlemsstater og referencemedlemsstaten udsteder eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen eller foretager de ændringer i markedsføringstilladelsen, der måtte være nødvendige med henblik på at efterkomme afgørelsen, senest 30 dage efter at denne er meddelt, og henviser i den forbindelse til afgørelsen. De underretter Kommissionen og agenturet herom.

▼M12

Vedrører anvendelsesområdet for proceduren, der er indledt i henhold til artikel 31, lægemidler, som er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, i henhold til artikel 31, stk. 2, tredje afsnit, i dette direktiv, skal Kommissionen om nødvendigt vedtage afgørelser om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne eller om ikke at forny disse markedsføringstilladelser.

▼B

Artikel 35

1. Enhver ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ændre en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel, forelægges alle de medlemsstater, som tidligere har godkendt det pågældende lægemiddel.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

2. I tilfælde hvor Kommissionen forelægges en voldgiftssag, finder proceduren i artikel 32, 33 og 34 tilsvarende anvendelse på ændringer i markedsføringstilladelser.

▼M10

_____

▼B

Artikel 37

►M12 Artikel 35 finder tilsvarende anvendelse ◄ på lægemidler, der er godkendt af medlemsstater på grundlag af en udtalelse fra udvalget, som er afgivet i henhold til artikel 4 i direktiv 87/22/EØF inden den 1. januar 1995.

Artikel 38

1. Agenturet offentliggør en årsrapport om anvendelsen af procedurerne i dette kapitel og sender Europa-Parlamentet og Rådet denne rapport til underretning.

▼M4

2. Mindst hvert tiende år offentliggør Kommissionen en rapport om erfaringerne med anvendelsen af de procedurer, der er beskrevet i dette kapitel, og foreslår alle de ændringer, som måtte være nødvendige for at forbedre disse procedurer. Kommissionen fremsender denne rapport til Europa-Parlamentet og Rådet.

Artikel 39

Artikel 29, stk. 4, 5 og 6, og artikel 30-34 finder ikke anvendelse på de homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 14.

Artikel 28-34 finder ikke anvendelse på de homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 16, stk. 2.

▼B

AFSNIT IV

FREMSTILLING OG INDFØRSEL

Artikel 40

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at fremstilling af lægemidler på deres område betinges af besiddelsen af en tilladelse. Fremstillingstilladelse kræves, selv om de fremstillede lægemidler er bestemt til eksport.

2. Den i stk. 1 omhandlede tilladelse kræves både for den fuldstændige og for den delvise fremstilling, samt for processerne i forbindelse med opdeling, indpakning og præsentation.

Denne tilladelse kræves dog ikke for forarbejdning, opdelinger og ændringer af indpakning eller præsentation, for så vidt disse processer udelukkende udføres med henblik på detailudlevering ved farmaceuter på et apotek eller ved andre personer, der i henhold til loven i medlemsstaterne har tilladelse til at udføre de omtalte processer.

▼B

3. Den i stk. 1 omhandlede tilladelse kræves også for indførsler fra tredjelande til en medlemsstat, og med henblik herpå finder dette afsnit og artikel 118 anvendelse på sådanne indførsler i tilsvarende omfang, som de finder anvendelse på fremstilling.

▼M11

4. Medlemsstaterne indfører oplysningerne vedrørende den i denne artikels stk. 1 omhandlede tilladelse i den EU-database, der er omhandlet i artikel 111, stk. 6.

▼B

Artikel 41

For at opnå fremstillingstilladelse skal ansøgeren godtgøre, at han mindst opfylder følgende betingelser:

a) nærmere angive, hvilke lægemidler og dispenseringsformer der skal fremstilles og/eller indføres, samt stedet for deres fremstilling og/eller kontrol

b) til fremstilling eller indførsel af dem råde over lokaler, teknisk udstyr og kontrolmuligheder, der er egnede og tilstrækkelige, og som opfylder de lovmæssige krav, som den pågældende stat stiller, såvel med hensyn til fremstilling og kontrol som til opbevaring af lægemidlerne, og under hensyntagen til bestemmelserne i artikel 20

c) have mindst én person, der er sagkyndig i henhold til artikel 48, til rådighed.

Ansøgeren skal forsyne sin ansøgning med beviser for, at han opfylder disse krav.

Artikel 42

1. Medlemsstatens kompetente myndighed meddeler først fremstillingstilladelse efter at have sikret sig ved en undersøgelse foretaget af dens repræsentanter, at de i henhold til artikel 41 givne oplysninger er korrekte.

2. For at sikre overholdelsen af de i artikel 41 fastsatte betingelser kan der til tilladelsen knyttes visse vilkår, der pålægges enten ved dens udstedelse eller på et senere tidspunkt.

3. Tilladelsen gælder kun for de i ansøgningen anførte lokaler samt kun for de i samme ansøgning anførte lægemidler og dispenseringsformer.

Artikel 43

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at sagsbehandlingen vedrørende fremstillingstilladelse ikke varer længere end 90 dage regnet fra datoen for den kompetente myndigheds modtagelse af ansøgningen.

Artikel 44

Såfremt indehaveren af fremstillingstilladelsen anmoder om ændring af en af de i artikel 41, stk. 1, litra a) og b), omhandlede oplysninger, må sagsbehandlingen vedrørende denne anmodning ikke vare længere end 30 dage. Denne frist kan i særlige tilfælde forlænges til 90 dage.

▼B

Artikel 45

Medlemsstatens kompetente myndighed kan af ansøgeren kræve yderligere oplysninger for så vidt angår de i henhold til artikel 41 indhentede oplysninger samt for så vidt angår den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person; når den kompetente myndighed gør brug af denne mulighed, suspenderes de i artikel 43 og 44 ovenfor fastsatte frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er tilvejebragt.

Artikel 46

Indehaveren af fremstillingstilladelsen er forpligtet til mindst:

a) at råde over personale, der opfylder de i den pågældende medlemsstat gældende lovmæssige krav både med hensyn til fremstilling og kontrol

b) kun at udlevere de tilladte lægemidler i overensstemmelse med de pågældende medlemsstaters lovgivning

c) på forhånd at underrette de kompetente myndigheder om enhver ændring, han måtte ønske at foretage i en af de i henhold til artikel 41 givne oplysninger; de kompetente myndigheder underrettes dog omgående i tilfælde af uforudset udskiftning af den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person

d) til enhver tid at give repræsentanterne for den pågældende medlemsstats kompetente myndigheder adgang til sine lokaler

e) at sætte den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person i stand til at udføre sin opgave, navnlig ved at stille alle nødvendige midler til hans rådighed

▼M11

f) at overholde principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for lægemidler og udelukkende at anvende virksomme stoffer, der er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer og distribueret i overensstemmelse med god distributionspraksis for virksomme stoffer. Indehaveren af fremstillingstilladelsen kontrollerer i denne forbindelse, at fremstilleren og distributørerne af virksomme stoffer overholder god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, ved at gennemføre audits på fremstilleren og distributørerne af de virksomme stoffers fremstillings- og distributionssteder. Indehaveren af fremstillingstilladelsen kontrollerer enten denne overholdelse selv eller, uden at det berører den pågældendes ansvar som fastsat i dette direktiv, gennem en enhed, som den pågældende har indgået aftale med.

Indehaveren af fremstillingstilladelsen sikrer, at hjælpestofferne er egnede til brug i lægemidler, ved at fastlægge, hvad der er passende god fremstillingspraksis. Dette fastlægges på grundlag af en formaliseret risikovurdering i overensstemmelse med de retningslinjer, der finder anvendelse, jf. artikel 47, stk. 5. Denne risikovurdering sker under hensyntagen til kravene ifølge andre passende kvalitetssystemer samt hjælpestoffernes oprindelse og deres tilsigtede anvendelse samt tidligere tilfælde af kvalitetsdefekter. Indehaveren af fremstillingstilladelsen sikrer, at den således fastlagte passende gode fremstillingspraksis anvendes. Indehaveren af fremstillingstilladelsen dokumenterer de foranstaltninger, der er truffet i henhold til dette stykke

▼M11

g) straks at underrette den kompetente myndighed og indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis han får kendskab til, at lægemidler, der er omfattet af hans fremstillingstilladelse, er eller mistænkes for at være forfalskede, uanset om disse lægemidler blev distribueret i den lovlige forsyningskæde eller med ulovlige midler, herunder ulovligt salg gennem tjenester i informationssamfundet

h) at kontrollere, at fremstillere, importører eller distributører, fra hvilke han aftager virksomme stoffer, er registreret hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de er etableret

i) at kontrollere de virksomme stoffers og hjælpestoffernes ægthed og kvalitet.

▼M4

Artikel 46a

1. I dette direktiv forstås ved fremstilling af ►C3 virksomme ◄ stoffer, der anvendes som råvarer, fuldstændig eller delvis fremstilling og indførsel af et ►C3 virksomt ◄ stof, der anvendes som råvare (som defineret i bilag I, 1. del, nr. 3.2.1.1, litra b)), samt de forskellige processer i forbindelse med opdeling, indpakning og præsentation forud for dets anvendelse i et lægemiddel, herunder ompakning og nyetikettering foretaget af en engrosdistributør af råvarer.

▼M7

2. Kommissionen kan ændre stk. 1 for at tilpasse det til den videnskabelige og tekniske udvikling. En sådan foranstaltning, som har til formål at ændre ikke-væsentlige bestemmelser i dette direktiv, vedtages efter forskriftsproceduren med kontrol i artikel 121, stk. 2a.

▼M11

Artikel 46b

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at fremstilling, import og distribution på deres område af virksomme stoffer, herunder virksomme stoffer bestemt til eksport, overholder god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for virksomme stoffer.

2. Virksomme stoffer må kun importeres, hvis følgende betingelser er opfyldt:

a) de virksomme stoffer er fremstillet i overensstemmelse med standarder for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Unionen fastsatte standarder, jf. artikel 47, stk. 3, og

b) de virksomme stoffer ledsages af en skriftlig bekræftelse fra den kompetente myndighed i det eksporterende tredjeland på følgende:

   i) at de standarder for god fremstillingspraksis, der finder anvendelse på den fabrik, hvor det eksporterede virksomme stof er fremstillet, mindst svarer til de af Unionen fastsatte standarder, jf. artikel 47, stk. 3

   ii) at den fabrik, der har stået for fremstillingen, er underkastet regelmæssig, streng og gennemsigtig kontrol og effektiv håndhævelse af god fremstillingspraksis, herunder gentagne og uanmeldte inspektionsbesøg, med henblik på at sikre et beskyttelsesniveau for folkesundheden, som mindst svarer til det i Unionen gældende, og

▼M11

iii) at det eksporterende tredjeland i tilfælde af konstateringer vedrørende manglende overholdelse straks fremsender oplysninger om sådanne konstateringer til Unionen.

Denne skriftlige bekræftelse berører ikke forpligtelserne i artikel 8 og i artikel 46, litra f).

3. Kravet i denne artikels stk. 2, litra b), finder ikke anvendelse, hvis eksportlandet er opført på den i artikel 111b omhandlede liste.

4. Kravet i denne artikels stk. 2, litra b), kan undtagelsesvist, og hvor det er nødvendigt for at sikre tilgængeligheden af lægemidler, fraviges af enhver medlemsstat for en periode, der ikke overstiger gyldigheden af attesten for god fremstillingspraksis, når det af en medlemsstat efter et inspektionsbesøg er konstateret, at en fabrik, der fremstiller et virksomt stof til eksport, overholder de i artikel 47, stk. 3, fastlagte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis. Medlemsstater, der benytter sig af muligheden for en sådan fravigelse, giver Kommissionen meddelelse herom.

▼B

Artikel 47

▼M7

Principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for lægemidler, jf. artikel 46, litra f), vedtages i form af et direktiv. Denne foranstaltning, som har til formål at ændre ikke-væsentlige bestemmelser i dette direktiv ved at supplere det, vedtages efter forskriftsproceduren med kontrol i artikel 121, stk. 2a.

▼B

Udførlige retningslinjer, der er i overensstemmelse med disse principper og retningslinjer, udstedes af Kommissionen og revideres om nødvendigt på baggrund af den tekniske og videnskabelige udvikling.

▼M11

Kommissionen vedtager ved hjælp af delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 121a og med forbehold af betingelserne i artikel 121b og 121c de i artikel 46, litra f), første afsnit, og artikel 46b omhandlede principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer.

De i artikel 46, litra f), første afsnit, omhandlede principper for god distributionspraksis for virksomme stoffer vedtages af Kommissionen i form af retningslinjer.

Kommissionen vedtager retningslinjer for den i artikel 46, litra f), andet afsnit, omhandlede formaliserede risikovurdering til fastlæggelse af, hvad der er passende god fremstillingspraksis for hjælpestoffer.

Artikel 47a

1. De i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger må ikke fjernes eller tildækkes helt eller delvist, medmindre følgende betingelser er opfyldt:

a) inden indehaveren af fremstillingstilladelsen helt eller delvist fjerner eller tildækker disse sikkerhedsforanstaltninger, kontrollerer han lægemidlets ægthed, og at pakningen er ubrudt

▼M11

b) indehaveren af fremstillingstilladelsen overholder artikel 54, litra o), ved at udskifte disse sikkerhedsforanstaltninger med sikkerhedsforanstaltninger, der svarer til de oprindelige, for så vidt angår muligheden for at kontrollere lægemidlets ægthed, identifikation og at dokumentere, at lægemidlets pakning er ubrudt. En sådan udskiftning gennemføres, uden at åbne den indre emballage defineret i artikel 1, nr. 23.

Sikkerhedsforanstaltninger betragtes som svarende til de oprindelige, hvis de:

i) overholder kravene i de i henhold til artikel 54a, stk. 2, vedtagne delegerede retsakter, og

ii) er lige så effektive for så vidt angår kontrol med ægthed samt identifikation af lægemidler og tilvejebringelse af dokumentation for, at pakningen er ubrudt

c) udskiftningen af sikkerhedsforanstaltningerne gennemføres i overensstemmelse med gældende god fremstillingspraksis for lægemidler, og

d) udskiftning af sikkerhedsforanstaltningerne foregår under den kompetente myndigheds tilsyn.

2. Indehavere af fremstillingstilladelser, herunder sådanne, der udøver virksomhed som omhandlet i stk. 1, betragtes som fremstillere og hæfter derfor for skader i de tilfælde og på de betingelser, der er fastsat i direktiv 85/374/EØF.

▼B

Artikel 48

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at indehaveren af fremstillingstilladelsen til stadighed råder over mindst én sagkyndig person, der opfylder de i artikel 49 fastsatte betingelser, og som især er ansvarlig for udførelsen af de i artikel 51 definerede opgaver.

2. Hvis indehaveren af tilladelsen personligt opfylder de i artikel 49 fastlagte betingelser, kan han selv påtage sig det i stk. 1 omhandlede ansvar.

Artikel 49

1. Medlemsstaterne drager omsorg for, at den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person opfylder de i stk. 2 og 3 omhandlede ►M4 krav ◄ til kvalifikationer.

2. Den sagkyndige person skal være i besiddelse af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for et universitetsstudium — eller et studium, som af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — omfattende mindst fire års teoretisk og praktisk undervisning i en af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, lægevidenskab, veterinærvidenskab, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi samt biologi.

Dog kan minimumsvarigheden af universitetsstudiet være på tre og et halvt år, hvis det efterfølges af en teoretisk og praktisk uddannelse, afsluttet med en eksamen på universitetsniveau, af en varighed på mindst et år og omfattende en praktikanttid på mindst seks måneder i et apotek, der er åbent for offentligheden.

▼B

Hvis der i en medlemsstat samtidig findes to universitetsuddannelser eller to studier, som af den pågældende stat anerkendes som dækkende hinanden, hvoraf den ene strækker sig over fire år og den anden over tre år, anses eksamensbeviset, certifikatet eller andet kvalifikationsbevis for den treårige universitetsuddannelse — eller den uddannelse, der anerkendes som svarende hertil — for at opfylde det i andet afsnit omhandlede krav om varighed, for så vidt eksamensbeviserne, certifikaterne eller andre kvalifikationsbeviser for de to studier af den pågældende stat anerkendes som havende samme værdi.

Studiet omfatter teoretisk og praktisk undervisning, der mindst omfatter følgende grundfag:

— eksperimentalfysik

— almen og uorganisk kemi

— organisk kemi

— analytisk kemi

— farmaceutisk kemi, herunder lægemiddelanalyse

— almindelig og anvendt biokemi (medicinsk)

— fysiologi

— mikrobiologi

— farmakologi

— farmaceutisk teknologi

— toksikologi

— farmakognosi (studiet af sammensætningen og virkningerne af de virksomme stoffer i naturprodukter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse).

Undervisningen i disse fag skal gives på en sådan måde, at den pågældende bliver i stand til at opfylde de i artikel 51 nærmere angivne forpligtelser.

I det omfang visse eksamensbeviser, certifikater eller andre kvalifikationsbeviser, som er nævnt i dette stykke ikke opfylder de i dette stykke nævnte kriterier, sikrer medlemsstatens kompetente myndigheder sig, at den pågældende aflægger bevis for fyldestgørende kundskaber i de pågældende fag.

3. Den sagkyndige skal have praktisk erfaring i mindst to år i en eller flere virksomheder med fremstillingstilladelse omfattende kvalitativ analyse af lægemidler, kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige afprøvning og kontrol til sikring af lægemidlernes kvalitet.

Varigheden af den praktiske erfaring kan afkortes med et år, hvis universitetsuddannelsen strækker sig over mindst fem år, og med halvandet år, hvis studiet strækker sig over mindst seks år.

▼B

Artikel 50

1. En person, der i en medlemsstat udøver den i artikel 48 omhandlede persons virksomhed på tidspunktet for iværksættelsen af direktiv 75/319/EØF uden at opfylde bestemmelserne i artikel 49, er kvalificeret til fortsat at udøve denne virksomhed ►M4 i Fællesskabet ◄.

2. Indehaveren af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for fuldført universitetsstudium — eller et studium, der af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — inden for en videnskabelig disciplin, som kvalificerer den pågældende til at udøve den i artikel 48 omhandlede persons virksomhed i overensstemmelse med denne stats lovgivning, kan — når han har begyndt sin uddannelse før den 21. maj 1975 — anses for kvalificeret til i denne medlemsstat at påtage sig den i artikel 48 omhandlede persons hverv, forudsat at han tidligere, før den 21. maj 1985 i mindst to år direkte under den i artikel 48 omhandlede persons ledelse har udøvet tilsynsvirksomhed for fremstilling og/eller udført kvalitativ og kvantitativ analyse af de virksomme stoffer samt de prøver og den kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af lægemidlerne i en eller flere virksomheder, der har opnået fremstillingstilladelse.

Når den pågældende har opnået den praktiske erfaring, der er omhandlet i første afsnit, før den 21. maj 1965, forlanges der et ekstra års praktisk erfaring svarende til de betingelser, der er omhandlet i første afsnit; denne supplerende praktiske erfaring skal være opnået umiddelbart inden udøvelsen af disse aktiviteter.

Artikel 51

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person, uanset hans forhold til indehaveren af fremstillingstilladelsen, inden for rammerne af de i artikel 52 omhandlede procedurer er ansvarlig for overvågelsen af:

a) at ethvert parti lægemidler, der er fremstillet i den pågældende medlemsstat, er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med den gældende lovgivning i denne medlemsstat og under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen godkendte betingelser

▼M4

b) at ethvert særskilt fremstillet parti af lægemidler, der er importeret fra tredjelande, uanset om det er fremstillet i Fællesskabet, i en medlemsstat har været underkastet en fuldstændig kvalitativ analyse, en kvantitativ analyse af i det mindste alle ►C3 virksomme ◄ stoffer og enhver anden prøve eller kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af lægemidlerne under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen fastsatte betingelser.

▼M11

Den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person sikrer, at de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger er anbragt på emballagen på lægemidler, der påtænkes markedsført i Unionen.

▼B

Partier af lægemidler, som således er kontrolleret i en medlemsstat, fritages fra ovennævnte kontrol, når de markedsføres i en anden medlemsstat ledsaget af kontrolbeviser, underskrevet af den sagkyndige person.

▼B

2. I de tilfælde, hvor lægemidler importeres fra et tredjeland, og Fællesskabet har truffet egnede foranstaltninger med eksportlandet for at sikre, at fremstilleren af lægemidlet anvender standarder for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Fællesskabet fastsatte standarder, og for at sikre, at den under stk. 1, første afsnit, litra b), omhandlede kontrol er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person fritages for ansvar for at gennemføre denne kontrol.

3. I alle tilfælde, og navnlig når lægemidlerne udbydes til salg, skal den sagkyndige person i en dertil bestemt journal eller et tilsvarende dokument attestere, at hvert særskilt fremstillet parti opfylder bestemmelserne i denne artikel; denne journal eller det tilsvarende dokument skal ajourføres, efterhånden som arbejdsprocesserne afsluttes, og stilles til rådighed for de kompetente myndigheders repræsentanter i en periode, der er i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats bestemmelser, dog mindst i fem år.

Artikel 52

Medlemsstaterne sikrer ved egnede administrative foranstaltninger eller ved bestemmelser for faglig adfærd, at den i henhold til artikel 48 sagkyndige person overholder sine forpligtelser.

Medlemsstaterne kan bestemme, at denne person midlertidigt suspenderes, hvis der indledes en administrativ eller disciplinær procedure imod ham for pligtforsømmelse.

▼M11

Artikel 52a

1. Importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer, som er etableret i Unionen, registrerer deres virksomhed hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de er etableret.

2. Registreringsformularen skal mindst indeholde følgende oplysninger:

i) navn eller firmanavn og fast adresse

ii) angivelse af de virksomme stoffer, der skal importeres, fremstilles eller distribueres

iii) oplysninger om lokaler og teknisk udstyr, der skal benyttes til deres virksomhed.

3. De i stk. 1 omhandlede personer indleverer registreringsformularen til den kompetente myndighed senest 60 dage inden den planlagte påbegyndelse af deres virksomhed.

4. Den kompetente myndighed kan på grundlag af en risikovurdering beslutte at gennemføre et inspektionsbesøg. Hvis den kompetente myndighed inden for en frist på 60 dage efter modtagelsen af registreringsformularen underretter ansøgeren om, at der vil blive gennemført et inspektionsbesøg, påbegyndes virksomheden ikke, før den kompetente myndighed har underrettet ansøgeren om, at vedkommende kan påbegynde sin virksomhed. Hvis den kompetente myndighed ikke inden for en frist på 60 dage efter modtagelsen af registreringsformularen har underrettet ansøgeren om, at der vil blive gennemført et inspektionsbesøg, kan ansøgeren påbegynde virksomheden.

▼M11

5. De i stk. 1 omhandlede personer sender hvert år en oversigt til den kompetente myndighed over ændringer, som har fundet sted, i forhold til de oplysninger, der er givet i registreringsformularen. Enhver ændring, der kan indvirke på kvaliteten eller sikkerheden af de virksomme stoffer, der fremstilles, importeres eller distribueres, skal meddeles straks.

6. De i stk. 1 omhandlede personer, der påbegyndte deres virksomhed inden den 2. januar 2013, skal have indleveret registreringsformularen til den kompetente myndighed senest den 2. marts 2013.

7. Medlemsstaterne indfører de oplysninger, der er givet i overensstemmelse med denne artikels stk. 2, i den EU-database, der er omhandlet i artikel 111, stk. 6.

8. Denne artikel berører ikke artikel 111.

Artikel 52b

1. Uanset artikel 2, stk. 1, og med forbehold af afsnit VII, træffer medlemsstaterne de fornødne foranstaltninger til at forhindre, at lægemidler, der føres ind i Unionen, men ikke påtænkes markedsført på EU-markedet, kommer i omsætning, hvis der er tilstrækkelig grund til at nære mistanke om, at de pågældende lægemidler er forfalskede.

2. Med henblik på at fastsætte, hvad der er nødvendige foranstaltninger som nævnt i nærværende artikels stk. 1, kan Kommissionen ved hjælp af delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 121a og med forbehold af betingelserne i artikel 121b og 121c, vedtage foranstaltninger til at supplere nærværende artikels stk. 1, med hensyn til de kriterier, der skal tages hensyn til, og den kontrol, der skal foretages ved vurderingen af den potentielt forfalskede karakter af lægemidler, der føres ind i Unionen, men ikke påtænkes markedsført.

▼B

Artikel 53

Bestemmelserne i nærværende afsnit gælder også for homøopatiske lægemidler.

AFSNIT V

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Artikel 54

Ethvert lægemiddel skal på den ydre emballage eller, såfremt en sådan ikke findes, på den indre emballage være forsynet med følgende oplysninger:

▼M4

a) lægemidlets navn efterfulgt af styrke og dispenseringsform samt i givet fald angivelse af, om lægemidlet er beregnet til spædbørn, børn eller voksne. Hvis produktet indeholder op til tre ►C3 virksomme ◄ stoffer skal det internationale fællesnavn (INN) være angivet eller, såfremt et sådant ikke findes, fællesnavnet

▼B

b) sammensætningen, udtrykt gennem en kvalitativ og kvantitativ angivelse af de virksomme stoffer pr. dosisenhed eller, alt efter indgivelsesformen, for et bestemt rumfang eller en bestemt vægt, ved brug af fællesnavnene

c) dispenseringsform og indhold efter vægt, rumfang eller dosisenhed

d) fortegnelse over de hjælpestoffer, som har en erkendt virkning, og som er fastsat i de ►M4 detaljerede anvisninger ◄, der er offentliggjort i henhold til artikel 65. Hvis der imidlertid er tale om injektionspræparater, et præparat til lokal anvendelse eller et øjenmiddel, skal samtlige stoffer nævnes

▼M4

e) anvendelsesmåde og om nødvendigt indgiftsmåde. Der afsættes plads på emballagen til angivelse af den ordinerede dosering

f) en særlig advarsel om, at lægemidlet skal opbevares utilgængeligt for børn

▼B

g) en særlig advarsel, hvis en sådan er nødvendig for det pågældende lægemiddel

h) angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog (måned/år)

i) i givet fald særlige opbevaringsbetingelser

▼M4

j) eventuelle særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra lægemidler, samt en henvisning til eksisterende egnede indsamlingssystemer

k) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, hvis det er relevant, navnet på den af indehaveren udpegede repræsentant

▼B

l) markedsføringstilladelsens nummer

m) partiets nummer

▼M4

n) for ikke-receptpligtige lægemidler angivelse af anvendelsesformål

▼M11

o) for andre lægemidler end radioaktive lægemidler, som omhandlet i artikel 54a, stk. 1, sikkerhedsforanstaltninger, der gør det muligt for grossister og personer, der har tilladelse eller ret til at levere lægemidler til offentligheden, at:

— kontrollere lægemidlets ægthed, og

— identificere individuelle pakninger

samt en anordning, der gør det muligt at kontrollere, om den ydre emballage er blevet brudt.

▼**M11**

Artikel 54a

1. Receptpligtige lægemidler skal være forsynet med de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger, medmindre de er opført på en liste efter proceduren i stk. 2, litra b), i nærværende artikel.

Ikke-receptpligtige lægemidler skal ikke være forsynet med de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger, medmindre de undtagelsesvist er opført på en liste efter proceduren i stk. 2, litra b), i nærværende artikel, efter at der ved en vurdering er påvist en risiko for forfalskning.

2. Kommissionen vedtager ved hjælp af delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 121a og med forbehold af betingelserne i artikel 121b og 121c, foranstaltninger til supplering af artikel 54, litra o), med det formål at fastlægge de nærmere regler for de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger.

Disse delegerede retsakter skal fastsætte følgende:

a) karakteristika og tekniske specifikationer for den entydige identifikator for de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger, som muliggør kontrol af lægemidlernes ægthed og identifikation af individuelle pakninger. Ved fastlæggelsen af sikkerhedsforanstaltningerne tages der behørigt hensyn til deres omkostningseffektivitet

b) lister over de lægemidler eller kategorier af lægemidler, som, når der er tale om receptpligtig medicin, ikke skal forsynes med sikkerhedsforanstaltningerne, og, når der er tale om ikke-receptpligtig medicin, skal forsynes med de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger. Disse lister opstilles under hensyn til risikoen for og risikoen som følge af forfalskning forbundet med lægemidler eller kategorier af lægemidler. Med henblik herpå anvendes som et minimum følgende kriterier:

   i) lægemidlets pris og salgsmængde

   ii) antallet og hyppigheden af tidligere tilfælde af forfalskede lægemidler indberettet i Unionen og i tredjelande og den hidtidige udvikling for så vidt angår antallet og hyppigheden af disse tilfælde

   iii) de særlige karakteristika ved de pågældende lægemidler

   iv) alvorligheden af de lidelser, lægemidlerne er beregnet til behandling af

   v) andre potentielle risici for folkesundheden

c) procedurerne for den i stk. 4 omhandlede underretning af Kommissionen og et system til hurtig evaluering af og afgørelse om disse underretninger med henblik på anvendelse af litra b)

d) de nærmere ordninger for den kontrol af de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger, som foretages af fremstillere, grossister, apotekere og personer, der har tilladelse eller ret til at levere lægemidler til offentligheden, og af de kompetente myndigheder. Disse ordninger skal muliggøre kontrol af ægtheden af hver enkelt leveret lægemiddelpakning, der er forsynet med de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger, og fastlægge omfanget af denne kontrol. Ved udarbejdelsen af disse ordninger skal der tages hensyn til særlige kendetegn ved forsyningskæderne i medlemsstaterne og til behovet for at sikre, at den indvirkning, som kontrolforanstaltningerne har på bestemte aktører i forsyningskæderne, er forholdsmæssigt afpasset

▼M11

e) bestemmelserne vedrørende oprettelse, forvaltning og tilgængelighed af det datalagringssystem, som skal indeholde oplysninger om de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger, der muliggør kontrol af ægtheden og identifikation af lægemidler. Omkostningerne til dette datalagringssystem skal afholdes af indehavere af tilladelse til fremstilling af lægemidler, der er forsynet med sikkerhedsforanstaltningerne.

3. Ved vedtagelsen af foranstaltningerne i stk. 2 tager Kommissionen som et minimum behørigt hensyn til følgende forhold:

a) beskyttelse af personoplysninger i overensstemmelse med EU-retten

b) de legitime interesser i at beskytte oplysninger af kommercielt fortrolig karakter

c) ejerskabet til og fortroligheden af data, der fremkommer ved anvendelsen af sikkerhedsforanstaltninger og

d) foranstaltningernes omkostningseffektivitet.

4. De nationale kompetente myndigheder underretter Kommissionen om ikke-receptpligtige lægemidler, for hvilke de vurderer, at der er en risiko for forfalskning, og kan oplyse Kommissionen om lægemidler, for hvilke de skønner, at der ikke er nogen risiko i henhold til kriterierne i stk. 2, litra b).

5. Medlemsstaterne kan med henblik på refusion eller lægemiddelovervågning udvide anvendelsesområdet for den i artikel 54, litra o), omhandlede entydige identifikator til at omfatte ethvert lægemiddel, der er receptpligtigt eller kan refunderes.

Medlemsstaterne kan med henblik på refusion, lægemiddelovervågning eller lægemiddelepidemiologi bruge oplysningerne i det datalagringssystem, der er omhandlet i stk. 2, litra e), i nærværende artikel.

Medlemsstaterne kan med henblik på patientsikkerheden udvide anvendelsesområdet for den i artikel 54, litra o), omhandlede anordning til kontrol af, om den ydre emballage er blevet brudt, til at omfatte ethvert lægemiddel.

▼B

Artikel 55

1. De indre emballager skal, bortset fra dem, der er omhandlet i stk. 2 og 3, være forsynet med de oplysninger, der er foreskrevet i artikel 54 ►M4 ——————— ◄.

2. Er de indre emballager indeholdt i en ydre emballage, der er udformet i overensstemmelse med forskrifterne i artikel 54 og 62, skal de, når de har form af blisterpakninger, være forsynet med mindst følgende oplysninger:

▼M4

— lægemidlets navn som fastsat i henhold til artikel 54, litra a)

▼B

— navn på indehaveren af markedsføringstilladelsen

— sidste anvendelsesdato

— partiets nummer.

▼B

3. Små indre emballager, på hvilke det er umuligt at anføre de oplysninger, der er foreskrevet i artikel 54 og 62, skal være forsynet med mindst følgende oplysninger:

▼M4

— lægemidlets navn som fastsat i henhold til artikel 54, litra a), samt om nødvendigt administrationsvej

▼B

— anvendelsesmåde

— sidste anvendelsesdato

— partiets nummer

— indhold udtrykt i vægt, rumfang eller doser.

Artikel 56

De oplysninger, der er omhandlet i artikel 54, 55 og 62, skal være påført således, at de er letlæselige, letforståelige og umulige at slette.

▼M4

Artikel 56a

Lægemidlets navn, jf. artikel 54, litra a), angives også i blindeskrift på emballagen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for, at indlægssedlen på anmodning fra patientsammenslutninger gøres tilgængelig i formater, der egner sig for blinde og svagsynede.

▼B

Artikel 57

Uanset artikel 60 kan medlemsstaterne kræve visse nærmere betingelser vedrørende lægemidlets etikettering opfyldt, der giver mulighed for:

— anførelse af lægemidlets pris

— anførelse af bestemmelser om refusion fra sygesikringsorganerne

— anførelse af bestemmelser for udlevering af lægemidlet til patienten i overensstemmelse med afsnit VI

▼M11

— ægthed og identifikation i overensstemmelse med artikel 54a, stk. 5.

▼M4

For så vidt angår lægemidler, der er godkendt efter forordning (EF) nr. 726/2004, følger medlemsstaterne ved anvendelsen af denne artikel de i artikel 65 i dette direktiv omhandlede detaljerede anvisninger.

▼B

Artikel 58

Emballagen til ethvert lægemiddel skal indeholde en indlægsseddel, medmindre alle de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 59 og 62, er angivet direkte på den ydre eller den indre emballage.

▼**M4**

Artikel 59

1. Indlægssedlen udformes i overensstemmelse med produktresuméet; den skal indeholde følgende oplysninger i den nedenfor anførte rækkefølge:

a) Identifikation af lægemidlet:

i) Lægemidlets navn efterfulgt af styrke og dispenseringsform samt i givet fald angivelse af, hvorvidt det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne. Fællesnavnet skal være angivet, hvis lægemidlet kun indeholder ét ►**C3** virksomt ◄ stof, samt hvis dets navn er et særnavn.

ii) Farmako-terapeutisk kategori eller virkemåde, affattet letforståeligt for patienten.

b) Terapeutiske indikationer.

c) En anførelse af de oplysninger, patienten skal have kendskab til før indtagelse af lægemidlet:

i) kontraindikationer

ii) relevante forsigtighedsregler under brugen

iii) medicinsk interaktion og andre former for interaktion (f.eks. alkohol, tobak, fødevarer), der eventuelt kan påvirke lægemidlets virkning

iv) særlige advarsler.

d) De nødvendige og sædvanlige oplysninger med henblik på en korrekt anvendelse, navnlig:

i) dosering

ii) anvendelse og om nødvendigt indgiftsmåde

iii) anvendelseshyppighed med om nødvendigt angivelse af, hvornår lægemidlet kan eller bør anvendes

samt i relevant omfang alt efter lægemidlets art:

iv) behandlingens varighed, hvis den skal være begrænset

v) forholdsregler i tilfælde af overdosis (f.eks. beskrivelse af symptomer og nødforholdsregler)

vi) forholdsregler i tilfælde af overspringning af en eller flere doser

vii) om nødvendigt angivelse af risiko ved behandlingens ophør

viii) en udtrykkelig opfordring til eventuelt at konsultere læge eller apoteker for at få afklaret, hvorledes lægemidlet anvendes.

▼**M10**

e) en beskrivelse af bivirkninger, der kan optræde ved normal anvendelse af lægemidlet, og i givet fald modforholdsregler

▼M4

f) En henvisning til sidste anvendelsesdato, der er anført på emballagen, herunder:

i) en advarsel mod enhver overskridelse af denne dato

ii) særlige opbevaringsbetingelser, hvis det er relevant

iii) eventuelt advarsel med hensyn til visse synlige tegn på forringelse

iv) sammensætningen, udtrykt gennem en fuldstændig kvalitativ angivelse (i ►C3 virksomme ◄ stoffer og hjælpestoffer), såvel som en kvantitativ angivelse af de ►C3 virksomme ◄ stoffer, ved brug af fællesnavnene, for enhver form, hvori lægemidlet foreligger

v) pakningsstørrelse og indhold i vægt, rumfang eller doser, for enhver lægemiddelform

vi) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, i givet fald, navnet på dennes repræsentanter i medlemsstaterne

vii) fremstillerens navn og adresse.

g) En fortegnelse over godkendte navne i hver af medlemsstaterne, hvis lægemidlet er godkendt i overensstemmelse med artikel 28-39 under forskellige navne i de berørte medlemsstater.

h) Den dato, hvor indlægssedlen sidst blev revideret.

▼M10

For lægemidler, der er opført på den i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede liste, tilføjes følgende supplerende meddelelse »Dette lægemiddel er underkastet supplerende overvågning«. Denne meddelelse skal følge efter det i artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede sorte symbol og efterfølges af en passende standardforklaring.

For alle lægemidlers vedkommende tilføjes en standardformulering, hvormed patienter udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger til deres læge, apotek eller sundhedsperson eller direkte til det i artikel 107a, stk. 1 omhandlede nationale system for spontan indberetning, og hvori det nærmere angives, hvilke forskellige måder der kan anvendes til indberetning (elektronisk indberetning, indberetning til en postadresse eller andre indberetningsmåder) i overensstemmelse med artikel 107a, stk. 1, andet afsnit.

▼M4

2. Anførelsen af oplysninger efter stk. 1, litra c), skal:

a) tage hensyn til de særlige forhold, der gælder for visse brugere (børn, gravide eller ammende kvinder, ældre, personer med en særlig patologi)

b) i givet fald nævne mulige virkninger af behandlingen på evnen til bilkørsel eller maskinbetjening

c) indeholde en fortegnelse over hjælpestoffer, som det er nødvendigt at have kendskab til for at kunne anvende lægemidlet korrekt og risikofrit, og som er omfattet af de detaljerede anvisninger, der offentliggøres i henhold til artikel 65.

▼M4

3. Indlægssedlen skal afspejle resultaterne af samarbejdet med patientmålgrupperne for at sikre, at de er letlæselige, klare og brugervenlige.

▼M10

4. Senest den 1. januar 2013 forelægger Kommissionen en evalueringsrapport for Europa-Parlamentet og Rådet om aktuelle mangler ved produktresuméet og indlægssedlen med forslag til, hvorledes disse kan forbedres for bedre at opfylde patienters og sundhedspersoners behov. Om nødvendigt forelægger Kommissionen på basis af rapporten og efter høring af de relevante berørte parter forslag til forbedring af disse dokumenters læselighed, layout og indhold.

▼B

Artikel 60

Medlemsstaterne kan ikke forbyde eller hindre markedsføring af lægemidler på deres område af grunde, der skyldes etiketteringen eller indlægssedlen, hvis denne opfylder forskrifterne i dette afsnit.

Artikel 61

▼M4

1. En eller flere modeller af den ydre og indre emballage samt udkastet til indlægsseddel forelægges de kompetente myndigheder, samtidig med ansøgningen om markedsføringstilladelse. Desuden får den kompetente myndighed forelagt resultaterne af de evalueringer, der er foretaget i samarbejde med patientmålgrupper.

▼B

2. De kompetente myndigheder modsætter sig ikke markedsføring af lægemidler, når etikettering eller indlægsseddel opfylder forskrifterne i nærværende afsnit, og når de er i overensstemmelse med de oplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber.

3. Ethvert udkast til ændring af et element i etiketteringen eller indlægssedlen, der er dækket af nærværende afsnit, og som ikke står i forbindelse med resuméet af produktets egenskaber, forelægges de myndigheder, der er kompetente for så vidt angår udstedelsen af markedsføringstilladelse. Såfremt de kompetente myndigheder ikke har gjort indsigelse mod udkastet til ændring inden for en frist på 90 dage fra ansøgningens indgivelse, kan ansøgeren foretage de pågældende ændringer.

4. Det forhold, at de kompetente myndigheder ikke har gjort indsigelse mod markedsføringen af et lægemiddel i henhold til stk. 2 eller mod en ændring af etiketteringen eller af indlægssedlen i henhold til stk. 3, berører ikke det ansvar, der efter almindelige retsregler påhviler fremstilleren ►M4 og ◄ indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 62

Den ydre emballage og indlægssedlen kan være forsynet med tegn eller piktogrammer til forklaring af visse af de oplysninger, der er omhandlet i artikel 54 og artikel 59, stk. 1, samt andre oplysninger, der er forenelige med resuméet af produktets egenskaber, og som kan være ►M4 nyttige for patienten ◄, med udelukkelse af ethvert element, der kan have karakter af reklame.

▼B

Artikel 63

▼M12

1. De i artikel 54, 59 og 62 omhandlede oplysninger vedrørende etikettering skal være affattet på det officielle sprog eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, og som den pågældende medlemsstat har fastlagt med henblik på dette direktiv.

▼B

Bestemmelsen i første afsnit er ikke til hinder for, at disse oplysninger kan være affattet på flere forskellige sprog, under forudsætning af at de samme oplysninger anføres på alle sprog.

▼M4

For visse lægemidler til sjældne sygdomme kan de i artikel 54 omhandlede oplysninger på begrundet anmodning affattes på ét af Fællesskabets officielle sprog.

▼M12

2. Indlægssedlen skal være let læselig og være affattet i udtryk, der er klare og forståelige, og dermed giver brugerne mulighed for at handle på behørig vis, om nødvendigt med hjælp fra sundhedspersoner. Indlægssedlen skal være klart læselig på det officielle sprog eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, og som den pågældende medlemsstat har fastlagt med henblik på dette direktiv.

▼M4

Første afsnit er ikke til hinder for, at indlægssedlen kan trykkes på flere sprog, forudsat at der gives samme oplysninger på alle de anvendte sprog.

▼M12

3. Forudsat at de kompetente myndigheder træffer de foranstaltninger, som de finder nødvendige for at beskytte menneskers sundhed, kan de give dispensation fra kravet om, at visse oplysninger bør fremgå af etiketteringen og indlægssedlen, hvis lægemidlet ikke er tiltænkt udleveret direkte til patienten, eller hvis der er alvorlige problemer vedrørende tilgængeligheden af lægemidlet. De kan også give hel eller delvis dispensation fra kravet om, at etiketteringen og indlægssedlen skal være affattet på det officielle sprog eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, og som den pågældende medlemsstat har fastlagt med henblik på dette direktiv.

▼B

Artikel 64

Overholdes forskrifterne i nærværende afsnit ikke, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder, efter at den berørte part har undladt at efterkomme en henstilling, suspendere markedsføringstilladelsen, indtil lægemidlets etikettering og den medfølgende indlægsseddel er bragt i overensstemmelse med forskrifterne i nærværende afsnit.

▼M4

Artikel 65

Kommissionen udarbejder og offentliggør i samråd med medlemsstaterne og de berørte parter detaljerede anvisninger vedrørende især:

a) affattelsen af visse særlige advarsler i forbindelse med bestemte kategorier af lægemidler

b) de særlige behov for information for så vidt angår håndkøbslægemidler

c) læseligheden af de oplysninger, der er anført på etiketteringen og indlægssedlen

▼M4

d) metoderne til identifikation af lægemidler og bevis for deres ægthed

e) den fortegnelse over hjælpestoffer, der skal være anført på etiketteringen af lægemidler, samt måden, hvorpå disse hjælpestoffer skal angives

f) harmoniserede regler for gennemførelse af artikel 57

▼B

Artikel 66

1. Den ydre emballage og beholderen med lægemidler, der indeholder radionukleider, skal mærkes i overensstemmelse med bestemmelserne om transportsikkerhed for radioaktive stoffer som fastsat af Den Internationale Atomenergiorganisation. Desuden skal mærkningen opfylde bestemmelserne i stk. 2 og 3.

2. Etiketten på afskærmningen skal omfatte de oplysninger, der er anført i artikel 54. Desuden skal der på afskærmningens etiket findes en forklaring til de på hætteglasset/ampullen anvendte koder eventuelt med angivelse af mængden af radioaktivitet pr. dosis eller pr. hætteglas/ampul til et angivet tidspunkt og af antallet af kapsler eller, for væskers vedkommende, antallet af milliliter i beholderen.

3. Hætteglasset/ampullen skal mærkes med følgende oplysninger:

— navn eller kode på lægemidlet, herunder navn eller kemisk symbol for det pågældende radionukleid

— identifikation af parti og udløbsdato

— det internationale symbol for radioaktivitet

▼M4

— fremstillerens navn og adresse

▼B

— mængden af radioaktivitet, jf. stk. 2.

Artikel 67

Den kompetente myndighed skal sørge for, at emballagen med radioaktive lægemidler, radionukleid-generatorer, radionukleid-kits eller radionukleid-præcursorer indeholder en detaljeret indlægsseddel. Teksten på denne indlægsseddel skal udarbejdes i overensstemmelse med artikel 59. Desuden skal sedlen indeholde oplysning om de forsigtighedsregler, som brugeren eller patienten skal iagttage under tilberedning og indgift af lægemidlet, og særlige sikkerhedsforanstaltninger i forbindelse med bortskaffelse af emballagen og dens ubrugte indhold.

Artikel 68

Med forbehold af artikel 69 skal homøopatiske lægemidler etiketteres i overensstemmelse med bestemmelserne i dette afsnit og bære en påskrift med klar og læselig skrift om deres homøopatiske natur.

▼B

Artikel 69

1. Etiketten og en eventuel indlægsseddel til de lægemidler, der omhandles i artikel 14, stk. 1, må og skal foruden angivelse på meget synlig måde af betegnelsen »homøopatisk lægemiddel« kun påføres følgende oplysninger:

▼M4

— stammens/stammernes videnskabelige benævnelse fulgt af fortyndingsgraden ved anvendelse af symbolerne i den anvendte farmakopé som omhandlet i artikel 1, nr. 5; hvis det homøopatiske lægemiddel består af flere stammer, kan der ud over stammernes videnskabelige benævnelse anføres et særnavn på etiketteringen

▼B

— navn og adresse på indehaveren af registreringen og i givet fald på fremstilleren

— anvendelsesmåde og, om nødvendigt, indgiftsmåde

— angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog (måned, år)

— dispenseringsform

— indholdet af salgsemballagen

— eventuelle særlige forsigtighedsregler, der skal iagttages ved opbevaringen

— en særlig advarsel, hvis lægemidlet kræver det

— partiets nummer

— registreringsnummer

— »homøopatisk lægemiddel, hvis terapeutiske indikationer ikke er attesteret«

▼M4

— en henstilling til brugeren om at søge læge, hvis symptomerne ikke forsvinder.

▼B

2. Uanset stk. 1 kan medlemsstaterne kræve anvendelsen af visse bestemmelser for etikettering, der giver mulighed for anførelse af:

— lægemidlets pris

— betingelser for refusion fra sygesikringen.

AFSNIT VI

KLASSIFICERING AF LÆGEMIDLER

Artikel 70

1. Når de kompetente myndigheder giver tilladelse til markedsføring af et lægemiddel, skal de anføre dettes klassificering som:

— et receptpligtigt lægemiddel

— et ikke-receptpligtigt lægemiddel.

Myndighederne anvender i dette øjemed de i artikel 71, stk. 1, anførte kriterier.

▼B

2. De kompetente myndigheder kan fastsætte underkategorier for de lægemidler, som kun kan udleveres på recept. I så fald henviser de til følgende klassificering:

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

b) lægemidler, hvortil der kræves en særlig recept

▼M4

c) receptpligtige lægemidler til begrænset udlevering, som kun nærmere bestemte grupper kan ordinere.

▼B

Artikel 71

1. Der kræves recept for lægemidler, når de:

— direkte eller indirekte kan frembyde en fare, selv ved normal brug, hvis de anvendes uden lægeligt tilsyn, eller

— ofte og i meget vid udstrækning bliver anvendt under unormale omstændigheder, og dette direkte eller indirekte kan være til fare for sundheden, eller

— indeholder stoffer eller præparater på basis af disse stoffer, hvis virkning og/eller bivirkninger det er absolut nødvendigt at undersøge nærmere, eller

— med visse undtagelser, er foreskrevet af en læge med henblik på at blive indgivet parenteralt.

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

— lægemidlet indeholder i en ikke-fritaget mængde et stof, der er klassificeret som et narkotisk eller psykotropt stof i henhold til de internationale konventioner (såsom FN-konventionerne af 1961 og 1971), eller

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

— lægemidlet indeholder et stof, der, fordi det er nyt eller har særlige egenskaber, som en sikkerhedsforanstaltning vil kunne henregnes til den i andet led nævnte gruppe.

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

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

▼B

— lægemidlet anvendes til behandling af sygdomme, som skal diagnosticeres i et hospitalmiljø eller i institutioner med passende diagnostiske midler, hvorimod indgiften af lægemidlet og den videre patientbehandling kan ske uden for hospitalet, eller

— lægemidlet er beregnet for patienter i ambulant behandling, men anvendelsen heraf kan fremkalde meget alvorlige bivirkninger, hvilket kræver en recept udstedt, i givet fald, af en specialist og et særligt tilsyn under behandlingen.

4. En kompetent myndighed kan fravige anvendelsen af stk. 1, 2 og 3, for så vidt angår:

a) den maksimale enkeltdosis eller den maksimale dagsdosis, styrken, dispenseringsformen, visse typer emballage, og/eller

b) andre anvendelsesbetingelser, som den har specificeret.

5. Hvis en kompetent myndighed ikke klassificerer et lægemiddel i en af de i artikel 70, stk. 2, omhandlede underkategorier, skal den ikke desto mindre tage hensyn til de i nærværende artikel, stk. 2 og 3, omhandlede kriterier ved bestemmelse af, om et lægemiddel skal klassificeres i kategorien af lægemidler, der kun kan udleveres på recept.

Artikel 72

De ikke-receptpligtige lægemidler er de lægemidler, der ikke opfylder kriterierne som opregnet i artikel 71.

Artikel 73

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

▼M4

Artikel 74

Hvis nye oplysninger kommer til de kompetente myndigheders kendskab, skal disse på ny undersøge og, i givet fald, ændre klassificeringen af et lægemiddel under anvendelse af kriterierne i artikel 71.

Artikel 74a

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

▼B

Artikel 75

Medlemsstaterne meddeler hvert år Kommissionen og de øvrige medlemsstater de ændringer, de har foretaget i den i artikel 73 omhandlede fortegnelse.

AFSNIT VII

▼M11

ENGROSFORHANDLING OG FORMIDLING AF LÆGEMIDLER

▼B

Artikel 76

►M4 1. ◄ Med forbehold af artikel 6 træffer medlemsstaterne hensigtsmæssige foranstaltninger til at sikre, at der på deres område kun forhandles lægemidler, for hvilke der er udstedt markedsføringstilladelse i overensstemmelse med fællesskabsretten.

▼M4

2. For så vidt angår engrosforhandling og oplagring skal lægemidlet være omfattet af en markedsføringstilladelse udstedt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004 eller af en medlemsstats kompetente myndighed i overensstemmelse med dette direktiv.

▼M11

3. En distributør, der ikke er indehaveren af markedsføringstilladelsen, og som importerer et lægemiddel fra en anden medlemsstat, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvortil lægemidlet skal importeres, om sin hensigt om at importere det pågældende lægemiddel. Med hensyn til lægemidler, for hvilke der ikke er udstedt en tilladelse i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, underrettes den kompetente myndighed, uden at det berører yderligere procedurer, der måtte være fastsat i denne medlemsstats lovgivning, og uden at det berører gebyrer til den kompetente myndighed for behandlingen af underretningen.

4. Med hensyn til lægemidler, for hvilke der er udstedt en tilladelse i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, indleverer distributøren underretningen til indehaveren af markedsføringstilladelsen og agenturet i overensstemmelse med denne artikels stk. 3. Der betales et gebyr til agenturet for at kontrollere, at betingelserne i EU-lovgivningen vedrørende lægemidler og i markedsføringstilladelsen er overholdt.

▼B

Artikel 77

▼M11

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige foranstaltninger for at sikre, at engrosforhandling af lægemidler er undergivet krav om, at den pågældende person er i besiddelse af en tilladelse til at udøve virksomhed som lægemiddelgrossist med anførelse af de steder på deres område, hvor tilladelsen er gyldig.

▼B

2. Når personer, som har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, også kan udøve engrosvirksomhed i henhold til national lovgivning, er de undergivet den i stk. 1 omhandlede tilladelse.

▼B

3. Besiddelse af en fremstillingstilladelse giver ligeledes tilladelse til at forhandle de af denne tilladelse omfattede lægemidler en gros. Besiddelse af en tilladelse til at udøve virksomhed som lægemiddelgrossist fritager ikke for forpligtelsen til at have tilladelse til fremstilling og at overholde de bestemmelser, der er fastsat med henblik herpå, heller ikke når fremstillingen eller indførslen sker som bierhverv.

▼M11

4. Medlemsstaterne indfører oplysningerne om de i stk. 1 omhandlede tilladelser i den EU-database, der er omhandlet i artikel 111, stk. 6. Efter anmodning fra Kommissionen eller en medlemsstat fremlægger medlemsstaterne alle nyttige oplysninger om de individuelle tilladelser, de har udstedt i henhold til denne artikels stk. 1.

5. Ansvaret for gennemførelsen af kontrollen med de personer, der har fået tilladelse til at udøve virksomhed som lægemiddelgrossister, samt for inspektionen af de pågældendes lokaler, påhviler den medlemsstat, der har udstedt tilladelse for lokaler på dens område.

▼B

6. Den medlemsstat, der har udstedt den i stk. 1 omhandlede tilladelse, suspenderer denne eller trækker den tilbage, hvis forudsætningerne for tilladelsen ikke længere er til stede. Den underretter straks de øvrige medlemsstater og Kommissionen herom.

7. Skønner en medlemsstat, at indehaveren af en tilladelse, der er givet af en anden medlemsstat i henhold til stk. 1, ikke eller ikke længere opfylder forudsætningerne for tilladelsen, underretter den straks Kommissionen og den pågældende medlemsstat herom. Sidstnævnte medlemsstat træffer de fornødne foranstaltninger og giver Kommissionen og den førstnævnte medlemsstat underretning om de afgørelser, den har truffet, og begrundelsen herfor.

Artikel 78

Medlemsstaterne påser, at proceduren for behandling af forhandlingstilladelse ikke strækker sig over mere end 90 dage regnet fra den dato, på hvilken den pågældende medlemsstats kompetente myndighed modtager ansøgningen.

Den kompetente myndighed kan i givet fald kræve af ansøgeren, at han fremlægger alle nødvendige oplysninger om betingelserne for tilladelsen. Når den kompetente myndighed benytter sig af denne mulighed, suspenderes den i stk. 1 fastsatte frist, indtil de ønskede supplerende oplysninger er blevet meddelt.

Artikel 79

For at opnå forhandlingstilladelse skal ansøgeren mindst opfylde følgende krav:

a) han skal råde over velegnede og tilstrækkelige lokaler og anlæg samt velegnet og tilstrækkeligt udstyr, således at lægemidlerne kan opbevares og udleveres korrekt

▼B

b) han skal råde over et kvalificeret personale, især en udpeget ansvarlig person, der opfylder betingelserne i den pågældende medlemsstats lovgivning

c) han skal forpligte sig til at opfylde de pligter, der påhviler ham i medfør af artikel 80.

Artikel 80

For at opnå forhandlingstilladelse skal ansøgeren mindst opfylde følgende krav:

a) til enhver tid give inspicerende personale adgang til lokaler, anlæg og udstyr som omhandlet i artikel 79, litra a)

b) kun aftage forsyninger af lægemidler fra personer, der selv er i besiddelse af forhandlingstilladelse, eller som er fritaget herfor i medfør af artikel 77, stk. 3

c) kun levere lægemidler til personer, der enten selv er i besiddelse af forhandlingstilladelse, eller som i den pågældende medlemsstat har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne

▼M11

ca) kontrollere, at de modtagne lægemidler ikke er forfalskede, ved at kontrollere sikkerhedsforanstaltningerne på den ydre emballage i overensstemmelse med kravene i de i artikel 54a, stk. 2, omhandlede delegerede retsakter

▼B

d) have udarbejdet en nødplan, som sikrer effektiv gennemførelse af en tilbagetrækning fra markedet efter ordre fra de kompetente myndigheder eller i samarbejde med fremstilleren af det pågældende lægemiddel eller indehaveren af markedsføringstilladelsen for nævnte lægemiddel

▼M11

e) opbevare dokumentation, der enten kan foreligge i form af indkøbs- og salgsfakturaer eller i form af edb-baserede data eller i en hvilken som helst anden form, og som for alle modtagne, afsendte eller formidlede lægemidler indeholder mindst følgende oplysninger:

— dato

— lægemidlets navn

— modtaget, afsendt eller formidlet mængde

— navn og adresse på leverandøren eller modtageren alt efter, hvad der er relevant

— nummeret på partiet af lægemidler, i det mindste for lægemidler, der er forsynet med de i artikel 54, litra o), omhandlede sikkerhedsforanstaltninger

▼B

f) stille den under litra e) omhandlede dokumentation til rådighed for myndighederne i en periode på fem år med henblik på inspektion

g) efterkomme de i artikel 84 fastlagte principper og retningslinjer for god distributionspraksis

▼M11

h) råde over et kvalitetssystem med en beskrivelse af ansvarsområder, arbejdsgange og risikostyringsforanstaltninger i tilknytning til deres virksomhed

i) straks underrette den kompetente myndighed og, hvis det er relevant, indehaveren af markedsføringstilladelsen, om lægemidler, de modtager eller får tilbudt, og som de identificerer som forfalskede eller mistænker for at være forfalskede.

Såfremt lægemidlet er modtaget fra en anden grossist, skal indehaverne af engrosforhandlingstilladelsen med henblik på litra b) kontrollere, at leverandørgrossisten overholder principperne og retningslinjerne for god distributionspraksis. Dette omfatter kontrol af, om leverandørgrossisten er indehaver af en engrosforhandlingstilladelse.

Hvis lægemidlet er modtaget fra fremstilleren eller importøren, skal indehaveren af engrosforhandlingstilladelsen kontrollere, at fremstilleren eller importøren er indehaver af en fremstillingstilladelse.

Hvis lægemidlet er modtaget gennem formidling, skal indehaverne af engrosforhandlingstilladelsen kontrollere, at den pågældende formidler opfylder de i dette direktiv fastsatte krav.

▼M4

Artikel 81

For så vidt angår leverancer af lægemidler til apotekere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne må medlemsstaterne ikke pålægge personer, der har opnået forhandlingstilladelse i en anden medlemsstat, forpligtelser, bl.a. offentlige serviceforpligtelser, der er strengere end dem, de pålægger personer, som de selv har givet tilladelse til at drive en tilsvarende form for virksomhed.

Indehaveren af en markedsføringstilladelse til et lægemiddel og forhandlerne af det pågældende lægemiddel, der faktisk er markedsført i en medlemsstat, sikrer inden for rammerne af deres ansvar passende og fortsat levering af dette lægemiddel til apoteker og personer, der har autorisation til at levere lægemidler, således at behovet hos patienterne i den pågældende medlemsstat er dækket.

De nærmere gennemførelsesbestemmelser til denne artikel bør endvidere begrundes i beskyttelsen af folkesundheden og stå i rimeligt forhold til målet med en sådan beskyttelse i overensstemmelse med traktatens bestemmelser, herunder navnlig bestemmelserne om frie varebevægelser og konkurrence.

▼B

Artikel 82

For alle leverancer af lægemidler til en person, der i den pågældende medlemsstat har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, skal grossister med tilladelse vedlægge den nødvendige dokumentation for:

— dato

▼M4

— lægemidlets navn og form

▼B

— leveret mængde

— leverandørens og modtagerens navn og adresse

▼M11

— lægemiddelpartiets nummer, i det mindste for lægemidler, der er forsynet med sikkerhedsforanstaltningerne i artikel 54, litra o).

▼B

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at de personer, der har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, er i stand til at fremlægge oplysninger, der gør det muligt at følge den kæde af distributionsled, som hvert lægemiddel har været igennem.

Artikel 83

Bestemmelserne i nærværende afsnit er ikke til hinder for, at en medlemsstat anvender strengere bestemmelser for engrosforhandling:

— af narkotiske eller psykotrope stoffer på sit område

— af lægemidler fremstillet på basis af blod

— af immunologiske lægemidler

— af radioaktive lægemidler.

▼M4

Artikel 84

Kommissionen offentliggør retningslinjer for god distributionspraksis. Den hører med henblik herpå Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler samt det ved Rådets afgørelse 75/320/EØF ([1]) oprettede lægemiddeludvalg.

Artikel 85

Bestemmelserne i dette afsnit finder anvendelse på homøopatiske lægemidler.

▼M12

Artikel 85a

Artikel 76 og artikel 80, stk. 1, litra c), finder ikke anvendelse på engrosforhandling af lægemidler til tredjelande. Desuden finder artikel 80, stk. 1, litra b) og ca), ikke anvendelse, når et lægemiddel modtages direkte fra et tredjeland, men ikke importeres. Engrosforhandlerne skal dog i så fald sikre, at lægemidlerne kun erhverves fra personer, der har tilladelse eller ret til at levere lægemidler i overensstemmelse med de gældende retsforskrifter og administrative bestemmelser i det pågældende tredjeland. Leverer engrosforhandlere lægemidler til personer i tredjelande, skal de sikre, at disse leverancer kun sker til personer, der har tilladelse eller ret til at modtage lægemidler til engrosforhandling eller udlevering til offentligheden i overensstemmelse med de gældende retsforskrifter og administrative bestemmelser i det pågældende tredjeland. Kravene i artikel 82 finder anvendelse på levering af lægemidler til personer i tredjelande, som har tilladelse eller ret til at levere lægemidler til offentligheden.

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

▼**M11**

Artikel 85b

1. Personer, der formidler lægemidler, sikrer, at de formidlede lægemidler er omfattet af en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004 eller af en medlemsstats kompetente myndigheder i overensstemmelse med dette direktiv.

Personer, der formidler lægemidler, skal have en fast adresse og kontaktoplysninger i Unionen for at sikre en nøjagtig identifikation, lokalisering og kommunikation samt for at muliggøre de kompetente myndigheders tilsyn med deres virksomhed.

Kravene i artikel 80, litra d)-i), finder tilsvarende anvendelse på formidling af lægemidler.

2. Kun personer, der er registreret af den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de har fast adresse, jf. stk. 1, må formidle lægemidler. Disse personer oplyser som minimum deres navn, firmanavn og faste adresse med henblik på registrering. De underretter den kompetente myndighed om enhver ændring heraf uden unødvendig forsinkelse.

Personer, der formidler lægemidler, og som påbegyndte deres virksomhed inden den 2. januar 2013, skal lade sig registrere hos den kompetente myndighed senest den 2. marts 2013.

Den kompetente myndighed indfører de i første afsnit omhandlede oplysninger i et offentligt tilgængeligt register.

3. De i artikel 84 omhandlede retningslinjer skal indeholde specifikke bestemmelser om formidling.

4. Denne artikel berører ikke artikel 111. De i artikel 111 omhandlede inspektionsbesøg gennemføres under ansvar af den medlemsstat, hvor den person, der formidler lægemidler, er registreret.

Overholder en person, der formidler lægemidler, ikke kravene i nærværende artikel, kan den kompetente myndighed beslutte at fjerne den pågældende fra det i stk. 2 omhandlede register. Den kompetente myndighed underretter den pågældende person herom.

AFSNIT VIIA

FJERNSALG TIL OFFENTLIGHEDEN

Artikel 85c

1. Med forbehold af forbud mod fjernsalg af receptpligtige lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet i national lovgivning, sikrer medlemsstaterne, at fjernsalg af lægemidler til offentligheden tilbydes gennem tjenester i informationssamfundet som defineret i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 98/34/EF af 22. juni 1998 om en informationsprocedure med hensyn til tekniske standarder og forskrifter samt forskrifter for informationssamfundets tjenester ([1]), på følgende betingelser:

a) den fysiske eller juridiske person, som tilbyder lægemidlerne, har tilladelse eller ret til at levere lægemidler til offentligheden, også ved fjernsalg, i overensstemmelse med national lovgivning i den medlemsstat, hvor personen er etableret

([1]) EFT L 204 af 21.7.1998, s. 37.

▼**M11**

b) den person, der er omhandlet i litra a), har som minimum meddelt den medlemsstat, hvor personen er etableret, følgende oplysninger:

i) navn eller firmanavn og fast adresse på det forretningssted, hvorfra disse lægemidler leveres

ii) datoen for påbegyndelse af den virksomhed, der består i at tilbyde fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet

iii) adressen på det websted, der benyttes til dette formål, og alle relevante oplysninger, der er nødvendige til identifikation af dette websted

iv) hvis det er relevant, klassificeringen i henhold til afsnit VI af de lægemidler, der tilbydes offentligheden ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet.

Oplysningerne opdateres om nødvendigt

c) lægemidlerne overholder den nationale lovgivning i bestemmelsesmedlemsstaten i overensstemmelse med artikel 6, stk. 1

d) uden at det berører informationskravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/31/EF af 8. juni 2000 om visse retlige aspekter af informationssamfundstjenester, navnlig elektronisk handel, i det indre marked (»Direktivet om elektronisk handel«) ([1]), indeholder det websted, der udbyder lægemidlerne, som minimum følgende:

i) kontaktoplysninger på den kompetente myndighed eller den myndighed, der er udpeget i henhold til litra b)

ii) et hyperlink til det i stk. 4 omhandlede websted i etableringsmedlemsstaten

iii) det i stk. 3 omhandlede fælles logo, tydeligt anbragt på hver side i det websted, der vedrører fjernsalg af lægemidler til offentligheden. Det fælles logo skal indeholde et hyperlink til opførelsen af personen på den i stk. 4, litra c), omhandlede liste.

2. Medlemsstaterne kan med begrundelse i hensynet til beskyttelse af folkesundheden indføre betingelser for detailsalg på deres område ved fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet.

3. Der skal indføres et fælles logo, som er genkendeligt i hele Unionen, og som samtidig gør det muligt at identificere den medlemsstat, hvor den person, der tilbyder fjernsalg af lægemidler til offentligheden, er etableret. Logoet skal være tydeligt anbragt på websteder, der udbyder lægemidler til offentligheden ved fjernsalg i overensstemmelse med stk. 1, litra d).

Kommissionen skal for at harmonisere den måde, hvorpå det fælles logo fungerer, vedtage gennemførelsesretsakter vedrørende:

a) de tekniske, elektroniske og kryptografiske krav til kontrol af det fælles logos ægthed

([1]) EFT L 178 af 17.7.2000, s. 1.

▼**M11**

b) udformningen af det fælles logo.

Disse gennemførelsesretsakter skal om nødvendigt ændres for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling. Gennemførelsesretsakterne vedtages efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

4. Hver medlemsstat opretter et websted, der som minimum indeholder følgende:

a) oplysninger om gældende national lovgivning vedrørende udbud af lægemidler til offentligheden ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet, herunder oplysninger om, at der kan være forskelle mellem medlemsstaterne, når det gælder klassificering af lægemidler og betingelserne for levering af disse

b) oplysning om formålet med det fælles logo

c) listen over personer, der tilbyder fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet i overensstemmelse med stk. 1, samt adresserne på deres websteder

d) baggrundsinformation om de risici, der er forbundet med ulovlig levering af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet.

Dette websted skal indeholde et hyperlink til det i stk. 5 omhandlede websted.

5. Agenturet opretter et websted, der giver de i stk. 4, litra b) og d), omhandlede oplysninger, oplysninger om gældende EU-lovgivning vedrørende forfalskede lægemidler samt hyperlinks til medlemsstaternes websteder, jf. stk. 4. Agenturets websted skal udtrykkeligt nævne, at medlemsstaternes websteder indeholder oplysninger om personer, der har tilladelse eller ret til at levere lægemidler til offentligheden via fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet i den pågældende medlemsstat.

6. Med forbehold af direktiv 2000/31/EF og kravene i dette afsnit træffer medlemsstaterne de nødvendige foranstaltninger til at sikre, at andre personer end de i stk. 1 omhandlede, som tilbyder offentligheden lægemidler ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet, og som driver virksomhed på deres område, bliver underlagt effektive, forholdsmæssige og afskrækkende sanktioner.

Artikel 85d

Uden at det berører medlemsstaternes beføjelser, gennemfører eller fremmer Kommissionen i samarbejde med agenturet og medlemsstaternes myndigheder oplysningskampagner rettet mod den brede offentlighed om farerne ved forfalskede lægemidler. Disse kampagner skal øge forbrugernes bevidsthed om farerne ved lægemidler, der leveres ulovligt ved fjernsalg til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet, og om funktionen af det fælles logo, medlemsstaternes websteder og agenturets websted.

▼B

AFSNIT VIII

REKLAME

Artikel 86

1. I dette afsnit forstås ved »reklame for lægemidler«: enhver form for opsøgende informationsvirksomhed, kundesøgning eller holdningspåvirkning, der tager sigte på at fremme ordinering, udlevering, salg eller forbrug af lægemidler; dette omfatter især:

— offentlig reklame for lægemidler

— reklame for lægemidler over for personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler

— lægemiddelkonsulenters besøg hos personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler

— udlevering af prøver

— tilskyndelse til at ordinere eller udlevere lægemidler ved at yde, tilbyde eller love pekuniære fordele eller fordele i form af naturalier, undtagen hvis den reelle værdi heraf er ubetydelig

— sponsorering af reklamemøder, hvori der deltager personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler

— sponsorering af videnskabelige kongresser, hvori der deltager personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, og navnlig afholdelse af disse personers udgifter til transport og ophold i denne forbindelse.

2. Dette afsnit finder ikke anvendelse på:

— mærkning og indlægsseddel som er omfattet af bestemmelserne i afsnit V

— korrespondance, i givet fald ledsaget af et dokument af ikke-reklamemæssig art, der er nødvendig for at besvare et bestemt spørgsmål om et specielt lægemiddel

— konkrete oplysninger og dokumentation vedrørende f.eks. ændringer i emballagen, advarsler mod bivirkninger som led i lægemiddelovervågningen samt salgskataloger og prislister, forudsat de ikke indeholder nogen information om lægemidlerne

▼M4

— oplysninger om sundhed og sygdomme hos mennesker, for så vidt der heri hverken direkte eller indirekte henvises til et lægemiddel.

▼B

Artikel 87

1. Medlemsstaterne forbyder enhver form for reklame for et lægemiddel, for hvilket der ikke er udstedt markedsføringstilladelse i henhold til fællesskabsretten.

▼B

2. Alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de oplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber.

3. Reklamer for et lægemiddel:

— skal fremme den rationelle brug af lægemidlet ved at præsentere det objektivt og uden at overdrive dets egenskaber

— må ikke være vildledende.

▼M4

Artikel 88

1. Medlemsstaterne forbyder reklame over for offentligheden for lægemidler:

a) der er receptpligtige, i overensstemmelse med afsnit VI

b) der indeholder psykotrope eller narkotiske stoffer som defineret i internationale konventioner, såsom FN-konventionerne af 1961 og 1971.

2. Reklame over for offentligheden er tilladt for lægemidler, som i kraft af deres sammensætning og formål er beregnet til at blive anvendt uden forudgående lægelig diagnosticering, receptudstedelse eller uden lægelig overvågning af behandlingen, men om nødvendigt efter vejledning fra apoteket.

3. Medlemsstaterne kan på deres område forbyde reklame over for offentligheden for tilskudsberettigede lægemidler.

4. Forbuddet i stk. 1 gælder ikke for vaccinationskampagner, der forestås af industrien, og som er godkendt af medlemsstaternes kompetente myndigheder.

5. Forbuddet i stk. 1 gælder, medmindre andet er fastsat i artikel 14 i direktiv 89/552/EØF.

6. Medlemsstaterne forbyder industrien at foretage direkte uddeling af lægemidler til offentligheden i reklameøjemed

AFSNIT VIIIa

INFORMATION OG REKLAME

Artikel 88a

Kommissionen forelægger inden udløbet af tre år fra ikrafttrædelsen af direktiv 2004/726/EF, efter samråd med patient- og forbrugerorganisationer, læge- og apotekersammenslutninger, medlemsstaterne og andre berørte parter, Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om den aktuelle praksis på informationsområdet, herunder bl.a. via internettet, og om de dermed forbundne risici og fordele for patienterne.

▼M4

Efter en analyse af ovennævnte data udarbejder Kommissionen i givet fald forslag til en informationsstrategi, der sikrer god, objektiv, pålidelig og reklamefri information om lægemidler og andre behandlinger, og behandler spørgsmålet om det ansvar, der påhviler informationskilden.

▼B

Artikel 89

1. Med forbehold af artikel 88 skal enhver offentlig reklame for et lægemiddel:

a) udformes på en sådan måde, at budskabets karakter af reklame er åbenbar og produktet klart identificeres som lægemiddel

b) i det mindste indeholde:

— lægemidlets navn samt fællesnavnet, hvis lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof

— de oplysninger, der er nødvendige for korrekt brug af lægemidlet

— en udtrykkelig og letlæselig opfordring til omhyggeligt at læse den vejledning, der alt efter omstændighederne er anført på indlægssedlen eller på den ydre emballage.

▼M4

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at reklame over for offentligheden for et lægemiddel uanset stk. 1 kan begrænses til lægemidlets navn eller det internationale fællesnavn, såfremt en sådan findes, eller varemærket, når reklamen udelukkende har til formål at fungere som en påmindelse.

▼B

Artikel 90

Offentlige reklamer for et lægemiddel må ikke indeholde enkeltheder, som:

a) giver indtryk af, at det er overflødigt at konsultere en læge eller at få foretaget et kirurgisk indgreb, navnlig ved tilbud om diagnose eller anbefaling af behandling pr. korrespondance

b) antyder, at virkningen af lægemidlet er sikker, er uden bivirkninger og er bedre eller lige så god som virkningen af en anden behandling eller et andet lægemiddel

c) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende kan forbedres ved brug af lægemidlet

d) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende vil kunne forringes, hvis han ikke anvender lægemidlet; dette forbud gælder ikke for vaccinationskampagner som omhandlet i artikel 88, stk. 4

e) udelukkende eller hovedsageligt henvender sig til børn

f) henviser til en anbefaling fra forskere, medicinalpersoner eller personer, der, selv om de hverken er forskere eller medicinalpersoner, i kraft af deres anseelse kan tilskynde til forbrug af lægemidler

▼B

g) sidestiller lægemidlet med et levnedsmiddel, et kosmetisk produkt eller en anden forbrugsvare

h) antyder, at sikkerheden ved lægemidlet eller dets effektivitet skyldes det forhold, at det drejer sig om et naturligt stof

i) ved en beskrivelse eller detaljeret fremstilling af anamnesen kan forlede målpersonen til selv at stille en forkert diagnose

j) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde henviser til udsagn om helbredelse

k) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde gør brug af visuelle fremstillinger af ændringer i den menneskelige krop, der skyldes sygdomme eller læsioner, eller af et lægemiddels indvirkning på den menneskelige krop eller dele heraf.

▼M4

_____

▼B

Artikel 91

1. Enhver reklame for lægemidler, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, skal indeholde:

— de relevante oplysninger, som er forenelige med resuméet af produktets egenskaber

— lægemidlets udleveringsklassifikation.

Medlemsstaterne kan desuden kræve, at denne reklame indeholder salgsprisen eller den vejledende pris for de forskellige pakninger og betingelserne for refusion gennem sygesikringen.

▼M4

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at reklame for et lægemiddel, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere dette lægemiddel, uanset stk. 1 kan begrænses til lægemidlets navn eller det internationale fællesnavn, såfremt en sådan findes, eller varemærket, når reklamen udelukkende har til formål at fungere som en påmindelse.

▼B

Artikel 92

1. Alt oplysningsmateriale om et lægemiddel, som i salgsfremmende øjemed sendes til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere dette lægemiddel, skal mindst indeholde de i artikel 91, stk. 1, nævnte oplysninger, og angive den dato, på hvilken det er udarbejdet eller senest ændret.

2. Alle oplysningerne i det i stk. 1 nævnte materiale skal være nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets terapeutiske værdi.

3. Citater, tabeller og andre illustrationer hentet fra medicinske tidsskrifter eller videnskabelige værker, som benyttes i det i stk. 1 omhandlede oplysningsmateriale, skal gengives loyalt, og den nøjagtige kilde skal oplyses.

▼B

Artikel 93

1. Lægemiddelkonsulenterne skal have fået en passende uddannelse hos det firma, som de arbejder for, og være i besiddelse af den fornødne faglige viden, således at de kan give så præcise og fyldestgørende oplysninger som muligt om de lægemidler, de foreviser.

2. Under hvert besøg skal lægemiddelkonsulenterne for hvert enkelt af de foreviste lægemidler give den person, hos hvem der aflægges besøg, eller stille til dennes disposition et resumé af produktets egenskaber, som, hvis medlemsstatens lovgivning tillader det, suppleres med de oplysninger om priser og refusionsbetingelser, der er omhandlet i artikel 91, stk. 1.

3. Lægemiddelkonsulenterne skal give den i artikel 98, stk. 1, omhandlede videnskabelige tjeneste alle oplysninger om anvendelsen af de lægemidler, som de søger at fremme salget af, særlig sådanne oplysninger om bivirkninger, som de modtager fra de personer, hos hvem de har aflagt besøg.

Artikel 94

1. Ved fremme af salg af lægemidler over for personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere de pågældende lægemidler, er det forbudt at yde, tilbyde eller love disse personer præmier, pekuniære fordele eller fordele i form af naturalier, medmindre de er af ubetydelig værdi og står i forbindelse med udøvelsen af læge- eller apotekergerningen.

▼M4

2. Repræsentation i forbindelse med salgsfremmende begivenheder for lægemidler skal altid være nøje begrænset til hovedformålet med mødet og må ikke omfatte andre personer end sundhedspersoner.

▼B

3. Personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, må ikke anmode om eller modtage nogen af de ydelser, der er forbudt i henhold til stk. 1, eller som strider imod stk. 2.

4. De foranstaltninger eller den handelspraksis, der i medlemsstaterne gælder for priser, fortjenstmargener og rabatter, berøres ikke af stk. 1, 2 og 3.

▼M4

Artikel 95

Bestemmelserne i artikel 94, stk. 1, hindrer ikke direkte eller indirekte repræsentation i forbindelse med arrangementer af rent faglig og videnskabelig karakter; sådan repræsentation skal altid være nøje begrænset til det videnskabelige hovedformål med begivenheden; den må ikke omfatte andre end sundhedspersoner.

▼B

Artikel 96

1. Gratis prøver til personer, som er beføjet til at ordinere lægemidler, må kun udleveres undtagelsesvis og på følgende betingelser:

a) der må kun udleveres et begrænset antal prøver af hvert lægemiddel om året til hver beføjet person

▼B

b) enhver levering af prøver forudsætter, at den beføjede person har fremsat en skriftlig, dateret og underskrevet anmodning herom

c) for personer, som udleverer prøver, skal der indføres et passende system for gennemførelse af kontrol og fastsættelse af ansvar

▼M4

d) hver prøve må ikke være større end den mindste pakning, der markedsføres

▼B

e) hver prøve skal bære påskriften »gratis medicinprøve — ikke til salg« eller enhver anden påskrift med tilsvarende betydning

f) hver prøve skal ledsages af en kopi af resuméet af produktets egenskaber

g) der må ikke udleveres prøver af lægemidler, som indeholder psykotrope eller narkotiske stoffer i henhold til internationale konventioner, såsom FN-konventionen af 1961 og 1971.

2. Medlemsstaterne kan yderligere begrænse uddelingen af prøver af visse lægemidler.

Artikel 97

1. Medlemsstaterne drager omsorg for, at der findes egnede og effektive midler til at føre kontrol med reklame for lægemidler. Sådanne midler, som kan være baseret på et system med forudgående kontrol, skal under alle omstændigheder omfatte retsforskrifter, hvorefter personer eller organisationer, der i henhold til national lovgivning har en berettiget interesse i at få nedlagt forbud mod en reklame, som er uforenelig med nærværende afsnit, kan indbringe spørgsmålet for retten med krav om forbud mod den pågældende reklame eller indbringe sagen for et administrativt organ, som har kompetence til enten at træffe afgørelse om klager eller at indlede passende retsforfølgning.

2. Inden for rammerne af de i stk. 1 omhandlede retsforskrifter skal medlemsstaterne tillægge domstolene eller de administrative organer beføjelse til, såfremt de finder, at sådanne foranstaltninger er nødvendige under hensyn til alle berørte interesser og navnlig samfundets interesse:

— at påbyde indstilling af vildledende reklame eller at indlede passende retsforfølgning for at få påbudt indstilling af sådan reklame

eller

— at forbyde en sådan reklame eller indlede passende retsforfølgning for at få den vildledende reklame forbudt, såfremt den endnu ikke er nået ud til offentligheden, men offentliggørelsen heraf er umiddelbart forestående også selv om der ikke er ført bevis for, at der faktisk er lidt tab eller skade, eller at der er tale om forsæt eller uagtsomhed fra annoncørens side.

3. Medlemsstaterne træffer bestemmelse om, at de i stk. 2 omhandlede foranstaltninger kan træffes som led i en fremskyndet procedure, enten med foreløbig virkning eller med endelig virkning.

Det tilkommer hver medlemsstat at afgøre, hvilken af de to muligheder, der er nævnt i første afsnit, den vil vælge.

▼B

4. Medlemsstaterne kan med henblik på at fjerne eftervirkningerne af en vildledende reklame, der er påbudt indstillet ved en endelig afgørelse, tillægge domstolene eller de administrative organer beføjelse til:

— at kræve denne afgørelse offentliggjort, enten i sin helhed eller i uddrag og i en form, som domstolen eller myndighederne finder passende

— at kræve, at der yderligere offentliggøres en berigtigelse.

5. Stk. 1-4 udelukker ikke, at frivillig kontrol med reklamer for lægemidler kan udøves af uafhængige organer, som også kan behandle klager, hvis der for sådanne organer er fastsat en procedure ud over de i stk. 1 omhandlede retslige og administrative procedurer.

Artikel 98

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen opretter inden for sin virksomhed en videnskabelig tjeneste, som har til opgave at informere om de lægemidler, som virksomheden markedsfører.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

— påser, at et eksemplar af alle virksomhedens reklamer tillige med et oplysningsblad med angivelse af modtagerne, distributionsmåden og datoen for den første distribution, stilles til rådighed for de myndigheder eller organer, som har til opgave at føre kontrol med reklamer for lægemidler, eller fremsendes til disse

— sikrer sig, at virksomhedens reklamer for lægemidler er i overensstemmelse med forskrifterne i nærværende afsnit

— kontrollerer, at de af virksomheden ansatte lægemiddelkonsulenter har en passende uddannelse og overholder de forpligtelser, som påhviler dem i henhold til artikel 93, stk. 2 og 3

— giver de myndigheder eller organer, der har til opgave at føre kontrol med reklamer for lægemidler, de oplysninger og den bistand, de anmoder om med henblik på udøvelsen af deres beføjelser

— drager omsorg for, at afgørelser truffet af de myndigheder eller organer, der har til opgave at føre kontrol med reklamer for lægemidler, efterkommes omgående og fuldstændigt.

▼M4

3. Medlemsstaterne må ikke forbyde, at indehaveren af markedsføringstilladelsen i fællesskab med en eller flere virksomheder udpeget af denne gennemfører salgsfremmende aktiviteter for lægemidler

▼B

Artikel 99

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at bestemmelserne i nærværende afsnit gennemføres, og fastlægger navnlig de sanktioner, der skal iværksættes i tilfælde af overtrædelse af de bestemmelser, der vedtages til gennemførelsen af nærværende afsnit.

▼**M4**

Artikel 100

Reklame for de i artikel 14, stk. 1, omhandlede homøopatiske lægemidler falder ind under bestemmelserne i dette afsnit, bortset fra artikel 87, stk. 1.

Dog må kun de i artikel 69, stk. 1, omhandlede oplysninger anvendes i reklamer for sådanne lægemidler.

▼**M10**

AFSNIT IX

LÆGEMIDDELOVERVÅGNING

KAPITEL 1

Almindelige bestemmelser

Artikel 101

1. For at kunne varetage deres lægemiddelovervågningsopgaver og deltage i Unionens lægemiddelovervågningsaktiviteter anvender medlemsstaterne et lægemiddelovervågningssystem.

Lægemiddelovervågningssystemet skal anvendes til at indsamle oplysninger om de risici for patienters sundhed eller folkesundheden, der er forbundet med lægemidler. Disse oplysninger skal navnlig vedrøre bivirkninger hos mennesker som følge af lægemidlets anvendelse i henhold til markedsføringstilladelsen samt enhver anvendelse uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen og bivirkninger forbundet med erhvervsmæssig eksponering.

2. Ved hjælp af det i stk. 1 omhandlede lægemiddelovervågningssystem foretager medlemsstaterne en videnskabelig evaluering af alle oplysninger, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer lovgivningsmæssige foranstaltninger vedrørende markedsføringstilladelsen, hvis det er nødvendigt. De foretager regelmæssig revision af deres lægemiddelovervågningssystem og indberetter resultaterne til Kommissionen senest den 21. september 2013 og derefter hvert andet år.

3. Hver medlemsstat udpeger en kompetent myndighed for udførelsen af lægemiddelovervågning.

4. Kommissionen kan anmode medlemsstaterne om at deltage, under koordinering af agenturet, i international harmonisering og standardisering af tekniske foranstaltninger inden for lægemiddelovervågning.

Artikel 102

Medlemsstaterne:

a) træffer alle passende foranstaltninger for at tilskynde patienter, læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner til at indberette formodede bivirkninger til den nationale kompetente myndighed; med henblik på varetagelsen af disse opgaver kan der i givet fald ske inddragelse af forbrugerorganisationer, patientorganisationer og organisationer, der repræsenterer sundhedspersoner

▼**M10**

b) fremmer patientindberetning gennem tilrådighedsstillelse af alternative indberetningsformater som supplement til webbaserede formater

c) træffer alle fornødne foranstaltninger til indhentning af nøjagtige og kontrollérbare data til brug for den videnskabelige evaluering af indberetninger om formodede bivirkninger

d) sikrer, at offentligheden rettidigt modtager vigtige oplysninger om bekymringer baseret på lægemiddelovervågning, der vedrører anvendelsen af lægemidler, via offentliggørelse på webportalen og via andre offentlige informationskanaler om nødvendigt

e) sikrer gennem indsamling af oplysninger og om nødvendigt gennem opfølgning på indberetninger om formodede bivirkninger, at der træffes alle fornødne foranstaltninger til identificering af alle biologiske lægemidler, der ordineres, udleveres eller sælges på deres område, og som er emnet for en indberetning om formodede bivirkninger, idet der tages behørigt hensyn til lægemidlets navn (i overensstemmelse med artikel 1, nr. 20) og partiets nummer

f) træffer de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse, der ikke overholder betingelserne i dette afsnit, pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimeligt forhold til overtrædelsernes grovhed og har afskrækkende virkning.

Ved anvendelse af første afsnit, litra a) og e), kan medlemsstaterne pålægge læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner særlige forpligtelser.

Artikel 103

En medlemsstat kan delegere opgaver, den har fået pålagt i henhold til dette afsnit, til en anden medlemsstat, hvis denne giver skriftlig tilladelse dertil. En medlemsstat kan ikke repræsentere mere end én anden medlemsstat.

Den delegerende medlemsstat oplyser skriftligt Kommissionen, agenturet og øvrige medlemsstater om delegeringen. Den delegerende medlemsstat og agenturet offentliggør disse oplysninger.

Artikel 104

1. Med henblik på varetagelsen af sine lægemiddelovervågningsopgaver anvender indehaveren af markedsføringstilladelsen et lægemiddelovervågningssystem, der svarer til den relevante medlemsstats lægemiddelovervågningssystem i artikel 101, stk. 1.

2. Ved hjælp af det i stk. 1 omhandlede lægemiddelovervågningssystem foretager indehaveren af markedsføringstilladelsen en videnskabelig evaluering, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer passende foranstaltninger, hvis det er nødvendigt.

▼**M10**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager en regelmæssig revision af sit lægemiddelovervågningssystem. Han placerer en note om de vigtigste resultater af revisionen i master filen for lægemiddelovervågningssystemet og sikrer på basis af revisionsresultaterne, at en plan for passende korrigerende foranstaltninger udarbejdes og implementeres. Når de korrigerende foranstaltninger er gennemført fuldt ud, kan noten fjernes.

3. Som en del af lægemiddelovervågningssystemet skal indehaveren af markedsføringstilladelsen:

a) til stadighed have en person, der er tilstrækkelig sagkyndig til sin rådighed, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning,

b) føre og på anmodning stille en master fil for lægemiddelovervågningssystemet til rådighed

c) anvende et risikostyringssystem for hvert lægemiddel

d) overvåge resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, som indgår i risikostyringssystemerne, eller som er fastsat som betingelser i markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 21a, 22 eller 22a

e) ajourføre risikostyringssystemet og overvåge lægemiddelovervågningsdata for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Den sagkyndige person, der er omhandlet i første afsnit, litra a), skal være bosiddende og udføre sit arbejde i Unionen og er ansvarlig for oprettelse og drift af lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sender den sagkyndige persons navn og kontaktoplysninger til den kompetente myndighed og agenturet.

4. Uanset bestemmelserne i stk. 3 kan de nationale kompetente myndigheder anmode om, at der udnævnes en kontaktperson for lægemiddelovervågningsspørgsmål på nationalt plan, som skal aflægge rapport til den sagkyndige, som er ansvarlig for lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Artikel 104a

1. Med forbehold af denne artikels stk. 2, 3 og 4, skal indehavere af markedsføringstilladelser, der udstedt før den 21. juli 2012 som en undtagelse fra artikel 104, stk. 3, litra c), ikke være underlagt kravet om at anvende et risikostyringssystem for hvert lægemiddel.

2. Den nationale kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af en markedsføringstilladelse en forpligtelse til at anvende et risikostyringssystem, jf. artikel 104, stk. 3, litra c), hvis der er bekymringer vedrørende forholdet mellem fordele og risici ved et godkendt lægemiddel. I den forbindelse pålægger den nationale kompetente myndighed også indehaveren af markedsføringstilladelsen en forpligtelse til at forelægge en detaljeret beskrivelse af det risikostyringssystem, han agter at indføre for det pågældende lægemiddel.

▼M10

Pålæggelsen af sådanne forpligtelser skal behørigt begrundes, meddeles skriftligt og indeholde en tidsramme for forelæggelsen af den detaljerede beskrivelse af risikostyringssystemet.

3. Den nationale kompetente myndighed skal give indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at afgive skriftlige bemærkninger vedrørende pålæggelsen af forpligtelsen, inden for en frist, som myndigheden fastsætter, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.

4. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har afgivet, trækker den nationale kompetente myndighed forpligtelsen tilbage eller bekræfter den. Hvis den nationale kompetente myndighed bekræfter forpligtelsen, ændres markedsføringstilladelsen i overensstemmelse hermed, således at foranstaltningerne, der skal indeholdes i risikostyringssystemet, indgår som betingelser for markedsføringstilladelsen som omhandlet i artikel 21a, litra a).

Artikel 105

Forvaltningen af midler afsat til aktiviteter i tilknytning til lægemiddelovervågning, kommunikationsnettenes funktionsmåde og markedsovervågningen kontrolleres til stadighed af de nationale kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed i udøvelsen af nævnte lægemiddelsovervågningsaktiviteter.

Stk. 1 udelukker ikke, at de nationale kompetente myndigheder opkræver gebyr af indehavere af markedsføringstilladelser for de nationale kompetente myndigheders udførelse af disse aktiviteter, forudsat at der er streng garanti for deres uafhængighed i udøvelsen af nævnte lægemiddelsovervågningsaktiviteter.

KAPITEL 2

Åbenhed og kommunikation

Artikel 106

Hver medlemsstat opretter og forvalter en national webportal om lægemidler, som skal være i forbindelse med den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning (EF) nr. 726/2004. Gennem de nationale webportaler om lægemidler gør medlemsstaterne mindst følgende oplysninger offentligt tilgængelige:

a) offentlige evalueringsrapporter ledsaget af resuméer heraf

b) produktresuméer og indlægssedler

c) sammendrag af risikostyringsplaner for lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med dette direktiv

d) listen over lægemidler, jf. artikel 23 i forordning (EF) nr. 726/2004

e) information om de forskellige måder, hvorpå sundhedspersoner og patienter kan indberette formodede bivirkninger ved lægemidler til de nationale kompetente myndigheder, herunder om de webbaserede strukturerede formularer, der er omhandlet i artikel 25 i forordning (EF) nr. 726/2004.

▼**M10**

Artikel 106a

1. Så snart indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at offentliggøre oplysninger om bekymringer baseret på lægemiddelovervågning i forbindelse med anvendelse af et lægemiddel, og under alle omstændigheder samtidig med eller inden offentliggørelsen, informerer han den nationale kompetente myndighed, agenturet og Kommissionen herom.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at oplysninger til offentligheden fremlægges på en objektiv og ikke vildledende måde.

2. Medmindre hurtig offentliggørelse er påkrævet af hensyn til beskyttelse af folkesundheden, informerer medlemsstaterne, agenturet og Kommissionen hinanden mindst 24 timer før offentliggørelse af oplysninger om bekymringer baseret på lægemiddelovervågning.

3. For virksomme stoffer i lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, er agenturet ansvarligt for koordineringen af de nationale kompetente myndigheders sikkerhedsmeddelelser og fastsætter tidsplaner for offentliggørelsen af oplysninger.

Koordineret af agenturet gør medlemsstaterne sig alle rimelige bestræbelser for at nå til enighed om en fælles meddelelse vedrørende lægemidlets sikkerhed og en tidsplan for deres formidling. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning rådgiver på anmodning fra agenturet om disse sikkerhedsmeddelelser.

4. Når agenturet eller de nationale kompetente myndigheder offentliggør de oplysninger, der er omhandlet i stk. 2 og 3, udelades oplysninger af personlig eller kommercielt fortrolig karakter, medmindre en videregivelse af sådanne oplysninger er nødvendig af hensyn til beskyttelse af folkesundheden.

KAPITEL 3

Registrering, indberetning og vurdering af lægemiddelovervågningsdata

Afdeling 1

Registrering og indberetning af formodede bivirkninger

Artikel 107

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen registrerer alle formodede bivirkninger i Unionen eller i tredjelande, som han får kendskab til, uanset om de indberettes spontant af patienter eller sundhedspersoner, eller om de konstateres i forbindelse med en undersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at disse rapporter er tilgængelige ét sted i Unionen.

Uanset første afsnit, registreres og indberettes formodede bivirkninger, der konstateres i forbindelse med et klinisk forsøg, i overensstemmelse med direktiv 2001/20/EF.

▼**M10**

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen afviser ikke at behandle indberetninger om formodede bivirkninger, som patienter og sundhedspersoner indsender elektronisk eller på anden passende vis.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal elektronisk fremsende oplysninger om alle alvorlige formodede bivirkninger, der konstateres i Unionen eller tredjelande, til den database og det datanet, der er omhandlet i artikel 24 i forordning (EF) nr. 726/2004 (»Eudravigilance-databasen«), senest 15 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal elektronisk fremsende oplysninger om alle ikke-alvorlige formodede bivirkninger, som konstateres i Unionen, senest 90 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

For så vidt angår lægemidler, der indeholder de virksomme stoffer, der er omhandlet i den liste over publikationer, som overvåges af agenturet i henhold til artikel 27 i forordning (EF) nr. 726/2004, er indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke underlagt et krav om at foretage indberetning til Eudravigilance-databasen af de formodede bivirkninger, der er registreret i den på listen anførte medicinske litteratur, men han skal overvåge al anden medicinsk litteratur og indberette alle formodede bivirkninger.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal pålægges at fastlægge procedurer for indhentning af nøjagtige og kontrollérbare data til brug for den videnskabelige evaluering af indberetninger om formodede bivirkninger. Han skal også indhente opfølgende oplysninger om disse indberetninger og indberette ajourføringerne til Eudravigilance-databasen.

5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen samarbejder med agenturet og medlemsstaterne om sporing af dobbeltindberetning af formodede bivirkninger.

Artikel 107a

1. Hver medlemsstat registrerer alle formodede bivirkninger, som konstateres på dens område, og som sundhedspersoner og patienter har gjort den opmærksom på. Med henblik på overholdelse af bestemmelserne i artikel 102, litra c) og e), inddrager medlemsstaterne i givet fald patienter og sundhedspersoner i opfølgningen på alle indberetninger, som de modtager.

Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om sådanne bivirkninger kan fremsendes ved hjælp af de nationale webportaler om lægemidler eller på anden vis.

2. For så vidt angår indberetninger fra en indehaver af markedsføringstilladelse kan de medlemsstater, på hvis område den formodede bivirkning indtraf, inddrage indehaveren af markedsføringstilladelsen i opfølgningen på indberetningerne.

3. Medlemsstaterne samarbejder med agenturet og indehaverne af markedsføringstilladelser om sporing af dobbeltindberetninger af formodede bivirkninger.

4. Senest 15 dage efter modtagelsen af indberetningerne i stk. 1 om alvorlige formodede bivirkninger sender medlemsstaterne rapporterne af elektronisk vej til Eudravigilance-databasen.

▼**M10**

Senest 90 dage efter modtagelsen af indberetningerne i stk. 1 sender de ad elektronisk vej indberetningerne om ikke-alvorlige formodede bivirkninger til Eudravigilance-databasen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har adgang til disse indberetninger via Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl, som de får kendskab til, gøres tilgængelige for Eudravigilance-databasen og for de myndigheder, organer, organisationer og/eller institutioner, der er ansvarlige for patientsikkerhed i medlemsstaterne. De sikrer ligeledes, at alle ansvarlige myndigheder for lægemidler i medlemsstaterne underrettes om alle formodede bivirkninger, som enhver anden myndighed i medlemsstaterne får kendskab til. Disse indberetninger identificeres på passende vis i de i artikel 25 i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede formularer.

6. De enkelte medlemsstater pålægger ikke indehaveren af markedsføringstilladelsen supplerende forpligtelser med hensyn til indberetning af formodede bivirkninger, medmindre disse begrundes på baggrund af resultater af lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Afdeling 2

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Artikel 107b

1. Indehavere af markedsføringstilladelser forelægger periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for agenturet, der indeholder:

a) sammenfatninger af oplysninger, der er relevante for vurdering af lægemidlets fordele og risici, herunder resultaterne af alle undersøgelser indeholdende en analyse af de potentielle følger for markedsføringstilladelsen

b) en videnskabelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet

c) alle oplysninger om salgsmængden for lægemidlet og alle oplysninger om ordinationsmængden, som indehaveren af markedsføringstilladelsen er i besiddelse af, herunder et skøn over, hvor stor en population der er eksponeret for lægemidlet.

Evalueringen omhandlet i litra b) baseres på alle tilgængelige oplysninger, herunder oplysninger fra kliniske forsøg ved ikke godkendte indikationer og populationer.

De periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger indsendes elektronisk.

2. Agenturet stiller de i stk. 1 omhandlede sikkerhedsindberetninger til rådighed for de nationale kompetente myndigheder, medlemmerne af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og koordinationsgruppen ved hjælp af det i artikel 25a i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede arkiv.

▼**M10**

3. Som en undtagelse fra stk. 1 skal indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, jf. artikel 10, stk. 1, eller artikel 10a, og indehaveren af registreringer for et lægemiddel, jf. artikel 14 eller 16a, indsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for et sådant lægemiddel i følgende tilfælde:

a) hvis en sådan forpligtelse er fastlagt som en betingelse i markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 21a eller artikel 22, eller

b) når de anmodes herom af en kompetent myndighed på basis af bekymringer vedrørende lægemiddelovervågningsdata eller som følge af mangel på periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger vedrørende et virksomt stof efter udstedelse af markedsføringstilladelse. Evalueringsrapporterne vedrørende de ønskede periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger sendes til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, som tager stilling til, hvorvidt der er behov for én enkelt evalueringsrapport for alle markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, og i bekræftende fald underretter koordinationsgruppen eller Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på anvendelse af procedurerne i artikel 107c, stk. 4, og artikel 107e.

Artikel 107c

1. Fremlæggelseshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger angives i markedsføringstilladelsen.

Datoerne for fremlæggelse i overensstemmelse med den fastsatte hyppighed beregnes fra markedsføringstilladelsesdatoen.

2. Indehavere af markedsføringstilladelser, som er udstedt før den 21. juli 2012, og for hvilke fremlæggelseshyppighed og -datoer for de periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger ikke er fastsat som en betingelse i markedsføringstilladelsen, forelægger de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelser med andet afsnit, indtil en anden fremlæggelseshyppighed eller andre fremlæggelsesdatoer fastsættes i markedsføringstilladelsen eller besluttes i overensstemmelse med stk. 4, 5 eller 6.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger forelægges de kompetente myndigheder, så snart der anmodes herom, eller i overensstemmelse med følgende:

a) hvis et lægemiddel endnu ikke er markedsført, mindst seks måneder efter markedsføringstilladelsen, og indtil lægemidlet markedsføres

b) hvis et lægemiddel er markedsført, mindst hver sjette måned de første to år efter den første markedsføring, en gang om året de følgende to år og hvert tredje år derefter.

3. Stk. 2 finder også anvendelse på lægemidler, der kun er godkendt i én medlemsstat, og på hvilke stk. 4 ikke finder anvendelse.

4. Hvis lægemidler, for hvilke der er udstedt forskellige markedsføringstilladelser, indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, kan fremlæggelseshyppigheden og -datoerne for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, som følger af anvendelsen af stk. 1 og 2, ændres og samordnes, således at der kan foretages én enkelt vurdering inden for rammerne af en procedure for arbejdsdeling omkring periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og fastsættes en EU-referencedato, fra hvilken fremlæggelsesdatoerne beregnes.

▼**M10**

Denne harmoniserede fremlæggelseshyppighed for indberetninger og EU-referencedatoen kan efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fastsættes:

a) enten af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, hvis mindst én af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder det pågældende virksomme stof, er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004

b) eller af koordinationsgruppen i andre tilfælde end dem, som er omhandlet i litra a).

Agenturet offentliggør den harmoniserede fremlæggelseshyppighed for sikkerhedsindberetninger fastsat i henhold første og andet afsnit. Indehaveren af en markedsføringstilladelse skal i overensstemmelse hermed indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen.

5. Ved anvendelsen af stk. 4 er EU-referencedatoen for lægemidler, der indeholder samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, en af følgende:

a) datoen for den første markedsføringstilladelse i Unionen af et lægemiddel, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer

b) hvis datoen i litra a) ikke kan fastslås, den tidligste af de kendte datoer for markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer.

6. Indehavere af markedsføringstilladelser kan af en af følgende grunde anmode Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen om at fastsætte EU-referencedatoen eller ændre fremlæggelseshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger:

a) af hensyn til folkesundheden

b) for at undgå overlappende vurderinger

c) for at opnå international harmonisering.

Sådanne anmodninger skal forelægges skriftligt og behørigt begrundes. Efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning imødekommer eller afviser Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen sådanne anmodninger. I tilfælde af en ændring i referencedatoerne eller fremlæggelseshyppigheden for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger offentliggør agenturet en meddelelse herom. Indehavere af markedsføringstilladelse skal i overensstemmelse hermed indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen.

7. Agenturet offentliggør en liste over EU-referencedatoer og fremlæggelseshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger via den europæiske webportal om lægemidler.

Alle ændringer af de fremlæggelsesdatoer og den fremlæggelseshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er angivet i markedsføringstilladelsen som følge af anvendelsen af stk. 4, 5 og 6, træder i kraft seks måneder efter deres offentliggørelse.

▼**M10**

Artikel 107d

De nationale kompetente myndigheder vurderer de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Artikel 107e

1. Der foretages én vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for lægemidler, der er godkendt i flere medlemsstater, og i de tilfælde, som er omhandlet i artikel 107c, stk. 4, 5 og 6, for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, og for hvilke der er fastsat en EU-referencedato og fremlæggelseshyppighed for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger.

Denne vurdering foretages af en af følgende:

a) en medlemsstat, som koordinationsgruppen har udpeget, hvis ingen af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004

b) en rapportør, som Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har udpeget, hvis mindst én af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004.

Ved udvælgelse af en medlemsstat i henhold til andet afsnit, litra a), tager koordinationsgruppen hensyn til, om en medlemsstat fungerer som referencemedlemsstat i henhold til artikel 28, stk. 1.

2. Medlemsstaten eller rapportøren udarbejder en vurderingsrapport senest 60 dage efter modtagelsen af den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning og sender den til agenturet og den berørte medlemsstat. Agenturet sender rapporten til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Senest 30 dage efter modtagelsen af vurderingsrapporten kan medlemsstaten og indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsætte bemærkninger for agenturet og for rapportøren eller medlemsstaten.

3. Senest 15 dage efter modtagelsen af de i stk. 2 omhandlede bemærkninger ajourfører rapportøren eller medlemsstaten vurderingsrapporten under hensyn til de fremsatte bemærkninger og fremsender den til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vedtager vurderingsrapporten med eller uden yderligere ændringer på sit efterfølgende møde og udsteder en anbefaling. I anbefalingen redegøres der for de afvigende holdninger og begrundelserne herfor. Agenturet lagrer den vedtagne vurderingsrapport og anbefalingen i det i henhold til artikel 25a i forordning (EF) nr. 726/2004 oprettede arkiv og fremsender dem begge til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 107f

Efter vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger overvejer de nationale, kompetente myndigheder, om det er nødvendigt med foranstaltninger for så vidt angår markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel.

▼**M10**

De bevarer, ændrer, suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen.

Artikel 107g

1. I tilfælde af en enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der anbefaler foranstaltninger vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, jf. artikel 107e, stk. 1, og som ikke omfatter en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler koordinationsgruppen senest 30 dage, efter at den har modtaget rapporten fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, rapporten og fastlægger en holdning vedrørende bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en frist for gennemførelse af den fastlagte holdning.

2. Når de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af en ændring indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig anmodning om ændring til den nationale kompetente myndighed. Anmodningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, som er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af medlemsstaterne fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. I tilfælde af en enkelt vurdering af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der anbefaler foranstaltninger vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, jf. artikel 107e, stk. 1, og som omfatter mindst én markedsføringstilladelse, der er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler rapporten senest 30 dage, efter at det har modtaget den fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en tidsplan for gennemførelsen af udtalelsen.

Afviger udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

▼**M10**

4. På grundlag af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidlers udtalelse, jf. stk. 3, vedtager Kommissionen:

a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling, og

b) hvis det i udtalelsen fastslås, at lovgivningsmæssige foranstaltninger med hensyn til markedsføringstilladelsen er påkrævede, en afgørelse om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004 og berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling.

Artikel 33 og 34 i dette direktiv finder anvendelse på vedtagelsen af afgørelsen i første afsnit, litra a), og på dens gennemførelse i medlemsstaterne.

Artikel 10 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på den i første afsnit, litra b), omhandlede afgørelse. Hvis Kommissionen vedtager en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 127a i dette direktiv.

Afdeling 3

Signalpåvisning

Artikel 107h

1. Med hensyn til lægemidler, der er godkendt i henhold til dette direktiv, træffer de nationale kompetente myndigheder i samarbejde med agenturet følgende foranstaltninger:

a) overvåger resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, som indgår i risikostyringsplanerne, og de betingelser, der er omhandlet i artikel 21a, 22 eller 22a

b) vurderer ajourføringer af risikostyringssystemet

c) overvåger data i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, og om disse risici påvirker forholdet mellem fordele og risici.

2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning foretager den indledende analyse og prioritering af signaler om nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici. Hvis udvalget mener, at en opfølgende aktion kan være nødvendig, gennemføres vurderingen af disse signaler og enighed om en eventuel opfølgende aktion for så vidt angår markedsføringstilladelsen inden for en tidsramme, der står i et rimeligt forhold til spørgsmålets omfang og alvor.

3. Agenturet og de nationale kompetente myndigheder og indehaveren af markedsføringstilladelsen informerer hinanden, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

Medlemsstaterne sikrer, at indehaverne af markedsføringstilladelser informerer agenturet og de nationale kompetente myndigheder, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

▼**M10**

Afdeling 4

EU-hasteprocedure

Artikel 107i

▼**M12**

1. En medlemsstat eller, i givet fald, Kommissionen indleder på grundlag af bekymringer, som følge af vurderingen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter, proceduren i henhold til denne afdeling ved at underrette de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen i tilfælde, hvor:

a) den overvejer at suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse

b) den overvejer at forbyde udlevering af et lægemiddel

c) den overvejer at afvise fornyelsen af en markedsføringstilladelse, eller

d) den af indehaveren af markedsføringstilladelsen informeres om, at denne indehaver på grund af bekymringer vedrørende sikkerheden har standset markedsføringen af et lægemiddel, har taget skridt til at få en markedsføringstilladelse tilbagekaldt eller agter at tage skridt til at gøre det eller ikke har ansøgt om fornyelse af en markedsføringstilladelse.

1a. En medlemsstat eller, i givet fald, Kommissionen underretter på grundlag af bekymringer, som følge af vurderingen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter, de andre medlemsstater, agenturet og Kommissionen, hvis den finder, at det er nødvendigt med en ny kontraindikation, en nedsættelse af den anbefalede dosis eller en begrænsning af indikationerne for et lægemiddel. Oplysningerne skal beskrive de foranstaltninger, der overvejes og grundene hertil.

Enhver medlemsstat eller, i givet fald, Kommissionen indleder, når en hasteprocedure anses for nødvendig, proceduren i henhold til denne afdeling i de tilfælde, der er omhandlet i dette stykke.

Indledes proceduren, der er fastlagt i henhold til denne afdeling, ikke for lægemidler godkendt efter proceduren fastlagt i afsnit III, kapitel 4, skal koordinationsgruppen gøres opmærksom på sagen.

Artikel 31 finder anvendelse, når Unionens interesser er berørt.

1b. Indledes den procedure, der er fastlagt i henhold til denne afdeling, undersøger agenturet, om bekymringen vedrørende sikkerheden vedrører andre lægemidler end det, der er omfattet af oplysningerne, eller om det er fælles for alle lægemidler, som tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe.

Hvis det berørte lægemiddel er godkendt i mere end én medlemsstat, underretter agenturet uden unødige forsinkelser den, der har indledt proceduren, om resultatet af denne undersøgelse, og procedurerne i artikel 107j og 107k finder anvendelse. Er dette ikke tilfældet, tager den pågældende medlemsstat sig selv af bekymringen vedrørende sikkerheden. Agenturet eller, i givet fald, medlemsstaten stiller oplysninger om, at proceduren er indledt, til rådighed for indehaverne af en markedsføringstilladelse.

▼**M10**

2. Med forbehold af ►**M12** denne artikels stk. 1 og stk. 1a ◄ og artikel 107j og 107k kan en medlemsstat, hvis det af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er påkrævet, at der handles hurtigt, suspendere markedsføringstilladelsen for eller forbyde anvendelsen af det pågældende lægemiddel på sit område, indtil der er truffet en endelig afgørelse. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen, agenturet og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

3. Kommissionen kan når som helst i løbet af proceduren i artikel 107j og 107k anmode de medlemsstater, i hvilke lægemidlet er godkendt, om straks at træffe midlertidige foranstaltninger.

Hvis anvendelsesområdet for en procedure, som fastsat ►**M12** i overensstemmelse med stk. 1 og stk. 1a ◄, vedrører lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, kan Kommissionen når som helst i løbet af den i henhold til denne afdeling indledte procedure straks træffe midlertidige foranstaltninger i forbindelse med disse markedsføringstilladelser.

4. Oplysninger omhandlet i denne artikel kan vedrøre individuelle lægemidler eller et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe.

Hvis agenturet konstaterer, at bekymringer i forhold til sikkerheden vedrører flere lægemidler end dem, der er omfattet af oplysningerne, eller at det er fælles for alle lægemidler, som tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe, udvider den anvendelsesområdet for proceduren i overensstemmelse hermed.

Hvis anvendelsesområdet for en procedure, der er indledt i henhold til denne artikel, vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, og som tilhører dette udvalg eller denne gruppe, af proceduren.

5. På informationstidspunktet, ►**M12** jf. stk. 1 og stk. 1a ◄, stiller medlemsstaten alle relevante videnskabelige oplysninger, som den har til rådighed, samt dens vurderinger til rådighed for agenturet.

Artikel 107j

1. Efter modtagelsen af oplysninger, ►**M12** jf. artikel 107i, stk. 1 og stk. 1a ◄, offentliggør agenturet via den europæiske portal om lægemidler, en meddelelse om, at en procedure er blevet indledt. Parallelt hermed kan medlemsstaterne på deres nationale webportaler for medicinsk sikkerhed offentliggøre en meddelelse om, at en procedure er blevet indledt.

I denne meddelelse beskrives de spørgsmål, der forelægges agenturet i henhold til artikel 107i, og de pågældende lægemidler og om nødvendigt de pågældende virksomme stoffer. Den indeholder oplysninger om den ret, som indehaverne af en markedsføringstilladelse, sundhedspersoner og offentligheden har til at forelægge agenturet de oplysninger, der er relevante for proceduren, og forklarer, hvordan sådanne oplysninger kan forelægges.

2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer de spørgsmål, som er blevet forelagt agenturet i overensstemmelse med artikel 107i. Rapportøren arbejder tæt sammen med den rapportør, der er udpeget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel.

▼**M10**

Med henblik på denne vurdering kan indehaveren af en markedsføringstilladelse fremsætte skriftlige bemærkninger.

Hvis sagens hastende karakter tillader det, kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning afholde offentlige høringer, når udvalget finder det hensigtsmæssigt af berettigede grunde med hensyn til sikkerhedsbekymringernes omfang og alvor. Høringerne afholdes i overensstemmelse med de nærmere bestemmelser herfor som fastlagt af agenturet og meddeles via den europæiske webportal om lægemidler. Meddelelsen skal indeholde nærmere bestemmelser om deltagelse i høringer.

I forbindelse med offentlige høringer tages der behørigt hensyn til lægemidlets terapeutiske virkning.

Agenturet udarbejder i samråd med de berørte parter regler for proceduren vedrørende tilrettelæggelsen og gennemførelsen af offentlige høringer i overensstemmelse med artikel 78 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Hvis en indehaver af en markedsføringstilladelse eller en anden person, som ønsker at forelægge oplysninger, har fortrolige oplysninger, der er relevante for forholdet, kan vedkommende anmode om at få lov til at forelægge disse oplysninger for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i en ikke-offentlig høring.

3. Senest 60 dage efter forelæggelsen af oplysningerne fremsætter Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning en begrundet anbefaling under behørig hensyntagen til lægemidlets terapeutiske virkning. I anbefalingen redegøres der for de afvigende holdninger og begrundelserne herfor. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning kan i hastetilfælde og efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist. Anbefalingen skal indeholde en eller flere af følgende konklusioner:

a) der er ikke behov for yderligere vurderinger eller foranstaltninger på EU-plan

b) indehaveren af markedsføringstilladelsen bør foretage yderligere vurdering af oplysningerne og følge op på resultaterne af denne vurdering

c) indehaveren af markedsføringstilladelsen bør sponsere en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring og følge op på resultaterne af denne undersøgelse

d) medlemsstaterne eller indehaveren af markedsføringstilladelsen bør iværksætte risikominimeringsforanstaltninger

e) markedsføringstilladelsen bør suspenderes, tilbagekaldes eller ikke fornys

f) markedsføringstilladelsen bør ændres.

Ved anvendelsen af første afsnit, litra d), skal anbefalingen præcisere de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger og eventuelle betingelser eller begrænsninger, der skal gælde for markedsføringstilladelsen.

Hvis det som omhandlet i første afsnit, litra f), anbefales at ændre eller tilføje oplysninger til produktresuméet eller indlægssedlen, skal anbefalingen indeholde forslag til, hvordan teksten til en sådan ændring eller tilføjelse skal formuleres, og hvor i produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen teksten skal anbringes.

▼**M10**

Artikel 107k

1. Omfatter anvendelsesområdet for proceduren som fastsat i overensstemmelse med artikel 107i, stk. 4, ikke markedsføringstilladelser, der er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler koordinationsgruppen, senest 30 dage efter modtagelsen af anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, anbefalingen og fastlægger en holdning til bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning. Koordinationsgruppen kan, hvis det er nødvendigt straks at fastlægge en holdning og efter forslag fra sin formand, fastsætte en kortere frist.

2. Når de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af at der opnås enighed om en ændring, indgiver indehaveren af markedsføringstilladelse inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig anmodning om ændring til den nationale kompetente myndighed. Anmodningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34. Uanset artikel 34, stk. 1, finder proceduren i artikel 121, stk. 2, dog anvendelse.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, eller holdningen hos flertallet af medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. Omfatter anvendelsesområdet for proceduren som fastsat i overensstemmelse med artikel 107i, stk. 4, mindst én markedsføringstilladelse, der er udstedt efter den centraliserede procedure fastsat i kapitel 1 i afsnit II i forordning (EF) nr. 726/2004, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, senest 30 dage efter modtagelsen af anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, anbefalingen og vedtager en udtalelse om bevarelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan, hvis det er nødvendigt straks at vedtage udtalelsen og efter forslag fra sin formand, gå med til en kortere frist.

Afviger udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

▼**M10**

4. På grundlag af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidlers udtalelse, jf. stk. 3, vedtager Kommissionen:

a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og berørt af proceduren fastsat i denne afdeling, og

b) hvor det af udtalelsen fremgår, at lovgivningsmæssige foranstaltninger er påkrævede, en afgørelse om ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004 og berørt af proceduren fastsat i denne afdeling.

Artikel 33 og 34 i dette direktiv finder anvendelse på vedtagelsen af afgørelsen i første afsnit, litra a), og på dens gennemførelse i medlemsstaterne. Uanset artikel 34, stk. 1, i dette direktiv finder proceduren i artikel 121, stk. 2, dog anvendelse.

Artikel 10 i forordning (EF) nr. 726/2004 finder anvendelse på den i første afsnit, litra b), omhandlede afgørelse. Uanset artikel 10, stk. 2, i nævnte forordning finder proceduren i forordningens artikel 87, stk. 2, dog anvendelse. Hvis Kommissionen vedtager en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 127a i dette direktiv.

Afdeling 5

Offentliggørelse af vurderinger

Artikel 107l

Agenturet offentliggør de endelige konklusioner af vurderinger, anbefalinger, udtalelser og afgørelser, der er omhandlet i artikel 107b-107k, via den europæiske portal om lægemidler.

KAPITEL 4

Overvågning af sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Artikel 107m

1. Dette kapitel finder anvendelse på ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, som indledes, gennemføres eller finansieres af indehaveren af markedsføringstilladelsen enten frivilligt eller som følge af en pålagt forpligtelse i overensstemmelse med artikel 21a eller 22a, og som indebærer indsamling af sikkerhedsoplysninger fra patienter eller sundhedspersoner.

2. Dette kapitel berører ikke nationale krav og EU-krav vedrørende sikring af velbefindende og rettigheder for deltagere i ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

3. Undersøgelserne gennemføres ikke, hvis anvendelsen af et lægemiddel dermed fremmes.

4. Vederlag til sundhedspersoner, som har deltaget i ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, begrænses til kompensation for tidsforbrug og udgifter.

▼**M10**

5. Den nationale kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen at fremlægge protokollen og fremskridtsrapporterne for de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvori undersøgelsen gennemføres.

6. Senest 12 måneder efter, at indsamlingen af data er afsluttet, sender indehaveren af markedsføringstilladelsen den endelige rapport til de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvori undersøgelsen er gennemført.

7. Under gennemførelsen af en undersøgelse overvåger indehaveren af markedsføringstilladelsen de fremkomne data og undersøger deres konsekvenser for forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel.

Alle nye oplysninger, som vil kunne påvirke vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, meddeles de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor lægemidlet er godkendt i overensstemmelse med artikel 23.

Forpligtelsen i andet afsnit berører ikke de oplysninger om undersøgelsesresultaterne, som indehaveren af markedsføringstilladelsen skal stille til rådighed ved hjælp af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger som fastlagt i artikel 107b.

8. Artikel 107n til107q finder udelukkende anvendelse på de i stk. 1 omhandlede undersøgelser, som gennemføres ifølge en forpligtelse i overensstemmelse med artikel 21a eller 22a.

Artikel 107n

1. Inden gennemførelsen af en undersøgelse skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til en protokol for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, undtagen hvis undersøgelserne kun gennemføres i én medlemsstat, som kræver undersøgelsen gennemført i overensstemmelse med artikel 22a. For så vidt angår sådanne undersøgelser skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til protokol for den nationale kompetente myndighed i den medlemsstat, hvori undersøgelsen gennemføres.

2. Senest 60 dage efter forelæggelsen af protokoludkastet udsender den nationale kompetente myndighed eller udvalget:

a) en skriftlig godkendelse af protokoludkastet

b) en begrundet skriftlig indsigelse, hvori der udførligt redegøres for grundene til indsigelsen, hvis den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning finder, at

   i) gennemførelsen af undersøgelsen fremmer anvendelsen af et lægemiddel

   ii) undersøgelsen er udformet på en sådan måde, at målene med undersøgelsen ikke kan nås, eller

c) en skriftlig meddelelse til indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at undersøgelsen er et klinisk forsøg, der er omfattet af direktiv 2001/20/EF.

3. Undersøgelsen kan kun påbegyndes når den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, har givet sin skriftlige godkendelse.

▼**M10**

Hvis der er udsendt en godkendelse, jf. stk. 2, litra a), sender indehaveren af markedsføringstilladelsen protokollen til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor undersøgelsen gennemføres, hvorefter undersøgelsen kan påbegyndes i overensstemmelse med den godkendte protokol.

Artikel 107o

Efter påbegyndelsen af en undersøgelse skal alle væsentlige ændringer af protokollen inden deres gennemførelse forelægges for den nationale kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer ændringerne og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen om sin godkendelse eller indsigelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter i givet fald medlemsstaterne om, hvor undersøgelsen gennemføres.

Artikel 107p

1. Efter undersøgelsens afslutning forelægges den endelige undersøgelsesrapport for den nationale kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning senest 12 måneder efter, at indsamlingen af data er afsluttet, medmindre den nationale kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning skriftligt har givet dispensation herfor.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal vurdere, om undersøgelsens resultater har konsekvenser for markedsføringstilladelsen og om nødvendigt indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen til de nationale kompetente myndigheder.

3. Sammen med den endelige undersøgelsesrapport indsender indehaveren af markedsføringstilladelsen elektronisk et sammendrag af undersøgelsens resultater til den nationale kompetente myndighed eller til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

Artikel 107q

1. På grundlag af undersøgelsens resultater og efter at have hørt indehaveren af markedsføringstilladelsen kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fremsætte begrundede anbefalinger vedrørende markedsføringstilladelsen. I anbefalingerne redegøres der for de afvigende holdninger og begrundelserne herfor.

2. Hvis der fremsættes anbefalinger vedrørende ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen af et lægemiddel, der er godkendt af medlemsstaterne i henhold til dette direktiv, fastlægger de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, en holdning til spørgsmålet, idet de tager hensyn til den i stk. 1 omhandlede anbefaling og vedlægger en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning.

Når de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, til enighed om de foranstaltninger, der skal træffes, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til ændring, suspension eller tilbagekaldelse af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

▼**M10**

I tilfælde af enighed om en ændring indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig anmodning om ændring til den nationale kompetente myndighed. Anmodningen skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Holdningen offentliggøres på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 26 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 33 og 34.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, fra anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret forklaring af det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

KAPITEL 5

Gennemførelse, delegation og retningslinjer

Artikel 108

Med henblik på at harmonisere udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteterne i dette direktiv vedtager Kommissionen gennemførelsesforanstaltninger for følgende områder, på hvilke lægemiddelovervågningsaktiviteter fastsættes i artikel 8, stk. 3, og artikel 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n og 107p.

a) indhold af master filen for lægemiddelovervågningssystemet og markedsføringstilladelsesindehaverens vedligeholdelse af denne fil

b) minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for de nationale kompetente myndigheders og indehaveren af markedsføringstilladelsens gennemførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter

c) anvendelsen af internationalt anerkendte terminologier, formater og standarder, der er anerkendt på internationalt plan, for udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter

d) minimumskravene for overvågning af data i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici

e) formatet for og indholdet af elektronisk indberetning af formodede bivirkninger fra medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen

f) formatet for og indholdet af elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og risikostyringsplaner

g) formatet for protokoller, sammendrag og endelige undersøgelsesrapporter for undersøgelserne efter markedsføringstilladelse

▼M10

Disse foranstaltninger skal tage højde for det internationale harmoniseringsarbejde inden for lægemiddelovervågning, og revideres om nødvendigt for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling. Disse foranstaltninger vedtages efter forskriftsproceduren i artikel 121, stk. 2.

Artikel 108a

For at fremme udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter i Unionen udarbejder agenturet i samarbejde med de kompetente myndigheder og andre berørte parter:

a) retningslinjer for god lægemiddelovervågningspraksis for både de kompetente myndigheder og indehaverne af markedsføringstilladelser

b) videnskabelige retningslinjer for virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

Artikel 108b

Kommissionen offentliggør en rapport om udførelsen af medlemsstaternes lægemiddelovervågningsopgaver senest den 21. juli 2015 og derefter hvert tredje år.

▼B

AFSNIT X

SÆRLIGE BESTEMMELSER VEDRØRENDE LÆGEMIDLER FREMSTILLET AF BLOD ELLER PLASMA FRA MENNESKER

▼M1

Artikel 109

For tapning og testning af humant blod og plasma finder Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2002/98/EF af 27. januar 2003 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved tapning, testning, behandling, opbevaring og distribution af humant blod og blodkomponenter og om ændring af direktiv 2001/83/EF ([1]) anvendelse.

▼B

Artikel 110

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at nå frem til selvforsyning i Fællesskabet med blod og plasma fra mennesker. Med henblik herpå fremmer de frivillig og vederlagsfri afgivelse af blod og plasma og træffer de nødvendige foranstaltninger for at fremme produktionen og anvendelsen af produkter, som er fremstillet på basis af sådant blod eller plasma fra mennesker, der hidrører fra frivillig og vederlagsfri afgivelse af blod eller plasma. De underretter Kommissionen om de trufne foranstaltninger.

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

▼B

AFSNIT XI

TILSYN OG SANKTIONER

Artikel 111

▼M11

1. I samarbejde med agenturet sikrer den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat sig ved inspektionsbesøg, om nødvendigt uanmeldte, og ved i givet fald at anmode et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som er udpeget til dette formål, om at udføre stikprøvekontrol, at forskrifterne vedrørende lægemidler overholdes. Dette samarbejde består i udveksling af oplysninger med agenturet om såvel planlagte som udførte inspektionsbesøg. Medlemsstaterne og agenturet samarbejder om koordineringen af inspektionsbesøg i tredjelande. Inspektionsbesøgene omfatter men er ikke begrænsede til de i stk. 1a-1f omhandlede.

1a. Fremstillere i Unionen eller i tredjelande og engrosforhandlere af lægemidler gøres til genstand for gentagne inspektionsbesøg.

1b. Den berørte medlemsstats kompetente myndighed skal have et overvågningssystem, der omfatter inspektionsbesøg med passende mellemrum baseret på risiko, hos fremstillere, importører, eller distributører af virksomme stoffer, der er hjemmehørende på deres område, og en effektiv opfølgning herpå.

Den kompetente myndighed kan, når den finder, at der er begrundet mistanke om manglende overholdelse af de retlige krav, der er fastsat i dette direktiv, herunder principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, jf. artikel 46, litra f), og artikel 47, foretage inspektionsbesøg i lokalerne hos:

a) fremstillere eller distributører af virksomme stoffer, der er hjemmehørende i tredjelande

b) fremstillere eller importører af hjælpestoffer.

1c. De i stk. 1a og 1b omhandlede inspektionsbesøg kan også gennemføres i Unionen og i tredjelande på foranledning af en medlemsstat, Kommissionen eller agenturet.

1d. Der kan ligeledes aflægges inspektionsbesøg hos indehavere af markedsføringstilladelser og hos formidlere af lægemidler.

1e. For at efterprøve, om oplysninger der fremlægges for at opnå en overensstemmelsesattest, overholder monografierne i den europæiske farmakopé, kan organet til standardisering af nomenklaturer og standarder for kvalitet som omhandlet i konventionen om udarbejdelse af en europæisk farmakopé (Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet) henvende sig til Kommissionen eller agenturet og anmode om et sådant inspektionsbesøg, hvis det pågældende udgangsmateriale er omfattet af en monografi i den europæiske farmakopé.

1f. Den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat kan aflægge inspektionsbesøg i en virksomhed, der fremstiller udgangsmaterialer, efter specifik anmodning fra virksomheden.

▼M11

1g. Inspektionsbesøg foretages af repræsentanter for de kompetente myndigheder, som skal have bemyndigelse til at:

a) foretage inspektionsbesøg i fremstillings- og handelsafdelinger af virksomheder, der fremstiller lægemidler, virksomme stoffer eller hjælpestoffer samt i eventuelle laboratorier, der af indehaveren af fremstillingstilladelsen har fået overdraget kontrolopgaver i medfør af artikel 20

b) udtage stikprøver bl.a. med henblik på en uafhængig analyse i et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som en medlemsstat har udpeget til dette formål

c) undersøge eventuelle dokumenter vedrørende inspektionsbesøgenes genstand med forbehold af de i medlemsstaterne den 21. maj 1975 gældende bestemmelser, som begrænser adgangen hertil for så vidt angår beskrivelser af fremstillingsmetoden

d) foretage inspektion af lokaler, fortegnelser, dokumenter og master file for lægemiddelovervågningen hos indehavere af markedsføringstilladelser og i eventuelle virksomheder, der af indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået til opgave at udføre de i afsnit IX omhandlede aktiviteter.

1h. Inspektionsbesøg foretages i overensstemmelse med retningslinjerne i artikel 111a.

▼B

2. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige bestemmelser for at sikre, at de fremstillingsprocesser, der anvendes ved fremstillingen af immunologiske lægemidler, kontrolleres behørigt, samt at der til stadighed sikres ensartethed mellem partierne.

▼M11

3. Den kompetente myndighed udarbejder efter hvert af de i stk. 1 omhandlede inspektionsbesøg en rapport om, hvorvidt den inspicerede enhed overholder de i artikel 47 og 84 omhandlede principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis i det omfang, de er relevante i det enkelte tilfælde, eller om indehaveren af markedsføringstilladelsen opfylder de i afsnit IX fastsatte krav.

Den kompetente myndighed, som har foretaget inspektionen, underretter den inspicerede enhed om indholdet af rapporterne.

Inden rapporten vedtages, giver den kompetente myndighed den berørte inspicerede enhed lejlighed til at fremsætte bemærkninger.

4. Med forbehold af eventuelle aftaler mellem Unionen og tredjelande kan en medlemsstat, Kommissionen eller agenturet kræve, at en fremstiller, der er etableret i et tredjeland underkaster sig et inspektionsbesøg som omhandlet i denne artikel.

5. Senest 90 dage efter et inspektionsbesøg som omhandlet i stk. 1 udstedes der en attest for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis, afhængigt af det konkrete tilfælde, til den inspicerede enhed, hvis konklusionen af besøget er, at den pågældende overholder de i EU-lovgivningen fastsatte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis.

Hvis inspektionsbesøget er foretaget i forbindelse med proceduren for certificering af overensstemmelsen med monografierne i den europæiske farmakopé, skal der udstedes en attest.

▼**M11**

6. Medlemsstaterne lader de attester, de udsteder for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, indføre i en EU-database, som agenturet administrerer på Unionens vegne. I henhold til artikel 52a, stk. 7, skal medlemsstaterne også indføre oplysninger i denne database vedrørende registrering af importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer. Databasen skal være offentligt tilgængelig.

▼**M10**

7. Er konklusionen på et inspektionsbesøg som omhandlet i ►**M11** stk. 1g ◄, litra a), b), og c), eller konklusionen på et inspektionsbesøg hos en distributør af lægemidler eller virksomme stoffer eller hos en fremstiller af hjælpestoffer, ►**M11** ———— ◄ at den inspicerede enhed ikke overholder forskrifterne og/eller de i EU-retten fastsatte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, indføres denne oplysning i den i stk. 6 omhandlede EU-database.

8. Hvis konklusionen af et inspektionsbesøg, som omhandlet i ►**M11** stk. 1g, litra d) ◄, er, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke følger lægemiddelovervågningssystemet som beskrevet i master filen for lægemiddelovervågning og i afsnit IX, gør den pågældende medlemsstats kompetente myndighed indehaveren af markedsføringstilladelsen opmærksom på disse mangler og giver vedkommende lejlighed til at fremsætte bemærkninger.

Den pågældende medlemsstat underretter i så fald de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen.

Den pågældende medlemsstat træffer i givet fald de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimelige forhold til overtrædelsernes grovhed og har afskrækkende virkning.

▼**M11**

Artikel 111a

Kommissionen vedtager de nærmere retningslinjer for de principper, der gælder for inspektionsbesøg som omhandlet i artikel 111.

Medlemsstaterne fastsætter i samarbejde med agenturet formen og indholdet af den tilladelse, som er omhandlet i artikel 40, stk. 1, og artikel 77, stk. 1, af de rapporter, der er omhandlet i artikel 111, stk. 3, af de certifikater for god fremstillingspraksis og af de certifikater for god distributionspraksis, som er omhandlet i artikel 111, stk. 5.

Artikel 111b

1. På anmodning af et tredjeland vurderer Kommissionen, hvorvidt tredjelandets gældende lovgivningsramme vedrørende virksomme stoffer, der eksporteres til Unionen, og de respektive kontrol- og håndhævelsesaktiviteter sikrer et beskyttelsesniveau af folkesundheden, der svarer til Unionens. Hvis dette er tilfældet, træffer Kommissionen beslutning om at opføre tredjelandet på en liste Vurderingen skal bestå i en gennemgang af relevant dokumentation, og — medmindre

▼M11

der eksisterer ordninger, som omhandlet i artikel 51, stk. 2 i dette direktiv, der dækker dette aktivitetsområde — skal vurderingen også omfatte en gennemgang på stedet af tredjelandets lovgivningssystem og, om nødvendigt, en observeret inspektion af en eller flere af tredjelandets fabrikker, hvor der fremstilles virksomme stoffer. I denne vurdering tages der navnlig hensyn til:

a) landets regler vedrørende god fremstillingspraksis

b) hvor regelmæssigt der foretages inspektioner til kontrol af overholdelse af god fremstillingspraksis

c) hvor effektiv håndhævelsen af god fremstillingspraksis er

d) hvor regelmæssigt og hurtigt landet forelægger oplysninger om de fremstillere af virksomme stoffer, der ikke overholder kravene.

2. Kommissionen vedtager de gennemførelsesretsakter, der er nødvendige for at kunne anvende bestemmelserne i denne artikels stk. 1, litra a)-d). Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

3. Kommissionen kontrollerer regelmæssigt, om betingelserne i stk. 1 er opfyldt. Første kontrol finder sted senest tre år efter, at landet er blevet opført på listen i henhold til stk. 1.

4. Kommissionen foretager vurderingen og kontrollen i henhold til stk. 1 og 3 i samarbejde med agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder.

▼B

Artikel 112

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige bestemmelser for at sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald indehaveren af fremstillingstilladelsen godtgør, at der føres kontrol med lægemidlet og/eller med bestanddelene og mellemprodukterne ved fremstillingen efter de i artikel 8, stk. 3, litra h), omhandlede metoder, der lægges til grund for markedsføringstilladelsen.

Artikel 113

Med henblik på gennemførelsen af artikel 112 kan medlemsstaterne kræve, at fremstillerne af de immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, skal forelægge en kompetent myndighed kopier af alle de kontrolbeviser, der er underskrevet af den sagkyndige person i overensstemmelse med artikel 51.

Artikel 114

1. En medlemsstat kan, såfremt den finder det nødvendigt af hensyn til folkesundheden, kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen for:

— levende vacciner

— immunologiske lægemidler, der anvendes ved den primære immunisering af børn eller andre grupper, der er udsat for risici

▼B

— immunologiske lægemidler, der anvendes i forbindelse med offentlige immuniseringsprogrammer

— eller immunologiske lægemidler, der er nye, eller som er fremstillet ved hjælp af ny eller ændret teknik eller som har karakter af en nyhed for en given fabrikant, i en overgangsperiode, der normalt vil være fastsat i markedsføringstilladelsen

inden markedsføringen skal forelægge prøver fra hvert parti af bulkvaren og/eller lægemidlet til afprøvning i ►M4 et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål ◄, medmindre den kompetente myndighed i en anden medlemsstat i forbindelse med et parti, der er fremstillet i denne medlemsstat, tidligere har undersøgt det pågældende parti og erklæret, at den er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Medlemsstaterne skal sikre, at sådanne afprøvninger er afsluttet senest 60 dage efter modtagelsen af prøverne.

2. De kompetente myndigheder kan, såfremt en medlemsstats lovgivning indeholder bestemmelser herom af hensyn til folkesundheden, kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen for lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, inden markedsføringen skal forelægge prøver fra hvert parti af bulkvaren og/eller færdigproduktet til afprøvning i ►M4 et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål ◄, medmindre de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat allerede har undersøgt det pågældende parti og erklæret, at det er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Medlemsstaterne skal sikre, at sådanne afprøvninger er afsluttet senest 60 dage fra prøvernes modtagelse.

Artikel 115

Medlemsstaterne træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at de fremstillings- og rensningsprocesser, der anvendes ved fremstilling af lægemidler på basis af blod eller plasma fra mennesker, kontrolleres behørigt, samt at de til stadighed sikrer ensartethed mellem partierne og, i den udstrækning det teknologiske stade tillader det, fravær af specifik viral kontamination. Fremstilleren skal derfor meddele de kompetente myndigheder, hvilken metode der anvendes for at begrænse eller fjerne de sygdomsfremkaldende vira, der kan overføres gennem lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker. Med henblik herpå kan de kompetente myndigheder indgive prøver af bulkvarer og/eller lægemidler til afprøvning i et statsligt laboratorium eller et laboratorium, der er udpeget til dette formål, enten under behandlingen af ansøgningen i henhold til artikel 19 eller efter udstedelse af markedsføringstilladelse.

▼M10

Artikel 116

De kompetente myndigheder suspenderer, tilbagekalder eller ændrer markedsføringstilladelsen, hvis det vurderes, enten at lægemidlet er skadeligt, eller at det er uden terapeutisk virkning, eller at forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt, eller at det ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning. Terapeutisk virkning anses for at mangle, hvis det vurderes, at der ikke kan opnås terapeutiske resultater med lægemidlet.

▼M10

►C2 Markedsføringstilladelsen kan ligeledes suspenderes, tilbagekaldes eller ændres, hvis de oplysninger, der i henhold til artikel 8, 10, 10a, 10b, 10c eller 11 ◄ er anført i sagens akter, er urigtige eller ikke er blevet ændret i henhold til artikel 23, eller hvis betingelserne i henhold til artikel 21a, 22 eller 22a ikke er blevet opfyldt, eller hvis kontrollen i henhold til artikel 112 ikke er blevet gennemført.

▼M11

Andet afsnit i denne artikel finder også anvendelse i tilfælde, hvor fremstillingen af lægemidlet ikke udføres i overensstemmelse med de oplysninger, der gives i henhold til artikel 8, stk. 3, litra d), eller hvor der ikke udføres kontrol i overensstemmelse med de kontrolmetoder, der er beskrevet i artikel 8, stk. 3, litra h).

▼B

Artikel 117

▼M4

1. Med forbehold af de i artikel 116 fastsatte foranstaltninger træffer medlemsstaterne alle hensigtsmæssige bestemmelser for at sikre, at udlevering af et lægemiddel forbydes, og at dette trækkes tilbage fra markedet, hvis det vurderes at:

▼M10

a) lægemidlet er skadeligt, eller

▼M4

b) lægemidlets terapeutiske virkning mangler, eller

▼M10

c) forholdet mellem fordele og risici er ugunstigt, eller

▼M4

d) at lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning, eller

e) kontrollen med lægemidlet og/eller med bestanddelene og mellemprodukterne ved fremstillingen ikke har fundet sted, eller et andet krav eller en anden forpligtelse i forbindelse med udstedelse af fremstillingstilladelsen ikke er blevet opfyldt.

▼B

2. Den kompetente myndighed kan begrænse forbuddet mod udlevering og tilbagekaldelse fra markedet til kun at gælde for hvert særskilt fremstillet parti, mod hvilket der er rejst indsigelse.

▼M10

3. Den kompetente myndighed kan for så vidt angår et lægemiddel, for hvilket udlevering er blevet forbudt, eller som er trukket tilbage fra markedet i overensstemmelse med stk. 1 og 2, og under særlige omstændigheder i en overgangsperiode tillade udlevering af lægemidlet til patienter, der allerede behandles med det pågældende lægemiddel.

▼M11

Artikel 117a

1. Medlemsstaterne skal have et system, der tager sigte på at forebygge, at lægemidler, der er mistænkt for at udgøre en sundhedsfare, når frem til patienten.

▼M11

2. Det i stk. 1 nævnte system skal dække modtagelse og håndtering af underretninger om formodede forfalskede lægemidler samt om formodede kvalitetsmangler ved lægemidler. Systemet skal også dække tilbagetrækninger af lægemidler på foranledning af indehavere af markedsføringstilladelser eller tilbagetrækninger af lægemidler fra markedet beordret af nationale kompetente myndigheder fra alle relevante aktører i forsyningskæden både i og uden for normal arbejdstid. Systemet skal også give mulighed for at trække lægemidler tilbage fra patienter, der har modtaget sådanne lægemidler, om nødvendigt med bistand fra sundhedspersonale.

3. Hvis det pågældende lægemiddel er mistænkt for at udgøre en alvorlig risiko for folkesundheden, sender den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor lægemidlet først blev identificeret, omgående en hurtig advarsel til alle medlemsstater og alle aktører i forsyningskæden i den pågældende medlemsstat. I tilfælde af at sådanne lægemidler antages at være nået frem til patienter, skal der omgående udstedes offentlige meddelelser inden for 24 timer for at trække disse lægemidler tilbage fra patienterne. Disse meddelelser skal indeholde tilstrækkelige oplysninger om den formodede kvalitetsmangel eller forfalskning og de involverede risici.

4. Medlemsstaterne giver senest den 22. juli 2013 Kommissionen meddelelse om detaljerne i deres respektive nationale systemer som omhandlet i denne artikel.

▼B

Artikel 118

1. Den kompetente myndighed suspenderer eller tilbagekalder fremstillingstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, når et af de i artikel 41 fastsatte vilkår ikke længere er overholdt.

2. Den kompetente myndighed kan foruden at træffe de i artikel 117 fastsatte foranstaltninger enten suspendere fremstillingen eller indførslen af lægemidler fra tredjelande eller suspendere eller tilbagekalde fremstillingstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, dersom de i artikel 42, 46, 51 og 112 fastsatte bestemmelser ikke overholdes.

▼M11

Artikel 118a

1. Medlemsstaterne fastsætter reglerne om sanktioner for overtrædelse af de nationale bestemmelser, der er vedtaget i medfør af dette direktiv, og træffer alle nødvendige foranstaltninger til at sikre gennemførelsen af disse sanktioner. Sanktionerne skal være effektive, stå i rimeligt forhold til overtrædelsernes grovhed og have afskrækkende virkning.

Disse sanktioner må ikke være mildere end dem, der gælder for overtrædelser af national lovgivning af lignende art og betydning.

2. De i stk. 1 omhandlede regler skal bl.a. rette sig mod:

a) fremstilling, distribution, formidling, import og eksport af forfalskede lægemidler samt fjernsalg af forfalskede lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet

▼M11

b) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om fremstilling, distribution, import og eksport af virksomme stoffer

c) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om anvendelse af hjælpestoffer.

Sanktionerne tager, hvor det er relevant, hensyn til den risiko for folkesundheden, som forfalskning af lægemidler udgør.

3. Medlemsstaterne giver senest den 2. januar 2013 Kommissionen meddelelse om de bestemmelser, der er vedtaget i medfør af denne artikel, og meddeler omgående senere ændringer af disse bestemmelser.

Senest den 2. januar 2018 forelægger Kommissionen Europa-Parlamentet og Rådet en rapport, der giver en oversigt over medlemsstaternes gennemførelsesforanstaltninger i relation til denne artikel sammen med en vurdering af effektiviteten af disse foranstaltninger.

Artikel 118b

Medlemsstaterne tilrettelægger møder med deltagelse af patient- og forbrugerorganisationer, og i nødvendigt omfang medlemsstaternes retshåndhævende embedsmænd, med henblik på at formidle offentlig information om de foranstaltninger, der træffes inden for forebyggelse og håndhævelse, for at bekæmpe forfalskning af lægemidler.

Artikel 118c

Ved anvendelsen af dette direktiv træffer medlemsstaterne de nødvendige foranstaltninger til at sikre et samarbejde mellem de kompetente myndigheder for lægemidler og toldmyndighederne.

▼M4

Artikel 119

Bestemmelserne i nærværende afsnit gælder for homøopatiske lægemidler.

▼B

AFSNIT XII

STÅENDE UDVALG

▼M7

Artikel 120

Kommissionen vedtager de ændringer, der måtte være nødvendige for at tilpasse bilag I efter den videnskabelige og tekniske udvikling. Disse foranstaltninger, som har til formål at ændre ikke-væsentlige bestemmelser i dette direktiv, vedtages efter forskriftsproceduren med kontrol i artikel 121, stk. 2a.

▼M4

Artikel 121

1. Kommissionen bistås af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, i det følgende benævnt »det stående udvalg«, når den tilpasser direktiverne om fjernelse af tekniske hindringer for handelen med lægemidler til den tekniske udvikling.

▼M4

2. Når der henvises til dette stykke, anvendes i artikel 5 og 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.

Perioden i artikel 5, stk. 6, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til tre måneder.

▼M7

2a. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5a, stk. 1-4, og artikel 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.

▼M4

3. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 4 og 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.

Perioden i artikel 4, stk. 3, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til en måned.

▼M7

4. Det stående udvalgs forretningsorden offentliggøres.

▼M13

Artikel 121a

1. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter tillægges Kommissionen på de i denne artikel fastlagte betingelser.

2. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 22b, artikel 23b, stk. 2a, og artikel 47, 52b og 54a, tillægges Kommissionen for en periode på fem år fra den 28. januar 2019. Kommissionen udarbejder en rapport vedrørende delegationen af beføjelser senest ni måneder inden udløbet af femårsperioden. Delegationen af beføjelser forlænges stiltiende for perioder af samme varighed, medmindre Europa-Parlamentet eller Rådet modsætter sig en sådan forlængelse senest tre måneder inden udløbet af hver periode.

3. Den i artikel 22b, artikel 23b, stk. 2a, og artikel 47, 52b og 54a, omhandlede delegation af beføjelser kan til enhver tid tilbagekaldes af Europa-Parlamentet eller Rådet. En afgørelse om tilbagekaldelse bringer delegationen af de beføjelser, der er angivet i den pågældende afgørelse, til ophør. Den får virkning dagen efter offentliggørelsen af afgørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende* eller på et senere tidspunkt, der angives i afgørelsen. Den berører ikke gyldigheden af delegerede retsakter, der allerede er i kraft.

4. Inden vedtagelsen af en delegeret retsakt hører Kommissionen eksperter, som er udpeget af hver enkelt medlemsstat, i overensstemmelse med principperne i den interinstitutionelle aftale af 13. april 2016 om bedre lovgivning ([1]).

5. Så snart Kommissionen vedtager en delegeret retsakt, giver den samtidigt Europa-Parlamentet og Rådet meddelelse herom.

([1]) EUT L 123 af, 12.5.2016, s. 1.

▼M13

6. En delegeret retsakt vedtaget i henhold til artikel 22b, artikel 23b, stk. 2a, og artikel 47, 52b og 54a træder kun i kraft, hvis hverken Europa-Parlamentet eller Rådet har gjort indsigelse inden for en frist på to måneder fra meddelelsen af den pågældende retsakt til Europa-Parlamentet og Rådet, eller hvis Europa-Parlamentet og Rådet inden udløbet af denne frist begge har underrettet Kommissionen om, at de ikke agter at gøre indsigelse. Fristen forlænges med to måneder på Europa-Parlamentets eller Rådets initiativ.

▼B

AFSNIT XIII

GENERELLE BESTEMMELSER

▼M4

Artikel 122

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige foranstaltninger til sikring af, at de pågældende kompetente myndigheder udveksler relevante oplysninger med henblik på at sikre, at betingelserne for udstedelse af de i artikel 40 og 77 omhandlede tilladelser, af de i artikel 111, stk. 5, omhandlede attester og af markedsføringstilladelser overholdes.

▼M10

2. På begrundet anmodning sender medlemsstaterne elektronisk de i artikel 111, stk. 3, omhandlede rapporter til de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat eller til agenturet.

▼M4

3. Konklusionerne i overensstemmelse med artikel 111, stk. 1, gælder i hele Fællesskabet.

Hvis en medlemsstat undtagelsesvis og af grunde, der vedrører folkesundheden, ikke kan acceptere konklusionerne af et inspektionsbesøg som omhandlet i artikel 111, stk. 1, underretter den straks Kommissionen og agenturet herom. Agenturet underretter de pågældende medlemsstater.

Bliver Kommissionen underrettet om sådanne divergerende opfattelse, kan den i samråd med de berørte medlemsstater anmode den kontrolmyndighed, der foretog det første inspektionsbesøg, om at foretage et nyt; denne myndigheds inspektør kan være ledsaget af to andre inspektører fra medlemsstater, der ikke er part i tvisten.

▼B

Artikel 123

1. Hver medlemsstat træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at afgørelser om markedsføringstilladelse, om nægtelse eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse, om annullering af afgørelse om at nægte eller tilbagekalde markedsføringstilladelse, om udleveringsforbud og tilbagetrækning fra markedet samt begrundelserne herfor omgående bringes til agenturets kundskab.

▼M12

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til straks at underrette de berørte medlemsstater om alle foranstaltninger, vedkommende har truffet til at suspendere markedsføringen af et lægemiddel, til at trække et lægemiddel tilbage fra markedet, til at anmode om, at en markedsføringstilladelse tilbagekaldes, eller til ikke at ansøge om fornyelse af en markedsføringstilladelse, samt angive grundene hertil. Indehaveren af markedsføringstilladelsen angiver navnlig, om en sådan foranstaltning er baseret på nogen af de grunde, der er nævnt i artikel 116 eller artikel 117, stk. 1.

2a. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager ligeledes underretning i henhold til stk. 2 i nærværende artikel, såfremt foranstaltningen er truffet i et tredjeland, og såfremt en sådan foranstaltning er baseret på nogle af de grunde, der er nævnt i artikel 116 eller artikel 117, stk. 1.

2b. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter desuden agenturet, når foranstaltningen omhandlet i stk. 2 eller 2a i nærværende artikel er baseret på nogle af de grunde, der er nævnt i artikel 116 eller artikel 117, stk. 1.

2c. Agenturet fremsender underretninger, som det har modtaget i overensstemmelse med stk. 2b, til samtlige medlemsstater uden unødig forsinkelse.

▼B

3. Medlemsstaterne påser, at fyldestgørende oplysninger om foranstaltninger som omhandlet i stk. 1 og 2, og som kan påvirke folkesundheden i tredjelande, straks meddeles Verdenssundhedsorganisationen, med en kopi til agenturet.

▼M12

4. Agenturet offentliggør hvert år en liste over de lægemidler, for hvilke en markedsføringstilladelse er blevet nægtet, tilbagekaldt eller suspenderet, for hvilke udleveringen er blevet forbudt, eller som er trukket tilbage fra markedet, herunder grundene hertil.

▼B

Artikel 124

Medlemsstaterne giver gensidigt hinanden de nødvendige oplysninger, især de oplysninger, der omhandles i artikel 122 og 123, for at sikre kvaliteten og uskadeligheden af de homøopatiske lægemidler, der fremstilles og markedsføres i Fællesskabet.

Artikel 125

Enhver af de i dette direktiv omhandlede afgørelser, der træffes af medlemsstaternes kompetente myndigheder, skal nøje begrundes.

Afgørelsen skal meddeles ansøgeren med angivelse af klagemuligheder i henhold til gældende ret og klagefrister i forbindelse hermed.

▼M4

Afgørelser om at udstede eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse gøres tilgængelige for offentligheden.

▼B

Artikel 126

Markedsføringstilladelse kan kun nægtes, suspenderes eller tilbagekaldes af de grunde, som er nævnt i dette direktiv.

Enhver afgørelse om suspension af fremstilling eller indførsel af lægemidler fra tredjelande, udleveringsforbud for og tilbagekaldelse af et lægemiddel fra markedet kan kun træffes med de i artikel 117 og 118 nævnte begrundelser.

▼M4

Artikel 126a

1. Hvis der ikke foreligger en markedsføringstilladelse, eller en ansøgning ikke er til behandling for et lægemiddel, der er godkendt i en anden medlemsstat i henhold til dette direktiv, kan en medlemsstat, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden, tillade markedsføring af det pågældende lægemiddel.

▼M10

2. Når en medlemsstat gør brug af denne mulighed, vedtager den de foranstaltninger, der er nødvendige for at opfylde kravene i dette direktiv, navnlig dem, der er omhandlet i afsnit V, VI, VIII, IX og XI. Medlemsstaterne kan beslutte, at artikel 63, stk.1 og 2, ikke skal finde anvendelse på lægemidler, der er godkendt i henhold til stk. 1.

3. En medlemsstat skal, inden den giver en sådan markedsføringstilladelse:

a) underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen i den medlemsstat, hvor det pågældende lægemiddel er godkendt, om overvejelserne om at udstede en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i medfør af denne artikel

b) eventuelt anmode den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat om at fremlægge et eksemplar af den evalueringsrapport, der er omhandlet i artikel 21, stk. 4, og af den markedsføringstilladelse, der gælder for det pågældende lægemiddel; modtager den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat en sådan anmodning, skal den senest 30 dage efter modtagelsen af anmodningen fremsende et eksemplar af evalueringsrapporten og af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel.

▼M4

4. Kommissionen opretter et offentligt tilgængeligt register over de lægemidler, der er godkendt i medfør af stk. 1. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om de markedsføringstilladelser til et lægemiddel, der gives eller ophører i medfør af stk. 1, herunder navn eller firmanavn på indehaveren af tilladelsen samt dennes bopæl. Kommissionen foretager de nødvendige ændringer i lægemiddelregistret og gør registret tilgængeligt på Kommissionens websted.

▼M4

5. Kommissionen forelægger senest 30. april 2008 Rådet og Europa-Parlamentet en rapport om anvendelsen af denne bestemmelse med henblik på at fremsætte de nødvendige ændringsforslag.

Artikel 126b

For at sikre uafhængighed og gennemsigtighed sørger medlemsstaterne for, at ansatte i de kompetente godkendelsesmyndigheder, rapportører og eksperter, der er beskæftiget med godkendelse og overvågning af lægemidler, ikke har økonomiske eller andre interesser i medicinalindustrien, som kunne indvirke på deres upartiskhed. Disse personer afgiver hvert år en erklæring om deres økonomiske interesser.

Desuden sørger medlemsstaterne for, at den kompetente myndighed gør sin egen og sine udvalgs interne forretningsorden, mødedagsordener og mødereferater ledsaget af de afgørelser, der er truffet, afstemningsresultater og stemmeforklaringer, herunder mindretalsudtalelser, offentligt tilgængelige.

▼B

Artikel 127

1. Efter anmodning fra fremstilleren, eksportøren eller et importerende tredjelands myndigheder attesterer medlemsstaterne, at en fremstiller af lægemidler er i besiddelse af fremstillingstilladelsen. Ved udstedelsen af sådanne attester skal følgende betingelser overholdes:

a) medlemsstaterne skal tage hensyn til de gældende administrative bestemmelser inden for Verdenssundhedsorganisationen

b) for lægemidler, som er bestemt til eksport og allerede tilladt på deres område, skal de fremlægge et resumé af produktets egenskaber som godkendt i overensstemmelse med artikel 21.

2. Hvis fremstilleren ikke er i besiddelse af en markedsføringtilladelse, skal han over for de myndigheder, som skal udstede den i stk. 1 omhandlede attest, afgive en erklæring med forklaring på, hvorfor denne tilladelse ikke foreligger.

▼M10

Artikel 127a

Når et lægemiddel skal godkendes i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, og Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i sin udtalelse henviser til anbefalede betingelser eller restriktioner i henhold til artikel 9, stk. 4, litra c), ca), cb) eller cc), i nævnte forordning, træffer Kommissionen en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til nærværende direktivs artikel 33 og 34 om gennemførelsen af disse betingelser eller restriktioner.

▼M4

Artikel 127b

Medlemsstaterne sikrer, at der etableres hensigtsmæssige ordninger for indsamling af lægemidler, der ikke er anvendt eller hvor fristen for sidste anvendelse er overskredet.

▼B

AFSNIT XIV

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 128

Direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF, 75/319/EØF, 89/342/EØF, 89/343/EØF, 89/381/EØF, 92/25/EØF, 92/26/EØF, 92/27/EØF, 92/28/EØF og 92/73/EØF, som ændret ved de i bilag II, del A, anførte direktiver, ophæves, dog uden at medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til de gennemførelsesfrister, der er anført i bilag II, del B, berøres heraf.

Henvisninger til de ophævede direktiver gælder som henvisninger til nærværende direktiv og læses i henhold til den i bilag III anførte sammenligningstabel.

Artikel 129

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende*.

Artikel 130

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

▼**M2**

BILAG I

NORMER OG FORSKRIFTER VEDRØRENDE ANALYTISKE, TOKSIKOLOGISK-FARMAKOLOGISKE OG KLINISKE UNDERSØGELSER AF LÆGEMIDLER

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning og generelle principper

Del I: Krav til standardansøgninger om markedsføringstilladelse

1. Modul 1: Administrative oplysninger

1.1. Indholdsfortegnelse

1.2. Ansøgningsformular

1.3. Resumé af produktegenskaber, etikettering og indlægsseddel

1.3.1. Resumé af produktegenskaber

1.3.2. Etikettering og indlægsseddel

1.3.3. Modeller og prøver

1.3.4. Resuméer af produktegenskaber, der allerede er godkendt i medlemsstaterne

1.4. Oplysninger om eksperterne

1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger

1.6. Miljørisikovurdering

2. Modul 2: Resuméer

2.1. Indholdsfortegnelse

2.2. Indledning

2.3. Kvalitetsrelateret generelt resumé

2.4. Ikke-klinisk oversigt

2.5. Klinisk oversigt

2.6. Ikke-klinisk resumé

2.7. Klinisk resumé

3. Modul 3: Kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger vedrørende lægemidler indeholdende kemiske og/eller biologiske virksomme stoffer

3.1. Format og præsentation

3.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

3.2.1.6. Beholderen til det virksomme stof og dennes lukkemekanisme

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

3.2.2. Det færdige lægemiddel

3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet

4. Modul 4: Ikke-kliniske rapporter

4.1. Format og præsentation

4.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

4.2.1. Farmakologi

▼**M2**

4.2.2. Farmakokinetik

4.2.3. Toksikologi

5. Modul 5: Rapporter om kliniske undersøgelser

5.1. Format og præsentation

5.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

5.2.1. Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser

5.2.2. Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale

5.2.3. Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker

5.2.4. Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker

5.2.5. Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed

5.2.5.1. Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

5.2.5.2. Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser

5.2.6. Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring

5.2.7. Forsøgsjournaler og patientlister

Del II: Særlige ansøgninger om markedsføringstilladelse og krav i forbindelse hermed

1. Almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område

2. Et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel

3. Supplerende data, der kræves i særlige situationer

4. Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler

5. Fast kombination af lægemidler

6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder

7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse

Del III: Særlige lægemidler

1. Biologiske lægemidler

1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma

1.2. Vacciner

2. Radioaktivt lægemiddel og prækursorer

2.1. Radioaktive lægemidler

2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning

3. Homøopatiske lægemidler

4. Plantelægemidler

5. Lægemidler til sjældne sygdomme

Del IV: Lægemidler til avanceret terapi

1. Indledning

2. Definitioner

2.1. Lægemiddel til genterapi

2.2. Lægemiddel til somatisk celleterapi

3. Særlige krav vedrørende modul 3

3.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

3.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

3.2.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne

3.2.1.1. Lægemidler til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller vira

3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, der indeholder genetisk modificerede celler

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Særlige krav

3.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

3.3.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne

3.3.2. Særlige krav

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

3.3.2.2. Fremstillingsproces

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

3.3.2.4. Hjælpestoffer

3.3.2.5. Udviklingsstudier

3.3.2.6. Referencematerialer

3.4. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr

3.4.1. Lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007

3.4.2. Kombineret lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007

4. Særlige krav vedrørende modul 4

4.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

4.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

4.2.1. Farmakologi

4.2.2. Farmakokinetik

4.2.3. Toksikologi

4.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

4.3.1. Farmakologi

4.3.2. Farmakokinetik

4.3.3. Toksikologi

5. Særlige krav vedrørende modul 5

5.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

5.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

5.2.1. Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker

5.2.2. Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker

5.2.3. Sikkerhedsundersøgelser

5.3. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til somatisk celleterapi

5.3.1. Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmåden er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler

5.3.2. Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi

5.3.3. Sikkerhedsundersøgelser

5.4. Særlige krav i forbindelse med lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

5.4.1. Farmakokinetiske undersøgelser

5.4.2. Farmakodynamiske undersøgelser

5.4.3. Sikkerhedsundersøgelser

▼M2

Indledning og generelle principper

(1) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 2 B,*Notice to applicants*, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).

(2) Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i fem moduler: modul 1 med EU-specifikke administrative data; modul 2 med kvalitetsmæssige, ikke-kliniske og kliniske resuméer; modul 3 med kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger; modul 4 med ikke-kliniske rapporter; modul 5 med rapporter vedrørende kliniske undersøgelser. Dermed følges et fælles format for alle ICH-regioner ([1]) (EU, USA, Japan). Disse fem moduler skal udformes helt i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er detaljeret beskrevet i Volume 2 B i ovennævnte Notice to Applicants.

(3) Den af EU fastlagte forelæggelsesform i henhold til CTD gælder for alle typer ansøgninger om markedsføringstilladelse, uanset hvilken procedure der skal anvendes (centraliseret, gensidig anerkendelse eller national), og uanset om der er tale om fuldstændige eller kortfattede ansøgninger. Den gælder også alle typer produkter, herunder nye originalpræparater (NCE), radioaktive lægemidler, plasmaderivater, vacciner, plantelægemidler osv.

(4) Ved udarbejdelsen af ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til de videnskabelige retningslinjer for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af humanmedicinske lægemidler, der er vedtaget af Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) og offentliggjort af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMEA), og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af *The rules governing medicinal products in the European Community*.

(5) Med hensyn til kvalitetsaspektet (kemisk, farmaceutisk og biologisk) gælder alle monografier, herunder de generelle monografier, og de generelle kapitler i den europæiske farmakopé.

(6) Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i Kommissionens direktiv 91/356/EØF om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler ([2]) og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer om god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 4.

(7) Alle oplysninger, der er relevante for vurderingen af det pågældende lægemiddel, skal anføres i ansøgningen, uanset om de er positive eller negative for lægemidlet. Specielt skal alle relevante oplysninger om eventuelle ufuldstændige eller afbrudte farmakologisk-toksikologiske eller kliniske afprøvninger eller forsøg vedrørende lægemidlet og/eller gennemførte forsøg vedrørende terapeutiske indikationer, som ikke er omfattet af ansøgningen, anføres.

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

([2]) EFT L 193 af 17.7.1991, s. 30.

▼M2

(8) Alle kliniske forsøg, der gennemføres i EU, skal opfylde kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ([1]). Hvis der ved behandlingen af en ansøgning vedrørende lægemidler, der er beregnet til brug inden for EU, skal tages hensyn til kliniske forsøg, som er foretaget uden for EU, skal udformningen og gennemførelsen af forsøgene og rapporteringen om dem være i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske principper, som opfylder bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF. De skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske principper, som bl.a. fremgår af Helsingfors-erklæringen.

(9) Ikke-kliniske (farmakologisk-toksikologiske) undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med de bestemmelser om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer ([2]) og Rådets direktiv 88/320/EØF om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) ([3]).

(10) Medlemsstaterne skal også sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål.

(11) Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle lægemiddelovervågningsoplysninger indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i oplysningerne i sagen indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 ([4]) og (EF) nr. 1085/2003 ([5]), med senere ændringer eller, hvis det er relevant, i overensstemmelse med de nationale bestemmelser samt kravene i Volume 9 i Kommissionens publikation *The rules governing medicinal products in the European Community*.

Dette bilag er inddelt i fire dele:

— I del I beskrives kravene til ansøgningens format, resuméet af produktegenskaberne, etiketteringen, indlægssedlen og indgivelsen af ansøgningen i forbindelse med standardansøgninger (modul 1-5).

— Del II vedrører undtagelser for særlige ansøgninger, dvs. almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler, fast kombination af lægemidler, biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, særlige omstændigheder og kombinerede ansøgninger (dels baseret på bibliografiske referencer, dels på egne undersøgelser).

— Del III vedrører de særlige krav til ansøgninger for biologiske lægemidler (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radioaktive lægemidler, homøopatiske lægemidler, plantelægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme.

([1]) EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.
([2]) EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29.
([3]) EFT L 145 af 11.6.1988, s. 35.
([4]) Jf. s. 1 i dette nummer af Tidende.
([5]) Jf. s. 24 i dette nummer af Tidende.

▼M2

— Del IV vedrører lægemidler til avanceret terapi og omhandler særlige krav til lægemidler til genterapi (ved anvendelse af det humane autologe eller allogene system eller det xenogene system) og lægemidler til celleterapi af både human eller animalsk oprindelse, samt lægemidler til xenotransplantation.

DEL I

KRAV TIL STANDARDANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

1.1. **Indholdsfortegnelse**

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fuldstændig indholdsfortegnelse for modul 1-5.

1.2. **Ansøgningsformular**

Det lægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og det virksomme stofs/de virksomme stoffers navn, dispenseringsform, indgiftsmåde, styrke og præsentationsmåde, herunder emballage.

Ansøgerens navn og adresse samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstillere af færdigvaren og fremstillerne af det virksomme stof/de virksomme stoffer), og i givet fald navn og adresse på importøren skal anføres.

Ansøgeren skal angive, hvilken type ansøgning der er tale om, og hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen, jf. artikel 40, en liste over lande, hvor der er givet tilladelse, kopier af alle resuméer af produktegenskaberne, jf. artikel 11, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

Som anført i ansøgningsformularen skal ansøgerne bl.a. anføre nærmere oplysninger om det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, retsgrundlaget for ansøgningen, den påtænkte indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstilleren (fremstillerne), eventuel status som lægemiddel til sjældne sygdomme, den videnskabelige rådgivning og det pædiatriske udviklingsprogram.

1.3. **Resumé af produktegenskaber, etikettering og indlægsseddel**

1.3.1. *Resumé af produktegenskaber*

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produktegenskaberne, jf. artikel 11.

1.3.2. *Etikettering og indlægsseddel*

Der skal fremlægges et forslag til etikettering af den indre og den ydre emballage samt til indlægssedlen. Forslagene skal opfylde de krav, der er fastsat i afsnit V om etikettering af humanmedicinske lægemidler (artikel 63) og indlægssedlen (artikel 59).

1.3.3. *Modeller og prøver*

Ansøgeren skal forelægge prøver og/eller modeller af den indre og ydre emballage samt forslag til etiketter og indlægssedler til det pågældende lægemiddel.

▼M2

1.3.4. *Resuméer af produktegenskaber, der allerede er godkendt i medlemsstaterne*

Sammen med de administrative data i ansøgningsformularen skal der i påkommende tilfælde indgives kopier af resuméerne af produktegenskaberne, jf. artikel 11 og 21, som godkendt af medlemsstaterne og en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

1.4. **Oplysninger om eksperterne**

I henhold til artikel 12, stk. 2, skal eksperter fremlægge rapporter med deres bemærkninger til de dokumenter og oplysninger, som ansøgningerne om markedsføringstilladelse indeholder, specielt vedrørende modul 3, 4 og 5 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation, ikke-klinisk dokumentation og klinisk dokumentation). Eksperterne skal tage stilling til de kritiske punkter vedrørende kvaliteten af lægemidlet og de forsøg, der er gennemført på mennesker og dyr, og de skal desuden fremlægge alle de oplysninger, der er relevante for vurderingen.

Disse krav opfyldes ved, at der forelægges et kvalitetsrelateret generelt resumé, en ikke-klinisk oversigt (data fra undersøgelser udført på dyr) og en klinisk oversigt, som skal indgå i modul 2 i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Der skal i modul 1 findes en erklæring underskrevet af eksperterne med kortfattede oplysninger om deres baggrund, uddannelse og erhvervserfaring. Eksperterne skal have passende tekniske eller faglige kvalifikationer. Ekspertens professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

1.5. **Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger**

De særlige krav for forskellige typer ansøgninger behandles i del II i dette bilag.

1.6. **Miljørisikovurdering**

Når det er relevant, skal ansøgninger om markedsføringstilladelse indbefatte en vurdering af de mulige risici for miljøet som følge af anvendelsen og/eller bortskaffelsen af lægemidlet og indeholde forslag til mærkning af lægemidlet herom. Der skal i risikovurderingen tages stilling til miljørisici i forbindelse med udsætning i miljøet af lægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF ([1]).

Oplysninger vedrørende miljørisikoen skal foreligge som et appendiks til modul 1.

Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyn til eventuelle vejledninger offentliggjort af Kommissionen i forbindelse med gennemførelsen af nævnte direktiv.

Oplysningerne skal bestå af:

— en indledning

— en kopi af en eventuel skriftlig godkendelse/godkendelser af udsætning i miljøet af de genetisk modificerede organismer i forskningsog udviklingsøjemed i overensstemmelse med del B i direktiv 2001/18/EF

— de oplysninger, der kræves i henhold til bilag II-IV til direktiv 2001/18/EF, herunder detektions- og identifikationsmetoder samt entydig kode for den genetisk modificerede organisme, plus eventuelle yderligere oplysninger om de genetisk modificerede organismer eller lægemidlet, der kan være relevante for miljørisikovurderingen

([1]) EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

▼M2

— en miljørisikovurderingsrapport udarbejdet på grundlag af de oplysninger, der er fastsat i bilag III og IV til direktiv 2001/18/EF, og i overensstemmelse med bilag II til direktiv 2001/18/EF

— under hensyn til ovennævnte oplysninger og miljørisikovurderingen en konklusion med forslag om en passende risikohåndteringsstrategi, hvori der for de pågældende genetisk modificerede organismer og det pågældende lægemiddel indgår en plan for overvågningen efter markedsføringen og peges på særlige oplysninger, som skal fremgå af resuméet af produktegenskaberne, af etiketten og af indlægssedlen

— passende foranstaltninger til orientering af offentligheden.

Materialet skal desuden være forsynet med forfatterens daterede underskrift, oplysninger om forfatterens uddannelse og erhvervserfaring og en erklæring om forfatterens forbindelser til ansøgeren.

2. MODUL 2: RESUMÉER

Formålet med dette modul er at give et resumé af de kemiske, farmaceutiske, biologiske, ikke-kliniske og kliniske data, der er indeholdt i modul 3, 4 og 5 i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Modulet skal desuden indeholde de rapporter/oversigter, der er beskrevet i artikel 12 i dette direktiv.

De kritiske punkter skal behandles og analyseres. Der skal forelægges faktuelle resuméer med tabeller. Rapporterne skal indeholde krydshenvisninger til tabeller eller til de oplysninger, der er indeholdt i hoveddokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation), modul 4 (ikke-klinisk dokumentation) og modul 5 (klinisk dokumentation).

Oplysninger i modul 2 skal forelægges i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er beskrevet i Notice to Applicants (Volume 2). Oversigterne og resuméerne skal være i overensstemmelse med de grundlæggende principper og krav, der fremgår af nedenstående:

2.1. **Indholdsfortegnelse**

Modul 2 skal indeholde en indholdsfortegnelse over den videnskabelige dokumentation, der er indgivet i modul 2 til 5.

2.2. **Indledning**

For det lægemiddel, som der ansøges om markedsføringstilladelse for, skal der forelægges oplysninger om farmakologisk klasse, virkningsmekanisme og foreslået klinisk brug.

2.3. **Kvalitetsrelateret generelt resumé**

Der skal i et kvalitetsrelateret generelt resumé gives en oversigt over oplysningerne vedrørende de kemiske, farmaceutiske og biologiske data.

Der skal lægges særlig vægt på vigtige kritiske parametre og spørgsmål vedrørende kvalitetsaspekter samt gives begrundelser af de tilfælde, hvor de relevante retningslinjer ikke følges. Dette dokument skal være i overensstemmelse med omfanget og disponeringen af de detaljerede data, der er indeholdt i modul 3.

2.4. **Ikke-klinisk oversigt**

Der kræves en integreret og kritisk bedømmelse af den ikke-kliniske vurdering af lægemidlets virkning på dyr/in vitro. Der skal indgå en drøftelse og begrundelse af afprøvningsstrategien og af eventuelle afvigelser fra de relevante retningslinjer.

Undtagen for biologiske lægemidler skal der indgå en bedømmelse af urenheder og nedbrydningsprodukter, herunder deres potentielle farmakologiske og toksikologiske virkninger. Betydningen af eventuelle forskelle i chiralitet, kemisk form og urenhedsprofil mellem den forbindelse, der anvendes i de ikke-kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres, skal drøftes.

▼M2

For biologiske lægemidlers vedkommende skal der foretages en bedømmelse af sammenligneligheden af det materiale, der anvendes i ikke-kliniske undersøgelser og kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres.

Der skal foretages en særlig sikkerhedsvurdering af alle nye indholdsstoffer.

Lægemidlets egenskaber som påvist ved de ikke-kliniske undersøgelser skal beskrives, og resultaternes betydning for lægemidlets sikkerhed i forbindelse med den påtænkte kliniske anvendelse på mennesker skal drøftes.

2.5. **Klinisk oversigt**

Den kliniske oversigt skal give en kritisk analyse af de kliniske data, der er indeholdt i det kliniske resumé og modul 5. Den skal indeholde en beskrivelse af strategien for den kliniske udvikling af lægemidlet, herunder udformningen af de kritiske undersøgelser, samt beslutninger vedrørende undersøgelserne og gennemførelsen af dem.

Der skal indgå en kort oversigt over de kliniske resultater, herunder vigtige begrænsninger, og en vurdering af fordele og risici baseret på konklusionerne af de kliniske undersøgelser. Der kræves en fortolkning af, hvordan resultaterne vedrørende virkning og sikkerhed er til støtte for den foreslåede angivelse af dosis og målindikationer, og en vurdering af, hvordan resuméet af produktegenskaberne og andre tiltag optimerer fordelene og giver mulighed for en risikostyring.

Den kliniske oversigt skal indeholde en redegørelse for virkningsmæssige eller sikkerhedsmæssige spørgsmål, der er opstået under udviklingen, og for uløste spørgsmål.

2.6. **Ikke-klinisk resumé**

Resultaterne af farmakologiske, farmakokinetiske og toksikologiske forsøg udført på dyr/in vitro skal forelægges sammen med faktuelle resuméer i tekst- og tabelform. Disse skal forelægges i følgende rækkefølge:

— indledning

— farmakologisk resumé i tekstform

— farmakologisk resumé i tabelform

— farmakokinetisk resumé i tekstform

— farmakokinetisk resumé i tabelform

— toksikologisk resumé i tekstform

— toksikologisk resumé i tabelform.

2.7. **Klinisk resumé**

Der skal forelægges et detaljeret faktuelt resumé af de kliniske oplysninger om lægemidlet, der er indeholdt i modul 5. Dette resumé skal omfatte resultaterne af alle biofarmaceutiske undersøgelser, af klinisk farmakologiske undersøgelser og af kliniske undersøgelser af virkning og sikkerhed. Der kræves et resumé af de enkelte undersøgelser.

De kliniske oplysninger i resuméform skal forelægges i følgende rækkefølge:

— resumé af biofarmaceutik og dertil knyttede analysemetoder

— resumé af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi

— resumé af klinisk virkning

— resumé af klinisk sikkerhed

— resumé af de enkelte undersøgelser.

▼M2

3. MODUL 3: KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE OPLYSNINGER VEDRØRENDE LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE KEMISKE OG/ELLER BIOLOGISKE VIRKSOMME STOFFER

3.1. **Format og præsentation**

Modul 3's overordnede struktur er som følger:

— Indholdsfortegnelse

— Datakorpus

— *Virksomt stof*

Generelle oplysninger

— Nomenklatur

— Struktur

— Generelle egenskaber

Fremstilling

— Fremstiller(e)

— Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol

— Materialekontrol

— Kontrol med kritiske stadier og mellemprodukter

— Procesvalidering og/eller -vurdering

— Udvikling af fremstillingsprocessen

Karakterisering

— Forklaring af strukturen og andre kendetegn

— Urenheder

Kontrol af det virksomme stof

— Specifikation

— Analyseprocedurer

— Validering af analyseprocedurer

— Batchanalyser

— Begrundelse for specifikationen

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

— Resumé og konklusioner vedrørende stabiliteten

— Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen

— Stabilitetsdata

— *Det færdige lægemiddel*

Beskrivelse af lægemidlet og lægemidlets sammensætning

Farmaceutisk udvikling

— Lægemidlets bestanddele

— Virksomt stof

— Hjælpestoffer

— Lægemiddel

— Udvikling af formuleringen

— Overskud

— Fysisk-kemiske og biologiske egenskaber

— Udvikling af fremstillingsprocessen

— Beholderens lukkemekanisme

— Mikrobiologiske egenskaber

— Kompatibilitet

▼**M2**

Fremstilling

— Fremstiller(e)

— Batchformel

— Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol

— Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter

— Procesvalidering og/eller -vurdering

Kontrol af hjælpestoffer

— Specifikationer

— Analyseprocedurer

— Validering af analyseprocedurer

— Begrundelse for specifikationer

— Hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse

— Nye hjælpestoffer

Kontrol af det færdige lægemiddel

— Specifikation(er)

— Analyseprocedurer

— Validering af analyseprocedurer

— Batchanalyser

— Karakterisering af urenheder

— Begrundelse for specifikation(er)

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

— Resumé og konklusion vedrørende stabiliteten

— Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen

— Stabilitetsdata

— *Appendikser*

— Faciliteter og udstyr (kun biologiske lægemidler)

— Sikkerhedsvurdering vedrørende fremmede agenser

— Hjælpestoffer

— *Yderligere oplysninger for EU*

— Procesvalideringsskema for lægemidlet

— Medicinsk udstyr

▼**M2**

— Egnethedscertifikat(er)

— Lægemidler indeholdende eller fremstillet under anvendelse af stoffer af animalsk og/eller human oprindelse (TSE-procedure)

— Litteraturhenvisninger

3.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

(1) De kemiske, farmaceutiske og biologiske data, som skal fremlægges, skal for det virksomme stof/de virksomme stoffer og for det færdige lægemiddel omfatte alle relevante oplysninger om: udviklingen, fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolforanstaltninger og -krav, stabiliteten samt en beskrivelse af det færdige lægemiddels sammensætning og form.

(2) Der skal forelægges to primære sæt oplysninger om hhv. det virksomme stof/de virksomme stoffer og om det færdige lægemiddel.

(3) Dette modul skal derudover give detaljerede oplysninger om de udgangs- og råmaterialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof/de virksomme stoffer, og om de hjælpestoffer, der indgår i formuleringen af det færdige lægemiddel.

(4) Alle de procedurer og metoder, der anvendes ved fremstilling og kontrol af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, skal beskrives så detaljeret, at de kan gentages i kontrolforsøg, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning. Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal valideres. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Hvis der er tale om afprøvningsmetoder, der indgår i den europæiske farmakopé, skal denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til monografien (monografierne) og det generelle kapitel (de generelle kapitler).

(5) Monografierne i den europæiske farmakopé er gældende for alle stoffer, præparater og dispenseringsformer, der er indeholdt i den. For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages.

Hvis et materiale i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé imidlertid er blevet fremstillet ved en metode, der kan efterlade urenheder, der ikke er omhandlet i farmakopéens monografi, skal disse urenheder og maksimumstolerancegrænserne angives, og en egnet afprøvningsmetode skal beskrives. Hvis en specifikation i en monografi i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé skulle være utilstrækkelig til at sikre kvaliteten af stoffet, kan de kompetente myndigheder anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om mere egnede specifikationer. De kompetente myndigheder underretter de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyner disse myndigheder med nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

Når der er tale om analyseprocedurer, der indgår i den europæiske farmakopé, erstattes denne beskrivelse i hvert relevant afsnit af en detaljeret henvisning til monografien (monografierne) og det generelle kapitel (de generelle kapitler).

▼M2

(6) Hvis rå- eller udgangsmaterialer, virksomt stof/virksomme stoffer eller hjælpestof(fer) hverken er beskrevet i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjelands farmakopé accepteres. I så fald skal ansøgeren indgive en kopi af monografien og en validering af de analyseprocedurer, der er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse.

(7) Hvis det virksomme stof og/eller et rå- eller udgangsmateriale eller hjælpestof(fer) er omhandlet i en monografi i den europæiske farmakopé, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat, der, når det udstedes af *European Directorate for the Quality of Medicines*, skal forelægges i det relevante afsnit i dette modul. Sådanne certifikater vedrørende overensstemmelse med monografien i den europæiske farmakopé erstatter de relevante data i de tilsvarende afsnit, således som de er beskrevet i dette modul. Fremstilleren garanterer skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, siden *European Directorate for the Quality of Medicines* udstedte overensstemmelsescertifikatet.

(8) Hvis der er tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at

(i) den detaljerede beskrivelse af fremstillingsprocessen

(ii) kvalitetskontrollen under fremstillingen og

(iii) procesvalideringen

af fremstilleren af det virksomme stof indgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en *Active Substance Master File*.

I så fald skal fremstilleren dog forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige for, at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem batchene og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder; denne dokumentation og disse oplysninger tilstilles også ansøgeren, hvis de vedrører den åbne del af master file'en.

(9) Særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr (materiale fra drøvtyggere): på hvert trin i fremstillingsprocessen skal ansøgeren dokumentere, at de anvendte materialer opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*. Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i den europæiske farmakopé udstedt af *European Directorate for the Quality of Medicines*, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

(10) For fremmede agensers vedkommende skal der forelægges oplysninger med en vurdering af risikoen for potentiel kontaminering med fremmede agenser, både ikke-virale og virale, som fastsat i de relevante retningslinjer samt i den relevante generelle monografi og det generelle kapitel i den europæiske farmakopé.

▼**M2**

(11) Særlige apparater og særligt udstyr, som måtte blive anvendt i de forskellige faser af fremstillingen af og kontrollen med lægemidlet, skal beskrives tilstrækkelig detaljeret.

(12) Hvis det er relevant og nødvendigt, skal der forelægges en CE-mærkning som krævet i EU-lovgivningen om medicinsk udstyr.

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter:

3.2.1. *Virksomt stof/virksomme stoffer*

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer

a) Der skal gives oplysning om det virksomme stofs nomenklatur, herunder anbefalet INN-navn, navn i den europæiske farmakopé — hvis det er relevant — og kemisk(e) navn(e).

Der skal gives oplysning om strukturformlen, herunder relativ og absolut stereokemi, molekyleformel og den relative molekylemasse. For bioteknologiske lægemidler skal den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse oplyses, hvis det er relevant.

Der skal forelægges en liste med det virksomme stofs fysisk-kemiske og andre relevante egenskaber, herunder biologisk aktivitet, hvis der er tale om biologiske lægemidler.

b) I dette bilag forstås ved udgangsmateriale alt materiale, på basis af hvilket det virksomme stof fremstilles eller udvindes.

I forbindelse med biologiske lægemidler forstås ved udgangsmateriale ethvert stof af biologisk oprindelse som f.eks. mikroorganismer, organer og væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod eller plasma) fra mennesker eller dyr og bioteknologiske cellekonstruktioner (cellesubstrater, uanset om de er rekombinante eller ej, herunder primære celler).

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, hvis virksomme stof er et biologisk stof. Et biologisk stof er et stof, som fremstilles eller udvindes af en biologisk kilde, og for hvilket en kombination af en fysisk-kemisk-biologisk afprøvning og produktionsprocessen og kontrollen heraf er påkrævet ved karakteriseringen og bestemmelsen af dets kvalitet. Følgende anses således som biologiske lægemidler: immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker som defineret i henholdsvis artikel 1, nr. 4 og 10; lægemidler, der falder ind under anvendelsesområdet for del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93; lægemidler til avanceret terapi som defineret i del IV i nærværende bilag.

Alle andre stoffer, der anvendes ved fremstilling eller udvinding af det virksomme stof/de virksomme stoffer, men som dette virksomme stof ikke direkte afledes af, f.eks. reagenser, kulturmedier, føtal kalveserum, tilsætningsstoffer og buffere anvendt ved kromatografi osv., betegnes råvarer.

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

a) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen for det virksomme stof er for ansøgeren en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. For på tilfredsstillende vis at beskrive fremstillingsprocessen og proceskontrollen skal der forelægges oplysninger som fastsat i de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

▼M2

b) Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysning om disse materialers kvalitet og kontrollen med dem. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder de standarder, der er relevante under hensyn til den påtænkte anvendelse af dem.

Råvarerne skal opregnes, og deres kvalitet og kontrollen med dem skal dokumenteres.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning.

c) For biologiske lægemidler gælder nedenstående yderligere krav:

Udgangsmaterialets oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at det virksomme stof opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i Den Europæiske Unions Tidende.

Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede efter det antal passager, der er anvendt ved fremstillingen og derudover.

Seedmaterialer, cellebanker, pools af serum eller plasma og andre biologiske materialer og så vidt muligt de materialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmede agenser.

Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

Vaccineproduktion skal så vidt muligt være baseret på et *seed lot*-system og på etablerede cellebanker. Hvis der er tale om bakterielle og virale vacciner, skal det infektiøse agens dokumenteres på seed. For levende vacciners vedkommende skal stabiliteten af svækkelseskarakteristika desuden dokumenteres på seed; hvis denne dokumentation ikke er tilstrækkelig, skal svækkelseskarakteristika også dokumenteres på produktionstrinnet.

Hvis der er tale om lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, skal oprindelsen samt kriterierne og procedurerne for indsamling, transport og opbevaring af udgangsmaterialet beskrives og dokumenteres i overensstemmelse med bestemmelserne i del III i dette bilag.

Fremstillingsanlægget og -udstyret skal beskrives.

d) Der skal forelægges oplysninger om afprøvninger og acceptkriterier, der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser.

e) Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres i afsnittet vedrørende vurderingen af den virale sikkerhed.

▼M2

f) Der skal forelægges en beskrivelse og drøftelse af væsentlige ændringer, der under udviklingen er foretaget af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og/eller af det sted, hvor det fremstilles.

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur og andre kendetegn.

Der skal forelægges bekræftelse af det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur baseret på fysisk-kemiske og/eller immunkemiske og/eller biologiske metoder samt oplysninger om urenheder.

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til rutinemæssig kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer, begrundelse for valget af disse specifikationer, analysemetoder og validering heraf.

Resultaterne af kontrol gennemført på enkelte batch fremstillet under udviklingen skal forelægges.

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

Referencepræparater og -standarder skal angives og beskrives detaljeret. Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra den europæiske farmakopé.

3.2.1.6. Beholderen til det virksomme stof og dennes lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderen og dens lukkemekanismer og specifikationerne herfor.

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

a) Der skal gives et resumé af, hvilken type undersøgelser der er gennemført, hvilke protokoller der er anvendt, og hvilke resultater undersøgelserne har givet.

b) Der skal i passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelser, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til generering af dataene, og oplysninger om valideringen af disse procedurer.

c) Stabilitetsprotokollen efter godkendelse og stabilitetsforpligtelsen skal forelægges.

3.2.2. *Det færdige lægemiddel*

3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

Der skal forelægges en beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning. Oplysningerne skal indbefatte en beskrivelse af dispenseringsformen og sammensætningen, herunder alle det færdige lægemiddels indholdsstoffer, mængden af dem pr. enhed, funktionen af:

— indholdsstofferne i det virksomme stof/de virksomme stoffer

— indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset deres art eller mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

— de stoffer, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde (hårde kapsler, bløde kapsler, rektalkapsler, overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter osv.).

▼**M2**

— Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes indholdsstoffer forstås, jf. dog de øvrige bestemmelser i artikel 8, stk. 3, litra c):

— for de stoffer, der er optaget i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé

— for andre stoffer det internationale INN-navn som anbefalet af WHO eller, hvis et INN-navn ikke findes, den nøjagtige videnskabelige benævnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

— for farvestoffer angivelse af den E-kode, de har i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse ([1]), og/eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 94/36/EF af 30. juni 1994 om farvestoffer til brug i levnedsmidler ([2]).

For den »kvantitative sammensætning« af det virksomme stof/de virksomme stoffer i de færdige lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af dispenseringsformen, at angive masse eller antal enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af hvert virksomt stof.

Virksomme stoffer i form af forbindelser eller derivater skal angives kvantitativt ved deres samlede masse og om nødvendigt eller relevant ved massen af molekylets virksomme del eller dele.

For lægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i en medlemsstat, skal den kvantitative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, som ikke kan defineres molekylemæssigt. Hvis WHO har fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i den europæiske farmakopé.

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

▼M2

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

I dette kapitel skal gives oplysninger om udviklingsundersøgelser, der er gennemført for at påvise, at præsentationsformen, formuleringen, fremstillingsprocessen, beholderens lukkemekanisme, de mikrobiologiske egenskaber og brugervejledningen af egnet til den anvendelse, der er angivet i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

De undersøgelser, der beskrives i dette kapitel, adskiller sig fra rutinemæssige kontrolundersøgelser, der gennemføres i henhold til specifikationerne. De kritiske parametre for formulerings- og proceskendetegnene, der kan påvirke batchreproducerbarheden samt lægemidlets egenskaber og kvalitet, skal angives og beskrives. Eventuelle supplerende støttedata skal angives med henvisning til de relevante kapitler i modul 4 (rapporter om ikke-kliniske undersøgelser) og modul 5 (rapporter om kliniske undersøgelser) i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

a) Det virksomme stofs kompatibilitet med hjælpestoffer og det virksomme stofs vigtigste fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke det færdige lægemiddels egenskaber eller forskellige virksomme stoffers kompatibilitet med hinanden, hvis der er tale om kombinationsprodukter, skal dokumenteres.

b) Valget af hjælpestoffer, specielt under hensyn til deres respektive funktioner og koncentration, skal dokumenteres.

c) Der skal gives en beskrivelse af udviklingen af det færdige lægemiddel under hensyn til den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse.

d) Eventuelle overskud i formuleringerne skal begrundes.

e) Alle parametre, der er relevante for det færdige lægemiddels egenskaber, skal, for så vidt angår de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber, behandles og dokumenteres.

f) Valget og optimeringen af fremstillingsprocessen samt forskelle mellem den fremstillingsproces, der anvendes ved fremstillingen af afgørende kliniske batch, og den proces, der anvendes ved fremstillingen af det foreslåede færdige lægemiddel, skal anføres.

g) Beholderens og lukkemekanismens egnethed for opbevaring, transport og anvendelse af det færdige lægemiddel skal dokumenteres. Der skal tages hensyn til en mulig interaktion mellem lægemidlet og beholderen.

h) Præsentationsformens mikrobiologiske egenskaber i forbindelse med ikke-sterile og sterile lægemidler skal være i overensstemmelse med og dokumenteres som fastsat i den europæiske farmakopé.

i) Det færdige lægemiddels kompatibilitet med rekonstitutionsdiluenda eller doseringstilbehør skal dokumenteres med henblik på at give egnede og understøttende oplysninger til etiketteringen.

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

a) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

▼M2

Den skal således mindst omfatte:

— opregning af de forskellige faser i fremstillingen, herunder proceskontrol og dertil svarende acceptkriterier, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af dispenseringsformen eventuelt har kunnet fremkalde ændringer i indholdsstofferne

— ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at det færdige lægemiddel er ensartet

— angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet

— for sterile lægemidler detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet

— en detaljeret batchforskrift.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning.

b) Der skal indgå oplysninger om de produktafprøvninger, der kan gennemføres midt i produktionsprocessen med henblik på at sikre produktionsprocessens ensartethed.

Disse afprøvninger er afgørende for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med hovedforskriften, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af det færdige lægemiddel, der ikke omfatter assay af alle de virksomme stoffer (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

Det samme gør sig gældende, når kvalitetskontrollen af det færdige lægemiddel afhænger af de afprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i de tilfælde, hvor lægemidlet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

c) Der skal forelægges beskrivelse, dokumentation og resultater af de valideringsundersøgelser vedrørende kritiske faser eller kritiske assay, der anvendes under fremstillingsprocessen.

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

a) Alle materialer, der kræves til fremstilling af hjælpestoffet/hjælpestofferne, skal angives, og det skal anføres, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF og/eller 94/36/EF. Derudover skal farvestoffer opfylde renhedskriterierne i direktiv 95/45/EF med senere ændringer.

b) Der skal forelægges detaljerede oplysninger om hvert hjælpestofs specifikationer og en begrundelse for anvendelsen af hjælpestoffet. Analyseprocedurerne skal beskrives og valideres behørigt.

c) Der skal udvises særlig opmærksomhed, når der er tale om hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse.

▼**M2**

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at også hjælpestofferne opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i den europæiske farmakopé, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

d) Nye hjælpestoffer

For hjælpestoffer, der anvendes i et lægemiddel for første gang, eller for hvilke indgiftsmåden er ny, skal der forelægges fuldstændige oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både ikke-kliniske og kliniske. Oplysningerne skal forelægges i samme format som for det virksomme stof, jf. ovenfor.

Der skal forelægges et dokument indeholdende de detaljerede kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger. Disse oplysninger skal forelægges i samme rækkefølge som i kapitlet vedrørende virksomme stoffer i modul 3.

Oplysningerne om nye hjælpestoffer kan forelægges som et selvstændigt dokument i det format, der er beskrevet ovenfor. Hvis ansøgeren ikke er den samme som fremstilleren af det nye hjælpestof, skal ovennævnte selvstændige dokument stilles til rådighed for ansøgeren, således at denne kan indgive det til den kompetente myndighed.

Der skal i ansøgningens modul 4 forelægges yderligere oplysninger om toksicitetsundersøgelser af det nye hjælpestof.

Oplysninger om kliniske undersøgelser skal gives i modul 5.

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af lægemidlet alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige mængde materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller — i tilfælde af en fortløbende produktionsproces — samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke overstige ± 5 % på fremstillingstidspunktet.

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om specifikationerne (frigivelse og holdbarhed), begrundelse for valget af dem, analysemetoder og validering af disse.

3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

Det skal angives og detaljeret beskrives, hvilke referencepræparater og -standarder der har været anvendt ved afprøvning af det færdige lægemiddel, hvis disse oplysninger ikke allerede indgår i afsnittet om det virksomme stof.

▼**M2**

3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderens lukkemekanisme, herunder af alle materialer til den indre emballage og specifikationerne herfor. Specifikationerne skal indbefatte en beskrivelse og nærmere angivelse. Om nødvendigt skal der indgå metoder, der ikke er beskrevet i farmakopéen (med validering).

Ikke-funktionel ydre emballage skal kun beskrives kort. Hvis der er tale om funktionel ydre emballage, skal der gives yderligere oplysninger.

3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet

a) Der skal gives et resumé af de gennemførte undersøgelser, de anvendte protokoller og resultaterne af undersøgelserne.

b) Der skal i et passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelserne, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til at generere dataene, og en validering af disse procedurer; hvis der er tale om vacciner, skal der om fornødent forelægges oplysninger om den kumulative stabilitet.

c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelsen skal forelægges.

4. MODUL 4: IKKE-KLINISKE RAPPORTER

4.1. **Format og præsentation**

Modul 4's overordnede struktur er som følger:

— Indholdsfortegnelse

— Undersøgelsesrapporter

  — *Farmakologi*

    — Primær farmakodynamik

    — Sekundær farmakodynamik

    — Sikkerhedsfarmakologi

    — Farmakodynamiske interaktioner

  — *Farmakokinetik*

    — Analysemetoder og valideringsrapporter

    — Absorption

    — Fordeling

    — Metabolisme

    — Udskillelse

    — Farmakokinetiske interaktioner (ikke-kliniske)

    — Andre farmakokinetiske undersøgelser

  — *Toksikologi*

    — Toksicitet ved enkeltindgift

    — Toksicitet ved gentagen indgift

    — Genotoksicitet

      — In vitro

      — In vivo (inkl. toksikokinetiske vurderinger til støtte heraf)

    — Karcinogenicitet

      — Længerevarende undersøgelser

      — Undersøgelser af kort eller lidt længere varighed

▼M2

— Andre undersøgelser

— Reproduktions- og udviklingstoksicitet

— Fertilitet og tidlig fosterudvikling

— Embryoføtal udvikling

— Prænatal og postnatal udvikling

— Undersøgelser, hvor afkommet (unge dyr) modtager doser og/eller evalueres yderligere

— Lokal tolerance

— *Andre toksicitetsundersøgelser*

— Antigenicitet

— Immuntoksicitet

— Mekanistiske undersøgelser

— Afhængighed

— Metabolitter

— Urenheder

— Andet

— Litteraturhenvisninger

4.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

(1) De farmakologiske og toksikologiske undersøgelser skal vise:

a) lægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller utilsigtede toksiske virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de foreliggende patologiske forhold

b) lægemidlets farmakologiske egenskaber, i både kvalitativ og kvantitativ tilknytning til forskriftsmæssig brug til mennesker. Samtlige resultater skal være pålidelige og almengyldige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.

Desuden er det nødvendigt, at klinikerne får oplysning om lægemidlets terapeutiske og toksikologiske potentiale.

(2) For biologiske lægemidler såsom immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker kan kravene i dette modul tilpasses for de enkelte produkter; ansøgeren skal derfor begrunde det afprøvningsprogram, der gennemføres.

Ved udarbejdelse af afprøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

Alle prøver, som kræver gentagen indgift af lægemidlet, skal udarbejdes, så der tages hensyn til eventuel induktion af eller interferens forårsaget af antistoffer.

Undersøgelse af forplantningsfunktionen, af den embryoføtale og perinatale toksicitet, af de mutagene egenskaber og af de karcinogene egenskaber skal overvejes. Når mistanken er rettet mod andre indholdsstoffer end det virksomme stof/de virksomme stoffer, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.

▼M2

(3) Et hjælpestof, som anvendes for første gang på lægemiddelområdet, skal undersøges toksikologisk og farmakokinetisk.

(4) Når der er mulighed for, at et lægemiddel vil undergå en væsentlig forringelse under opbevaringen, skal der tages hensyn til nedbrydningsprodukternes toksikologi.

4.2.1. *Farmakologi*

Den farmakologiske undersøgelse skal udføres efter to indbyrdes uafhængige principper.

— For det første skal virkningerne i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse undersøges og beskrives i tilstrækkeligt omfang. Om muligt skal der anvendes anerkendte og validerede assays, både in vivo og in vitro. Nye eksperimentelle teknikker skal beskrives så detaljeret, at de kan eftergøres. Resultaterne skal forelægges i kvantitativ form under anvendelse af f.eks. dosiseffektkurver, tidseffektkurver osv. Om muligt skal der foretages sammenligninger med data vedrørende et eller flere stoffer med en lignende terapeutisk virkning.

— For det andet skal ansøgeren undersøge de potentielle uønskede farmakodynamiske effekter af stoffet på fysiologiske funktioner. Disse undersøgelser skal gennemføres med doser af den påtænkte terapeutiske størrelse og derover. Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages, og investigator skal dokumentere deres validitet. Hvis gentagen indgift mistænkes for at påvirke svarene, skal dette undersøges.

Med hensyn til den farmakodynamiske lægemiddelinteraktion kan der gennemføres forsøg med kombinationer af virksomme stoffer enten ud fra farmakologiske præmisser eller ud fra indikationer for terapeutisk virkning. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse påvise de interaktioner, som kan gøre kombinationen anbefalelsesværdig til terapeutisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for kombinationen søges gennem terapeutiske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og omfanget af eventuelle bivirkninger skal under alle omstændigheder undersøges.

4.2.2. *Farmakokinetik*

Ved farmakokinetik forstås undersøgelsen af det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i organismen. Farmakokinetik omfatter undersøgelsen af disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme (biotransformation) og udskillelse.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan hovedsagelig udføres ved fysiske, kemiske eller eventuelt biologiske metoder og ved undersøgelse af selve stoffets faktiske farmakodynamiske virkning.

Oplysninger om fordeling og udskillelse skal forelægges i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for at fastlægge doseringen til mennesker samt for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og stoffer, hvis anvendelse hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (f.eks. en lang række diagnostiske midler).

Der kan også gennemføres in vitro-undersøgelser, der har den fordel, at der anvendes humant materiale til sammenligning med animalsk materiale (f.eks. proteinbinding, metabolisme, interaktion mellem forskellige stoffer).

▼**M2**

Det er nødvendigt at foretage en farmakokinetisk undersøgelse af alle farmakologisk virksomme stoffer. I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte stoffer, som er blevet undersøgt efter bestemmelserne i dette direktiv, kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske undersøgelser og terapeutiske forsøg gør dette berettiget.

Det farmakokinetiske program skal udformes sådan, at der kan foretages sammenligninger og ekstrapolering mellem dyr og mennesker.

4.2.3. *Toksikologi*

a) Toksicitet ved enkeltindgift

Ved en prøve for toksicitet ved enkeltindgift forstås en kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af de toksiske virkninger, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det virksomme stof/de virksomme stoffer, der er indeholdt i lægemidlet, i det forhold og i den fysisk-kemiske form, hvori stofferne forekommer i selve lægemidlet.

Undersøgelsen for toksicitet ved enkeltindgift skal gennemføres i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet.

b) Toksicitet ved gentagen indgift

Prøverne for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise eventuelle fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det undersøgte virksomme stof eller en kombination af undersøgte virksomme stoffer og at bestemme, hvordan disse forandringer er knyttet til doseringen.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed (2-4 uger), den anden af længere varighed. Varigheden af den længerevarende undersøgelse afhænger af betingelserne for den kliniske anvendelse. Formålet er at beskrive eventuelle bivirkninger, som opmærksomheden skal være rettet mod i kliniske undersøgelser. Varigheden fastsættes i de relevante retningslinjer, der offentliggøres af agenturet.

c) Genotoksicitet

Formålet med undersøgelsen af det mutagene og klastogene potentiale er at finde frem til de forandringer, som et stof kan forårsage i individers eller cellers genetiske materiale. Mutagene stoffer kan udgøre en fare for sundheden, da eksponering for et mutagen indebærer risiko for kønscellemutation med mulighed for arvelige sygdomme og risikoen for somatiske mutationer, herunder sådanne, der medfører kræft. Disse undersøgelser er obligatoriske for nye stoffer.

d) Karcinogenicitet

Der skal normalt gennemføres forsøg, der kan afsløre karcinogene virkninger:

1. Disse undersøgelser skal gennemføres for så vidt angår alle lægemidler, der forventes anvendt klinisk på patienter igennem længere tid, enten kontinuerligt eller gentagne gange med afbrydelser.

2. Disse undersøgelser anbefales for nogle lægemidler, hvis der er mistanke om, at de kan være karcinogene, enten på grundlag af lægemidler af samme klasse eller lignende struktur eller på grundlag af resultater af toksicitetsundersøgelser, hvor der har været anvendt gentagne doser.

▼M2

3. Det er ikke nødvendigt at gennemføre undersøgelser med entydigt genotoksiske sammensætninger, da de betragtes som karcinogene på tværs af artsgrænserne og dermed indebærer en fare for mennesker. Hvis et sådant lægemiddel er beregnet til at blive indgivet til mennesker gennem længere tid, kan det være nødvendigt at gennemføre en længerevarende undersøgelse for at påvise tidlige tumorfremkaldende virkninger.

e) Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der skal ved egnede afprøvninger foretages en undersøgelse af mulig forringelse af begge køns forplantningsevne samt skadelige virkninger på afkommet.

Disse afprøvninger skal omfatte undersøgelser af virkningen på forplantningsevnen hos begge køn, undersøgelser af den toksiske og teratogene virkning i alle udviklingsfaser fra undfangelse til kønsmodenhed samt latente virkninger, når det undersøgte lægemiddel er blevet indgivet under drægtighed.

Hvis disse forsøg ikke er blevet gennemført, skal det begrundes.

Afhængigt af lægemidlets påtænkte anvendelse kan der være grund til at gennemføre yderligere udviklingsmæssige undersøgelser, når lægemidlet indgives i afkommet.

Embryoføtale toksicitetsundersøgelser skal normalt gennemføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene skal være et andet dyr end en gnaver. Peri- og postnatale undersøgelser skal gennemføres på mindst én dyreart. Når metabolismen af et lægemiddel i en bestemt art vides at ligne metabolismen i mennesket, er det ønskeligt, at denne art medtages i forsøget. Det er også ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i toksicitetsundersøgelserne ved gentagen indgift.

Tilrettelæggelsen af forsøgene fastlægges under hensyntagen til det videnskabelige stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

f) Lokal tolerance

Formålet med undersøgelser af den lokale tolerance er at fastslå, om lægemidler (både virksomme stoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i kroppen, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgift ved klinisk brug. Afprøvningsstrategien skal være af en sådan art, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af lægemidlet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

Afprøvning af den lokale tolerance skal foretages med det præparat, der er under udvikling til human brug, og mediet og/eller hjælpestofferne skal også anvendes til behandling af kontrolgruppen (kontrolgrupperne). Om nødvendigt skal der indgå positive kontroller/referencestoffer.

Udformningen af forsøg med lokal tolerance (valg af arter, varighed, indgiftshyppighed og -måde, doser) afhænger af, hvilket problem der skal undersøges, og hvilke betingelser for indgift ved klinisk brug der er tale om. Der skal, hvis det er relevant, gennemføres undersøgelser af lokale læsioners reversibilitet.

Forsøg på dyr kan erstattes af validerede in vitro-forsøg, forudsat at forsøgsresultaterne er af sammenlignelig kvalitet og anvendelighed med henblik på sikkerhedsevalueringen.

▼M2

Hvis der er tale om kemiske stoffer, der anvendes på huden (f.eks. dermalt, rektalt, vaginalt), skal det overfølsomhedsfremkaldende potentiale vurderes ved hjælp af mindst én af de afprøvningsmetoder, der i øjeblikket er til rådighed (marsvineassay eller lymfeknudeassay).

5. MODUL 5: RAPPORTER OM KLINISKE UNDERSØGELSER

5.1. **Format og præsentation**

Modul 5's overordnede struktur er som følger:

— Indholdsfortegnelse for rapporterne vedrørende kliniske undersøgelser

— Fortegnelse over samtlige kliniske undersøgelser i tabelform

— Rapporter vedrørende kliniske undersøgelser

  — *Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser*

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af biotilgængelighed

    — Rapporter vedrørende sammenlignende undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens

    — Rapport vedrørende in vitro — in vivo-korrelationsundersøgelsen

    — Rapporter vedrørende bioanalytiske og analytiske metoder

  — *Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af plasmaproteinbinding

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af hepatisk metabolisme og interaktion

    — Rapporter vedrørende undersøgelser under anvendelse af andet humant biomateriale

  — *Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos patienter

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med indre faktorer

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med ydre faktorer

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik

  — *Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos raske forsøgspersoner

    — Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos patienter

  — *Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed*

    — Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

▼M2

— Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser

— Rapporter vedrørende analyser af data fra mere end én undersøgelse, herunder eventuelle formelle integrerede analyser, metaanalyser og bridging-analyser

— Andre rapporter

— *Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring*

— Litteraturhenvisninger

5.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

a) De kliniske oplysninger, der skal fremlægges i henhold til artikel 8, stk. 3, litra i), og artikel 10, stk. 1, skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkelig begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet opfylder kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske undersøgelser, positive såvel som negative, meddeles.

b) Forud for kliniske forsøg skal der altid gennemføres fyldestgørende farmakologiske og toksikologiske forsøg på dyr i overensstemmelse med bestemmelserne i modul 4 i dette bilag. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske undersøgelser, og ansøgeren skal derfor sørge for, at denne mindst har investigatorbrochuren til rådighed indeholdende samtlige relevante oplysninger, der var kendt før igangsættelsen af et klinisk forsøg, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data om dyr og resultaterne af tidligere kliniske forsøg, med fyldestgørende data til begrundelse af det påtænkte forsøgs art, omfang og varighed. De fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges på anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.

c) Indehavere af markedsføringstilladelser skal sørge for, at ejerne af dataene opbevarer vigtige dokumenter om kliniske forsøg (herunder forsøgsjournaler) bortset fra patientjournaler:

— i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse

— eller i mindst 2 år efter udstedelsen af den sidste markedsføringstilladelse i Det Europæiske Fællesskab og indtil der ikke er flere ansøgninger om markedsføringstilladelse under behandling eller forberedelse i Det Europæiske Fællesskab

— eller mindst 2 år efter den formelle afbrydelse af den kliniske udvikling af det lægemiddel, der undersøges.

Patientjournaler bør opbevares i overensstemmelse med den gældende lovgivning og i den maksimumsperiode, der tillades af hospitalet, institutionen eller den private praksis.

Dokumenterne kan imidlertid opbevares i en længere periode, hvis det kræves i lovgivningen, eller efter aftale med sponsoren. Det er sponsorens ansvar at underrette hospitalet, institutionen eller praksisen om, hvornår disse dokumenter ikke længere behøver at blive opbevaret.

▼M2

Sponsoren eller andre ejere af dataene skal opbevare al anden dokumentation vedrørende forsøget, så længe lægemidlet er tilladt. Denne dokumentation indbefatter: forsøgsprotokol inkl. begrundelsen for forsøgets gennemførelse, formål, statistisk udformning og metodologi, inkl. de vilkår hvorunder forsøget er gennemført og styret, oplysninger om det undersøgte lægemiddel, anvendt referencelægemiddel og/eller placebo, instruktioner (*standard operating procedures*), alle skriftlige bemærkninger til protokollen og procedurerne, investigatorbrochuren, forsøgsjournal (*case report forms*) for hver enkelt forsøgsperson, slutrapport, eventuelle certifikater for tilsyn. Sponsoren eller efterfølgende ejere skal opbevare slutrapporten i 5 år, efter at lægemidlet ikke længere er tilladt.

Ud over de forsøg, der er gennemført inden for EU, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden sørge for arkivering af dokumenter i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF og de detaljerede gennemførelsesretningslinjer.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de kompetente myndigheder anmoder herom.

d) Oplysninger om hvert klinisk forsøg skal være så detaljeret, at der kan foretages en objektiv bedømmelse:

— forsøgsprotokol, herunder begrundelsen for forsøget, målsætninger og statistisk udformning og metodologi samt de vilkår, hvorunder undersøgelsen er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det lægemiddel, som forsøget omfatter

— eventuelle certifikater for tilsyn (audit)

— fortegnelse over investigatorerne; hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, uddannelse og klinisk ansvarsområde samt anføre, hvor forsøget blev udført, og samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder forsøgsjournal for hver forsøgsperson

— slutrapport underskrevet af investigator og for multicenterforsøg af alle investigatorer eller den koordinerende (hoved)investigator.

e) De oplysninger vedrørende kliniske forsøg, der er anført ovenfor, fremsendes til de kompetente myndigheder. Efter aftale med de kompetente myndigheder kan ansøgeren dog udelade en del af oplysningerne. Efter anmodning skal den komplette dokumentation dog kunne fremlægges straks.

Investigator skal i sine konklusioner vedrørende forsøgsmaterialet udtale sig om lægemidlets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerance, dets virkning og alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af behandlingen samt eventuelt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelsen samt kliniske symptomer på overdosering. I forbindelse med rapporter om resultaterne fra multicenterforsøg skal hovedinvestigator i sine konklusioner fremsætte en udtalelse om sikkerhed og virkning af det undersøgte lægemiddel på alle centrenes vegne.

▼**M2**

f) De kliniske resultater skal sammenfattes for hver enkelt forsøg med angivelse af:

1) antal behandlede forsøgspersoner fordelt efter køn

2) udvælgelse og aldersfordeling i de undersøgte patientgrupper og sammenlignende forsøg

3) antal patienter, der er udgået før forsøgenes afslutning, samt årsagerne hertil

4) hvorvidt kontrolgruppen i kontrollerede forsøg på ovennævnte vilkår

— ikke har modtaget behandling

— har fået placebo

— har fået et andet lægemiddel med kendt virkning

— har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler

5) hyppigheden af konstaterede bivirkninger

6) angivelse af, hvilke patienter der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, gravide eller menstruerende kvinder, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand specielt må tages i betragtning

7) parametre eller evalueringskriterier vedrørende virkningen og resultaterne udtrykt ved hjælp af disse parametre

8) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og de variable faktorer kræver en sådan.

g) Desuden skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende:

1) eventuelle tegn på tilvænning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænning

2) enhver interaktion, der er konstateret i forbindelse med samtidig indgift af andre lægemidler

3) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra forsøgene

4) dødsfald, som er indtruffet under forsøget eller inden for *follow-up*-perioden.

h) Oplysninger om en ny kombination af virksomme stoffer skal være af samme art som dem, der forlanges for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere kombinationens sikkerhed og virkning.

i) Hvis data helt eller delvis udelades, skal dette begrundes. Hvis der optræder uventede resultater under forsøgene, skal yderligere prækliniske toksikologiske og farmakologiske forsøg udføres og gennemgås.

j) Hvis lægemidlet er bestemt til langtidsanvendelse, skal der gives oplysninger om eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen indgift samt om selve fastsættelsen af langtidsdoseringen.

5.2.1. *Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser*

Der skal forelægges rapporter om biotilgængelighedsundersøgelser, sammenlignende biotilgængelighed, bioækvivalens, in vitro- og in vivo-korrelation og om bioanalyse- og analysemetoder.

Derudover skal der om fornødent foretages en vurdering af biotilgængeligheden for at bestemme bioækvivalensen for lægemidler, der er omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a).

▼M2

5.2.2. *Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*

I dette bilag forstås ved humant biomateriale proteiner, celler, væv og beslægtet materiale fra humane kilder, der anvendes in vitro eller ex vivo til bedømmelse af lægemiddelstoffers farmakokinetiske egenskaber.

Der skal i den forbindelse forelægges rapporter vedrørende undersøgelse af plasmaproteinbinding, hepatisk metabolisme og interaktion for det virksomme stof samt undersøgelser, hvor der er anvendt andet humant biomateriale.

5.2.3. *Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

a) Følgende farmakokinetiske egenskaber skal beskrives:

— absorption (hastighed og størrelse)

— fordeling

— metabolisme

— udskillelse.

Klinisk signifikante forhold, herunder de kinetiske resultaters betydning for doseringen, skal beskrives, især for patienter i risikogrupper. Forskelle mellem mennesket og de dyrearter, der er anvendt i de prækliniske undersøgelser, skal beskrives.

Ud over farmakokinetiske undersøgelser af standardtypen, hvor der anvendes flere stikprøver, kan populationsrelaterede farmakokinetiske analyser baseret på få stikprøver under kliniske undersøgelser også behandle spørgsmål vedrørende indre og ydre faktorers bidrag til variabiliteten i forholdet mellem dosis og farmakokinetisk reaktion. Der skal forelægges rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetisk tolerans og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner og hos patienter, rapporter om farmakokinetiske undersøgelser til vurdering af virkningen af interne og eksterne faktorer og rapporter vedrørende populationsrelaterede farmakokinetiske undersøgelser.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis skal indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysning om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

De farmakokinetiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.4. *Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

a) Den farmakodynamiske virkning i relation til effekten skal påvises, herunder:

— dosis-virkningssammenhængen og dennes tidsforløb

— begrundelse for dosering og indgiftsforhold

— eventuelt virkningsmekanisme.

Farmakodynamiske virkninger, som ikke er relateret til effekten, skal beskrives.

Påvisningen af farmakodynamiske virkninger hos mennesket begrunder ikke i sig selv konklusioner vedrørende en bestemt potentiel terapeutisk effekt.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysninger om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

▼M2

Farmakodynamiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.5. *Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed*

5.2.5.1. Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

Normalt skal de kliniske undersøgelser udføres som kontrollerede kliniske forsøg, så vidt muligt randomiserede, og alt efter det enkelte tilfælde over for placebo og over for et lægemiddel af anerkendt terapeutisk værdi; enhver anden metode skal begrundes. Behandlingen af kontrolgruppen kan variere og vil også afhænge af etiske hensyn og det terapeutiske område. Det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne virkningen af et nyt lægemiddel med virkningen af et eksisterende lægemiddel, hvis terapeutiske værdi er almindelig kendt, end med virkningen af placebo.

(1) Så vidt muligt, og særligt ved forsøg, hvor virkningen af lægemidlet ikke kan måles objektivt, skal der dog træffes foranstaltninger til at undgå bias, herunder randomiseringsmetoder og blindteknik.

(2) Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (herunder beregninger af forsøgets statistiske værdi), hvilket signifikansniveau der anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. De foranstaltninger, der træffes for at undgå bias, særlig randomiseringsmetoder, skal dokumenteres. Inddragelse af et stort antal forsøgspersoner i et forsøg må ikke betragtes som en tilstrækkelig erstatning for et velkontrolleret forsøg.

Sikkerhedsdataene skal gennemgås under hensyn til de retningslinjer, Kommissionen har offentliggjort, idet der skal tages særlig hensyn til faktorer, der medfører ændringer af dosis eller behov for samtidig medicinering, alvorlige bivirkninger, og faktorer, der resulterer i tilbagetrækning og dødsfald. Patienter eller patientgrupper med forøget risiko skal udpeges, og der skal tages særlig hensyn til potentielt sårbare patienter, som kan være til stede i ringe antal, f.eks. børn, gravide, svagelige ældre, personer med udprægede abnormaliteter med hensyn til metabolisme eller udskillelse osv. Sikkerhedsvurderingens betydning for den mulige anvendelse af lægemidlet skal beskrives.

5.2.5.2. Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser

Disse rapporter skal forelægges.

5.2.6. *Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring*

Hvis lægemidlet allerede er godkendt i tredjelande, skal der gives oplysninger om konstaterede bivirkninger ved det pågældende lægemiddel og lægemidler indeholdende samme virksomme stoffer, om muligt i relation til anvendelseshyppigheden.

▼M2

5.2.7. *Forsøgsjournaler og patientlister*

Når forsøgsjournaler og patientlister indgives i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet, skal de foreligge i samme rækkefølge som rapporterne vedrørende de kliniske undersøgelser og være indekseret efter undersøgelse.

DEL II

SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE OG KRAV I FORBINDELSE HERMED

Nogle lægemidler er karakteriseret ved specifikke aspekter, som er af en sådan art, at de krav, der stilles til dossier'et i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse, jf. dette bilags del I, må tilpasses. For at tage hensyn til disse særlige forhold skal ansøgere fremlægge dossier'et i hensigtsmæssig og tilpasset form.

1. ALMINDELIG ANERKENDT ANVENDELSE PÅ DET MEDICINSKE OMRÅDE

Hvad angår lægemidler, hvor det virksomme stof/de virksomme stoffer finder »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område«, jf. artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), og er effektive og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser.

Ansøgeren skal fremlægge modul 1, 2 og 3 som beskrevet i dette bilags del I.

Med hensyn til modul 4 og 5 skal en udførlig videnskabelig bibliografi omfatte ikke-kliniske og kliniske kendetegn.

Følgende særlige regler finder anvendelse for at påvise almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område:

a) De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« for et lægemiddels bestanddele, er:

— den periode, hvor et stof er blevet anvendt

— kvantitative aspekter ved brugen af stoffet

— graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og

— kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

Det kan derfor være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers »almindelig anerkendte anvendelse«. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en »almindelig anerkendt anvendelse« af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som lægemiddel i Fællesskabet.

b) Den dokumentation, som ansøgeren forelægger, bør dække alle aspekter af vurderingen af sikkerheden og/eller effektiviteten og skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både positiv og negativ, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« er det specielt nødvendigt at påpege, at »bibliografisk reference« til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende forsøg og afprøvninger kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.

▼M2

c) Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller effektivitetsniveau, skønt der mangler nogle undersøgelser.

d) De ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.

e) Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

2. ET LÆGEMIDDEL, DER I DET VÆSENTLIGE SVARER TIL ET ALLEREDE GODKENDT LÆGEMIDDEL

a) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. i) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel), skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, forudsat at ansøgeren har fået tilladelse fra indehaveren af den oprindelige markedsføringstilladelse til at krydshenvise til indholdet af dennes modul 4 og 5.

b) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, dvs. generika) skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, samt data, der viser biotilgængelighed og bioækvivalens med det oprindelige lægemiddel, forudsat at sidstnævnte ikke er et biologisk lægemiddel (jf. del II, punkt 4: Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler).

Hvad angår disse lægemidler skal der i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer især lægges vægt på følgende:

— Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.

— Et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og hvis det er relevant af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), og som foreslås anvendt i det lægemiddel, der skal markedsføres, samt en evaluering af disse urenheder.

— En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i henhold til retningslinjerne for biotilgængeligheds- og bioækvivalensundersøgelser.

— En ajourføring af den relevante litteratur, der er offentliggjort om stoffet og den nuværende anvendelse. Artikler i »*peer review*«-tidsskrifter kan eventuelt kommenteres med henblik herpå.

— Enhver påstand i resuméet om produktets egenskaber, som ikke kendes fra eller udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, bør behandles i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.

— Yderligere data bør, hvis det er relevant, forelægges af ansøgeren som dokumentation for sikkerheds- og effektivitetsækvivalensen hvad angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof, når ansøgeren påstår, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel.

3. SUPPLERENDE DATA, DER KRÆVES I SÆRLIGE SITUATIONER

Når det virksomme stof i et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, indeholder samme terapeutiske andel som det oprindeligt godkendte lægemiddel, men i forbindelse med et andet salt/esterkompleks/derivat, skal det godtgøres, at der ikke er sket nogen ændring i andelens farmakokinetik, farmakodynamik og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds-/effektivitetsprofilen. Er dette ikke tilfældet, anses denne forbindelse for at være et nyt virksomt stof.

▼M2

Er et lægemiddel bestemt til et andet terapeutisk formål, præsenteres det i en anden dispenseringsform, eller skal det indgives på en anden måde, i andre doser eller med en anden dosering, skal der dog fremlægges resultater af relevante toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske forsøg.

4. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER, DER SVARER TIL ALLEREDE GODKENDTE LÆGEMIDLER

Det kan forekomme, at bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), ikke er tilstrækkelige i forbindelse med biologiske lægemidler. Hvis de oplysninger, der kræves i forbindelse med lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler (generika), ikke gør det muligt at påvise, at to biologiske lægemidler svarer til hinanden, skal der fremlægges supplerende oplysninger, navnlig den toksikologiske og kliniske profil.

Når et biologisk lægemiddel som defineret i del I, punkt 3.2, i dette bilag, som henviser til et oprindeligt lægemiddel, der er blevet tildelt en markedsføringstilladelse i Fællesskabet, fremlægges af en uafhængig ansøger med henblik på en markedsføringstilladelse efter udløbet af databeskyttelsesperioden, skal følgende fremgangsmåde anvendes.

— De oplysninger, der skal gives, skal ikke begrænses til modul 1, 2 og 3 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data) suppleret med data om bioækvivalens og biotilgængelighed. Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre ikke-kliniske og egnede kliniske data) der skal fremlægges.

— Da der findes mange forskellige biologiske lægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt lægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i modul 4 og 5.

Det fremgår af retningslinjerne som offentliggjort af agenturet, hvilke generelle principper der skal anvendes, idet der tages hensyn til det pågældende biologiske lægemiddels kendetegn. Såfremt det oprindeligt godkendte lægemiddel har mere end en indikation, skal effektiviteten og sikkerheden af det lægemiddel, der påstås at svare til dette, godtgøres eller om nødvendigt påvises særskilt for hver af de påståede indikationer.

5. FAST KOMBINATION AF LÆGEMIDLER

Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra b), skal vedrøre nye lægemidler fremstillet af mindst to virksomme stoffer, som ikke tidligere er blevet godkendt som en fast kombination af lægemidler.

I forbindelse med disse ansøgninger skal der fremlægges et fuldstændigt dossier (modul 1-5) for den faste kombination af lægemidler. Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsevalueringen af de fremmede agenser.

6. DOKUMENTATION FOR ANSØGNINGER UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Når ansøgeren i henhold til artikel 22 kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug, fordi:

— de for det pågældende lægemiddel angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

— videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

— det vil stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger,

▼M2

kan markedsføringstilladelsen gives med visse bestemte forbehold.

Disse forbehold kan omfatte følgende:

— Ansøgeren gennemfører et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici.

— Det pågældende lægemiddel må kun udleveres efter lægeordination og må i visse tilfælde kun indgives under streng lægelig kontrol, evt. på et hospital, og hvis der er tale om et radioaktivt middel, må det kun indgives af en godkendt person.

— Indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

7. KOMBINEREDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Ved kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse forstås ansøgninger om markedsføringstilladelser, hvor modul 4 og/eller 5 består af en kombination af rapporter om begrænsede ikke-kliniske og/eller kliniske undersøgelser, udført af ansøgeren, samt af bibliografiske referencer. Alle andre moduler er i overensstemmelse med den struktur, der er beskrevet i dette bilags del I. Den kompetente myndighed afgør ved en konkret bedømmelse, om det format, der foreslås af ansøgeren, kan accepteres.

DEL III

SÆRLIGE LÆGEMIDLER

I denne del fastlægges de særlige krav alt efter arten af bestemte lægemidler.

1. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

1.1. **Lægemidler fremstillet på basis af plasma**

For lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3, kan de krav til ansøgningen, der er nævnt i »Oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer«, for så vidt angår udgangsmaterialer fremstillet på basis af blod/plasma erstattes af en Plasma Master File, der er certificeret i overensstemmelse med denne del.

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

— Ved en Plasma Master File forstås en selvstændig dokumentation, som er adskilt fra dossier'et til markedsføringstilladelsen, og som indeholder alle relevante detaljerede oplysninger om de særlige kendetegn ved det komplette plasma fra mennesker, som anvendes som udgangsmateriale og/eller råvare til fremstilling af sub-/mellemfraktioner, bestanddele af hjælpestoffer og et virksomt stof/virksomme stoffer, som udgør en del af lægemidlerne eller det medicinske udstyr som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/70/EF af 16. november 2000 om ændring af direktiv 93/42/EF for så vidt angår medicinsk udstyr, som indeholder stabile produkter af humant blod eller plasma ([1]).

([1]) EFT L 313 af 13.12.2000, s. 22.

▼**M2**

— Ethvert center eller institut til fraktionering/forarbejdning af plasma fra mennesker skal udarbejde og ajourføre det sæt detaljerede relevante oplysninger, der er omhandlet i *Plasma Master File*'en.

— *Plasma Master File*'en indgives til agenturet eller den kompetente myndighed af den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Er den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller indehaveren af markedsføringstilladelsen en anden end indehaveren af *Plasma Master File*'en, skal *Plasma Master File*'en stilles til rådighed for ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, således at denne kan fremlægge den for den kompetente myndighed. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har under alle omstændigheder ansvaret for lægemidlet.

— Den kompetente myndighed, der behandler ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal afvente, at agenturet udsteder certifikatet, før den træffer afgørelse om ansøgningen.

— Ethvert dossier i forbindelse med en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, som indeholder bestanddele fremstillet på basis af plasma fra mennesker, skal henvise til den Plasma Master File, der vedrører den plasma, der er anvendt som udgangsmateriale/råvare.

b) I n d h o l d

I overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 109, ændret ved direktiv 2002/98/EF, der vedrører kravene til donorer og kontrol med donationer, skal *Plasma Master File*'en indeholde oplysninger om den plasma, der anvendes som udgangsmateriale/råvare, herunder især:

(1) Plasmaens oprindelse

(i) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor indsamlingen af blod/plasma finder sted, herunder tilsyn og godkendelse, og epidemiologiske data om infektioner, der kan overføres med blod.

(ii) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor donationer og plasmapooler analyseres, herunder tilsyn og godkendelse.

(iii) Kriterierne for udvælgelse/eksklusion af blod- eller plasmadonorer.

(iv) Det system, der er indført for at kunne spore hver enkelt donation fra indsamlingsstedet for blod/ plasma til det færdige produkt og omvendt.

(2) Plasmaens kvalitet og sikkerhed

(i) Overensstemmelse med den europæiske farmakopés monografier.

(ii) Analyse af blod-/plasmadonationer og -pooler med henblik på påvisning af infektiøse agenser, herunder oplysninger om analysemetoder, og hvad angår plasmapooler, valideringsdata om de analyser, der er anvendt.

(iii) Tekniske kendetegn for poser til indsamling af blod og plasma, herunder oplysninger om de antikoaguleringsopløsninger, der er anvendt.

(iv) Lager- og transportforholdene for plasma.

▼M2

(v) Procedure for eventuelle lageropgørelser og/eller karantæneperioder.

(vi) Karakterisering af plasmapoolen.

(3) Det system, der er indført mellem på den ene side den, der fremstiller lægemidler på basis af plasma, og/eller den, der fraktionerer/forarbejder plasma, og på den anden side de centre eller institutter, der indsamler og analyserer blod/plasma, til fastlæggelse af vilkårene for deres samarbejde og aftalte specifikationer.

Plasma Master File'en skal desuden indeholde en liste over de lægemidler, som *Plasma Master File*'en gælder for, uanset om der er givet markedsføringstilladelse til lægemidlerne, eller man er i færd med at give en sådan tilladelse, herunder lægemidler som omhandlet i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug.

c) Evaluering og certificering

— For lægemidler, som endnu ikke er godkendt, skal den, der ansøger om en markedsføringstilladelse, indgive et fuldstændigt dossier til en kompetent myndighed og vedlægge en særskilt *Plasma Master File*, hvis en sådan ikke allerede findes.

— *Plasma Master File*'en evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet. En positiv evaluering resulterer i et certifikat om, at *Plasma Master File*'en er overensstemmelse med fællesskabslovgivningen. Certifikatet skal ledsages af evalueringsrapporten og finder anvendelse i hele Fællesskabet.

— *Plasma Master File*'en skal opdateres og gencertificeres hvert år.

— Senere ændringer af vilkårene i *Plasma Master File*'en skal ske i overensstemmelse med evalueringsproceduren i Kommissionens forordning (EF) nr. 542/95 ([1]) om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 om fastsættelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering ([2]). Betingelserne for vurdering af disse ændringer er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003.

— Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af *Plasma Master File*'en for det pågældende lægemiddel (de pågældende lægemidler).

([1]) EFT L 55 af 13.3.1995, s. 15.
([2]) EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1.

▼M2

— Som en undtagelse fra bestemmelserne i andet led i dette punkt (evaluering og certificering) skal den videnskabelige og tekniske evaluering af en *Plasma Master File*, i tilfælde hvor denne kun svarer til lægemidler fremstillet på basis af blod/plasma, for hvilke markedsføringstilladelsen er begrænset til en enkelt medlemsstat, udføres af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

1.2. **Vacciner**

For vacciner til human brug, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3 om »virksomt stof/virksomme stoffer«), gælder følgende krav, når der tages udgangspunkt i brugen af Vaccine Antigen *Master File*-systemet.

Dossier'et i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse til en anden vaccine end influenzavaccine til mennesker skal indeholde en Vaccine Antigen *Master File* for hvert vaccineantigen, som er et virksomt stof i vaccinen.

a) P r i n c i p p e r

I dette bilag gælder følgende:

— Ved en Vaccine Antigen *Master File* forstås en selvstændig del af dossier'et i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse til en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger af biologisk, farmaceutisk og kemisk art om hvert af de virksomme stoffer, som er en bestanddel af dette lægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.

— En vaccine kan indeholde en eller flere bestemte vaccineantigener. Der er lige så mange virksomme stoffer som vaccineantigener i en vaccine.

— En kombineret vaccine indeholder mindst to bestemte vaccineantigener til forebyggelse af en eller flere infektionssygdomme.

— En monovalent vaccine er en vaccine, som indeholder et vaccineantigen til forebyggelse af en enkelt infektionssygdom.

b) I n d h o l d

Vaccine Antigen *Master File*'en skal indeholde følgende oplysninger, der er taget fra den relevante del (virksomt stof) af modul 3 om »kvalitetsdata« som beskrevet i dette bilags del I:

Virksomt stof

1. Generelle oplysninger, herunder overensstemmelse med de(n) relevante monografi(er) i den europæiske farmakopé.

2. Oplysninger om fremstillingen af det virksomme stof: herunder hører oplysninger om fremstillingsprocessen, oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer, særlige foranstaltninger vedrørende sikkerhedsevaluering af TSE og fremmede agenser samt faciliteter og udstyr.

3. Karakterisering af det virksomme stof

4. Kvalitetskontrol af det virksomme stof

5. Referencestandard og -materialer

6. Beholder og lukkemekanisme for det virksomme stof

7. Det virksomme stofs stabilitet.

▼M2

c) Evaluering og certificering

— For nye vacciner, som indeholder et nyt vaccineantigen, skal ansøgeren til en kompetent myndighed indsende et fuldstændigt dossier i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse, herunder alle de Vaccine Antigen *Master Files*, der svarer til hvert enkelt vaccineantigen, som er en bestanddel af den nye vaccine, hvis der ikke allerede findes en *Master File* for det enkelte vaccineantigen. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af hver Vaccine Antigen *Master File*. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt Vaccine Antigen *Master File* er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Fællesskabet.

— Bestemmelserne i første led finder også anvendelse på enhver vaccine, som består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om en eller flere af disse vaccineantigener er en bestanddel af vacciner, der allerede er godkendt i Fællesskabet.

— Ændringer i indholdet af en Vaccine Antigen *Master File* for en vaccine, der er godkendt i Fællesskabet, skal evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet i overensstemmelse med den procedure, der er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at Vaccine Antigen Master File'en er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Fællesskabet.

— Som undtagelse fra bestemmelserne i dette punkts første, andet og tredje led (evaluering og certificering), hvor en Vaccine Antigen *Master File* kun vedrører en vaccine, som er omfattet af en markedsføringstilladelse, som ikke er blevet udstedt/ikke vil blive udstedt efter en fællesskabsprocedure, og forudsat at den godkendte vaccine indeholder vaccineantigener, som ikke er blevet evalueret ved en fællesskabsprocedure, skal den videnskabelige og tekniske evaluering af den nævnte Vaccine Antigen *Master File* og senere ændringer heraf udføres af den nationale kompetente myndighed, som har udstedt markedsføringstilladelsen.

— Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Vaccine Antigen Master File'en for det pågældende lægemiddel (de pågældende lægemidler).

2. RADIOAKTIVT LÆGEMIDDEL OG PRÆKURSORER

2.1. **Radioaktive lægemidler**

Med henblik på dette kapitel skal ansøgninger i henhold til artikel 6, stk. 2, og artikel 9 indeholde et fuldstændigt dossier, herunder følgende specifikke detaljerede oplysninger:

Modul 3

a) I forbindelse med et radioaktivt kit, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses det virksomme stof for at være den del af formuleringen, som er beregnet til at bære eller binde radionukleiden. I beskrivelsen af fremstillingsmetoden for radioaktive kit skal indgå nærmere oplysninger om fremstillingen af kittet og om den anbefalede færdigbehandling med henblik på fremstillingen af det radioaktive lægemiddel. De nødvendige specifikationer for radionukleiden skal, hvor det er relevant, angives i overensstemmelse med den generelle monografi eller de specifikke monografier i den europæiske farmakopé. Desuden skal ethvert indholdsstof, der er væsentligt for den radioaktive mærkning, angives. Strukturen af den forbindelse, der er mærket radioaktiv, skal også beskrives.

▼M2

For radionukleider skal de nukleare reaktioner, der indgår, drøftes.

I en generator anses både moder- og datterradionukleider for at være virksomme stoffer.

b) Radionukleidens art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet skal angives nærmere.

c) Udgangsmaterialer omfatter også bestrålingsmaterialer.

d) Den kemiske/radiokemiske renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen skal angives.

e) Radionukleidisk renhed, den radiokemiske renhed og specifikke aktivitet skal angives.

f) For generatorer skal der forelægges oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionukleider. For generatoreluater skal der fremlægges analysemetoder for moderradionukleider og for andre indholdsstoffer i generatorsystemet.

g) Kravet om at angive indholdet af virksomme stoffer i masse af virksomme dele gælder kun for radioaktive kit. For radionukleider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato og om nødvendigt, tidspunkt med henvisning til tidszone. Strålingstype skal angives.

h) For kit skal specifikationerne for det færdige produkt omfatte prøvning af produkternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske renhed og radionukleidiske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres, der skal foretages en *assay* heraf.

i) Der skal gives oplysninger om stabilitet for radionukleid-generatorer, radionukleid-kit og radioaktive produkter. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal stabiliteten under brug dokumenteres.

Modul 4

Det erkendes, at toksicitet kan have forbindelse med strålingsdosis. Ved den diagnostiske anvendelse er dette en følge af brugen af det radioaktive lægemiddel; ved den terapeutiske anvendelse er det den tilstræbte virkning. Evalueringen af radioaktive lægemidlers sikkerhed og effekt skal derfor omfatte både krav til lægemidler og krav vedrørende strålingsdosimetri. Organers/vævs udsættelse for stråling skal dokumenteres. Skøn over den absorberede strålingsdosis skal beregnes efter et nærmere angivet, internationalt anerkendt system ved hjælp af en særlig indgiftsmåde.

Modul 5

Resultaterne af de kliniske forsøg skal i givet fald angives i kliniske resuméer eller på anden vis godtgøres.

2.2. **Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning**

I det særlige tilfælde, hvor en radioaktiv prækursor alene skal anvendes til radioaktiv mærkning, er hovedformålet at give oplysninger om eventuelle følger af en dårlig radioaktiv mærkningseffekt eller in vivo-adskillelse af det radioaktivt mærkede konjugat, dvs. spørgsmål vedrørende effekten i patienten af frie radionukleider. Det er også nødvendigt at give relevante oplysninger om erhvervsrisici, dvs. om hospitalspersonales og miljøets udsættelse for radioaktiv stråling.

▼**M2**

Der skal navnlig i givet fald gives følgende oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder anvendelse på registrering af radioaktive prækursorer som defineret ovenfor (litra a) til i)).

Modul 4

Med hensyn til toksicitet ved enkelt og gentagen indgift skal resultaterne af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/181/EØF og 88/320/EØF, angives, medmindre det godtgøres, hvorfor disse resultater ikke angives.

Mutagenitetsundersøgelser af radionukleider anses ikke for at være nyttige i dette særlige tilfælde.

Oplysninger om den kemiske toksicitet og den relevante »kolde« nukleids karakter skal angives.

Modul 5

Kliniske oplysninger, der er fremkommet ved kliniske undersøgelser af den pågældende prækursor, anses ikke for relevante hvad angår radioaktive prækursorer, som alene er tænkt anvendt til radioaktiv mærkning.

Der skal imidlertid gives oplysninger om den kliniske anvendelighed af radioaktive prækursorer, når de er forbundet med relevante bæremolekyler.

3. HOMØOPATISKE LÆGEMIDLER

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af modul 3 og 4 på homøopatiske lægemidler som defineret i artikel 1, stk. 5.

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder med følgende ændringer anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 15 som led i en forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 16, stk. 1.

a) Terminologi

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i den europæiske farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. I givet fald angives det traditionelle navn/de traditionelle navne, som benyttes i hver medlemsstat.

b) Kontrol med udgangsmaterialer

Oplysninger og dokumentation vedrørende udgangsmaterialerne — dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel — som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

▼**M2**

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin af fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel. Om muligt gennemføres der en *assay*, hvis der er toksiske komponenter til stede, og hvis kvaliteten af den endelige fortynding, som skal inkorporeres, ikke kan kontrolleres på grund af den høje fortyndingsgrad. Alle trin af fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte trin af fortyndingen foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i den europæiske farmakopé, eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats farmakopé.

c) Kontrol af det færdige lægemiddel

De generelle kvalitetskrav gælder for færdige homøopatiske lægemidler, og enhver undtagelse skal behørigt begrundes af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og assay af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at alle toksikologisk relevante bestanddele ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages *assay* på disse, f.eks. på grund af dets fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

d) Stabilitetsforsøg

Stabiliteten af det færdige lægemiddel skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/triturationer, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en *assay* heraf, kan der anføres stabilitetsdata for dispenseringsformen.

Modul 4

Bestemmelserne i modul 4 finder med følgende specifikationer anvendelse på forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1.

Mangler der oplysninger, skal dette begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om der mangler nogle undersøgelser.

4. PLANTELÆGEMIDLER

I forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse til plantelægemidler skal der vedlægges et fuldstændigt dossier med følgende detaljerede oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3, herunder overensstemmelse med en monografi (monografier) i den europæiske farmakopé, finder anvendelse på godkendelse af plantelægemidler. Den videnskabelige viden på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, tages i betragtning.

▼**M2**

Følgende særlige aspekter med hensyn til plantelægemidler skal anføres:

(1) Droger og drogetilberedninger

I dette bilag anvendes »droger og drogetilberedninger« i samme betydning som »herbal drugs and herbal drug preparations« i den europæiske farmakopé.

Hvad angår nomenklaturen for droger anføres: plantens binominale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogen, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Hvad angår nomenklaturen for drogetilberedninger anføres: plantens binomiale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogetilberedningen, forholdet mellem drogen og drogetilberedningen, ekstraktionsopløsningsmiddel/-opløsningsmidler, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Som dokumentation for afsnittet om drogens/drogernes henholdsvis drogetilberedningens/-tilberedningernes struktur anføres: den fysiske form, en beskrivelse af bestanddelene, herunder kendt terapeutisk virkemåde eller markører (molekylformel, relativ molekylvægt, strukturformel, herunder relativ og absolut stereokemi, molekylformel og relativ molekylvægt) samt andre bestanddele.

Afsnittet om fremstilleren af drogen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået sted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen/indsamlingen og afprøvningen af drogen.

Afsnittet om fremstilleren af drogetilberedningen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået fremstillingssted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen og afprøvningen af drogetilberedningen.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogen gives der hensigtsmæssige oplysninger om planteproduktionen og planteindsamlingen, herunder lægemiddelplantens geografiske oprindelse, dens dyrkning, høst, tørring og lagerforhold.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogetilberedningen gives der hensigtsmæssige oplysninger om fremstillingsprocessen for drogetilberedningen, herunder en beskrivelse af forarbejdningen, opløsningsmidler og reagenser, rensningsstadier og standardisering.

Hvad angår udviklingen af fremstillingsprocessen gives der en kort beskrivelse af udviklingen af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, idet den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse tages i betragtning. I givet fald behandles resultaterne af en sammenligning af drogens/drogernes eller drogetilberedningens/-tilberedningernes fytokemiske sammensætning som anført i de bibliografiske data, og af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, der findes som virksomt stof/virksomme stoffer i det plantelægemiddel, hvortil der søges om markedsføringstilladelse.

▼M2

Hvad angår beskrivelsen af drogens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om botaniske, makroskopiske, mikroskopiske, fytokemiske kendetegn og eventuelt om biologisk virkemåde.

Hvad angår beskrivelsen af drogetilberedningens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om fytokemiske og fysisk-kemiske karakterisering og eventuelt om biologisk virkemåde.

Specifikationerne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne anføres.

De analyseprocedurer, der er anvendt til afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne anføres.

Hvad angår valideringen af analyseprocedurerne gives der oplysninger om analysevalideringen, herunder forsøgsdata for de analyseprocedurer, der er anvendt til afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvad angår batchanalyser, gives en beskrivelse af batchene og af resultaterne af batchanalyserne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, herunder for stoffer optaget i en farmakopé.

Der gives en begrundelse for drogens/drogernes eller drogetilberedningens/-tilberedningernes specifikationer.

Der gives oplysninger om de referencestandarder eller referencematerialer, der er benyttet ved afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvis drogen eller drogetilberedningen er omfattet af en monografi, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines.

(2) Plantelægemidler

Hvad angår udviklingen af formuleringen gives der en kort oversigt over plantelægemidlets udvikling, idet der tages hensyn til den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse. Resultaterne af en sammenligning af den fytokemiske sammensætning af de anvendte produkter som anført i de bibliografiske data og i givet fald af det plantelægemiddel, hvortil der søges om markedsføringstilladelse, anføres.

5. LÆGEMIDLER TIL SJÆLDNE SYGDOMME

— Hvad angår et lægemiddel til sjældne sygdomme som defineret i forordning (EF) nr. 141/2000, kan de generelle bestemmelser i del II, punkt 6, (særlige omstændigheder) anvendes. Ansøgeren skal i de ikke-kliniske og kliniske resuméer anføre grundene til, at det ikke er muligt at fremlægge fuldstændige oplysninger, og skal godtgøre forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel til sjældne sygdomme.

— Når den, der ansøger om en markedsføringstilladelse for et lægemiddel til sjældne sygdomme, påberåber sig bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii, og del II, punkt 1, i dette bilag (almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område), kan systematisk og dokumenteret anvendelse af det pågældende stof undtagelsesvis gøre det ud for anvendelse af stoffet i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 5 i dette direktiv.

▼M9

DEL IV

LÆGEMIDLER TIL AVANCERET TERAPI

1. INDLEDNING

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til avanceret terapi, jf. artikel 2, stk. 1, litra a), i forordning (EF) nr. 1394/2007, skal opfylde de krav til formatet (modul 1, 2, 3, 4, og 5), der er beskrevet i del I i dette bilag.

De tekniske krav i modul 3, 4 og 5 for så vidt angår biologiske lægemidler, jf. del I i dette bilag, skal opfyldes. De særlige krav til lægemidler til avanceret terapi, jf. afsnit 3, 4 og 5 i denne del, forklarer, hvordan kravene i del I skal opfyldes for lægemidler til avanceret terapi. Hvis det er relevant og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til avanceret terapi, er der endvidere fastsat supplerende krav.

Som følge af deres særlige karakter kan der på lægemidler til avanceret terapi anvendes en risikobaseret metode til at bestemme omfanget af de kvalitetsdata, ikke-kliniske og kliniske data, der skal medtages i ansøgningen om markedsføringstilladelse, i overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer for kvalitet, sikkerhed og virkning af lægemidler, der er omhandlet i punkt 4 i »Indledning og generelle principper«.

Risikoanalysen kan dække hele udviklingen. Følgende risikofaktorer kan tages i betragtning: cellernes oprindelse (autologe, allogene, xenogene), deres evne til at proliferere og/eller differentiere og til at initiere en immunaktion, cellemanipulationsniveauet, cellers kombination med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, karakteren af lægemidlerne til genterapi, omfanget af den evne, som vira og mikroorganismer, der anvendes in vivo, har til replikation, graden af nukleinsyresekvensers eller geners integration i genomet, langtidsfunktionaliteten, risikoen for onkogenicitet og administrationsmåde eller anvendelsesmåde.

Der kan ved risikoanalysen også tages hensyn til relevante tilgængelige ikke-kliniske og kliniske data eller erfaringer med andre relaterede lægemidler til avanceret terapi.

Enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet i modul 2 i ansøgningen. Den ovenfor beskrevne risikoanalyse skal, når den anvendes, også medtages og beskrives i modul 2. I så fald skal den anvendte metodologi, arten af de identificerede risici og den risikobaserede fremgangsmådes betydning for udviklings- og evalueringsprogrammet diskuteres, og alle afvigelser fra kravene i dette bilag som følge af risikoanalysen skal beskrives.

2. DEFINITIONER

Ud over definitionerne i forordning (EF) nr. 1394/2007 gælder definitionerne i afsnit 2.1. og 2.2 ved anvendelsen af dette bilag.

2.1. **Lægemiddel til genterapi**

Ved lægemiddel til genterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

a) det indeholder et virksomt stof, der indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en gensekvens

▼M9

b) dets terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som det indeholder, eller produktet af denne sekvens' genetiske ekspression.

Lægemidler til genterapi omfatter ikke vacciner mod infektionssygdomme.

2.2. **Lægemiddel til somatisk celleterapi**

Ved lægemiddel til somatisk celleterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

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

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

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

3. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 3

3.1. **Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi**

Der skal foreligge en beskrivelse af det sporingssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen agter at etablere og opretholde for at sikre, at det enkelte lægemiddel og udgangsmaterialerne og råvarerne hertil, herunder alle stoffer, der kommer i kontakt med de væv eller celler, det måtte indeholde, kan spores fra kilden og til udleveringen til det hospital, den institution eller den private praksis, hvor lægemidlet anvendes, og i de mellemliggende led, dvs. fremstilling, emballering, oplagring og transport.

Sporingssystemet skal supplere og være kompatibelt med kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF ([1]), hvad angår humane celler og væv bortset fra blodceller, og direktiv 2002/98/EF, hvad angår humane blodceller.

3.2. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi**

3.2.1. *Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne*

3.2.1.1. Lægemidler til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller vira

Det færdige lægemiddel skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller vira, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

([1]) EUT L 102 af 7.4.2004, s. 48.

▼M9

Det virksomme stof skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller vira.

3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, der indeholder genetisk modificerede celler

Det færdige lægemiddel skal bestå af genetisk modificerede celler, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

Det virksomme stof skal bestå af celler, der er genetisk modificerede af et af de produkter, der er beskrevet i afsnit 3.2.1.1 ovenfor.

3.2.1.3. Hvis lægemidlerne består af vira eller virale vektorer, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, som den virale vektor er fremstillet af, dvs. den virale vektors master seed eller de plasmider, der anvendes til at transfektere pakkecellerne, og pakkecellelinjens mastercellebank.

3.2.1.4. Hvis lægemidlerne består af plasmider, ikke-virale vektorer og en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer bortset fra vira eller virale vektorer, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, der anvendes til at generere den producerende celle, dvs. plasmidet, værtsbakterien og de rekombinante mikrobielle cellers mastercellebank.

3.2.1.5. Er der tale om genetisk modificerede celler, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, der anvendes til at fremstille genetiske modificerede celler, dvs. udgangsmaterialer til fremstilling af vektoren, vektoren og de humane eller animalske celler. Principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse fra og med det banksystem, der anvendes til at fremstille vektoren.

3.2.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i afsnit 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder følgende krav:

a) Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af humane eller animalske celler, og i givet fald dyrkning og præservering af de genetisk modificerede celler under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.

b) For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller en virus, skal der gives oplysninger om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets cellecyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.

c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i det relevante afsnit i dokumentationen og navnlig kontaminering med replikationskompetente vira, hvis vektoren er replikationsinkompetent.

d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.

e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes.

For genetisk modificerede celler gælder — ud over de særlige krav til lægemidler til genterapi — også kvalitetskravene for lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv (jf. afsnit 3.3).

▼M9

3.3. **Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv**

3.3.1. *Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne*

Det færdige lægemiddel skal bestå af det virksomme stof, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse, og for så vidt angår lægemidler til avanceret terapi, i den endelige kombination.

Det virksomme stof skal bestå af de manipulerede celler og/eller væv.

Andre stoffer (f.eks. matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, biomaterialer, biomolekyler og/eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de er en integreret del af, skal betragtes som udgangsmaterialer, selv om de ikke er af biologisk oprindelse.

Materialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof (f.eks. dyrkningsmedier og vækstfaktorer), og som ikke er beregnet til at udgøre en del af det virksomme stof, skal betragtes som råmaterialer.

3.3.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i afsnit 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder følgende krav:

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

a) Der skal gives sammenfattende oplysninger om donation, udtagning og testning af humane væv og celler, der anvendes som udgangsmaterialer, jf. direktiv 2004/23/EF. Anvendelse af celler eller væv, som ikke er sunde (f.eks. cancervæv), som udgangsmaterialer skal begrundes.

b) Hvis allogene cellepopulationer pooles, skal poolingstrategierne og foranstaltningerne til sikring af sporbarheden beskrives.

c) Den potentielle variabilitet, der indføres via de humane eller animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assays, fastsættelse af specifikationer og stabilitet.

d) For xenogene cellebaserede lægemidler skal der gives oplysninger om dyrenes herkomst (f.eks. geografisk oprindelse, dyrehold, alder), specifikke acceptkriterier, forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene, undersøgelse af dyr for infektiøse agenser, vertikalt overførte mikroorganismer og vira og dokumentation for dyrefaciliteternes egnethed.

e) For cellebaserede lægemidler, som stammer fra genetisk modificerede dyr, skal de særlige egenskaber ved cellerne, der vedrører den genetiske modificering, beskrives. En detaljeret beskrivelse af udviklingsmetoder og karakterisering af de transgene dyr skal forelægges.

f) For genetisk modificering af celler gælder de tekniske krav i afsnit 3.2.

g) Testprogrammet for eventuelle andre stoffer (matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, udstyr, biomaterialer, biomolekyler eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de udgør en integreret del af, skal beskrives og begrundes.

▼M9

h) For matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer og udstyr, der falder ind under definitionen af medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr, skal der gives de i afsnit 3.4 krævede oplysninger til evaluering af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi.

3.3.2.2. Fremstillingsproces

a) Fremstillingsprocessen skal valideres for at sikre batchernes ensartethed og ensartethed i fremstillingsprocessen, cellernes funktionelle integritet under fremstilling og transport og indtil deres anvendelse eller administration og korrekt differentieringsniveau.

b) Hvis celler dyrkes direkte inden i eller på en matrice, et matrice-støttemateriale (scaffold) eller udstyr, skal der gives oplysninger om valideringen af celledyrkningsprocessen med hensyn til cellevækst, funktion og kombinationens integritet.

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

a) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede mikrobielle agenser og cellulære kontaminanter), levedygtighed, styrke, karyologi, tumorigenicitet og egnethed for den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.

b) Der skal gives kvalitative og om muligt kvantitative oplysninger om produkt- og procesbetingede urenheder samt om alle materialer, der kan danne nedbrydningsprodukter under produktionen. Det skal begrundes, i hvilket omfang urenheder bestemmes.

c) Hvis visse frigivelsestest ikke kan udføres på det virksomme stof eller på det færdige lægemiddel, men kun på mellemprodukter og/eller som test i forbindelse med fremstillingen, skal dette begrundes.

d) Hvis biologisk aktive molekyler (f.eks. vækstfaktorer og cytokiner) er til stede som bestanddele af det cellebaserede lægemiddel, skal deres indvirkning og interaktion med andre bestanddele af det virksomme stof karakteriseres.

e) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler. Om nødvendigt skal ikke-kliniske undersøgelser supplere den fysisk-kemiske karakterisering.

3.3.2.4. Hjælpestoffer

For et eller flere hjælpestoffer, der anvendes i celle- eller vævsbaserede lægemidler (f.eks. transportmediebestanddele), gælder de krav til nye hjælpestoffer, som er fastsat i del I i dette bilag, medmindre der findes data om interaktioner mellem cellerne eller vævene og hjælpestofferne.

3.3.2.5. Udviklingsstudier

Beskrivelsen af udviklingsprogrammet skal omfatte valg af materialer og processer. Navnlig skal cellepopulationens integritet i den færdige formulering diskuteres.

3.3.2.6. Referencematerialer

En referencenorm, som er relevant og specifik for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel, skal dokumenteres og karakteriseres.

▼M9

3.4. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr**

3.4.1. *Lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007*

Der skal gives en beskrivelse af lægemidlets fysiske kendetegn og egenskaber og en beskrivelse af metoden til fremstilling af lægemidlet.

Interaktion og kompatibilitet mellem gener, celler og/eller væv og de strukturelle bestanddele skal beskrives.

3.4.2. *Kombineret lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007*

For celle- eller vævsdelen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi gælder de særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, jf. afsnit 3.3, og er der tale om genetisk modificerede celler, gælder de særlige krav til lægemidler til genterapi, jf. afsnit 3.2.

Det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kan udgøre en integreret del af det virksomme stof. Hvis det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kombineres med cellerne på tidspunktet for fremstilling, anvendelse eller administration af de færdige lægemidler, skal det anses for en integreret del af det færdige lægemiddel.

Der skal gives de oplysninger om det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr (som udgør en integreret del af det virksomme stor eller af det færdige lægemiddel), som er relevante for evalueringen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi. Sådanne oplysninger skal omfatte:

a) Oplysninger om valg og den påtænkte funktion af det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr og påvisning af, at udstyret er kompatibelt med andre af lægemidlets bestanddele.

b) Bevis for, at den medicinske udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag I til Rådets direktiv 93/42/EØF ([1]), eller at den aktive implantable udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag 1 til Rådets direktiv 90/385/EØF ([2]).

c) hvis relevant, bevis for, at det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr opfylder kravene vedrørende BSE/TSE i Kommissionens direktiv 2003/32/EF ([3]).

d) Hvor sådanne foreligger, resultaterne af enhver vurdering af den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable medicinske udstyrsdel, der er foretaget af et bemyndiget organ i henhold til direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF.

Det bemyndigede organ, der har foretaget den i litra d) omhandlede vurdering, skal på anmodning af den kompetente myndighed, der vurderer ansøgningen, stille alle de oplysninger til rådighed, der vedrører resultaterne af vurderingen i overensstemmelse med direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF. Dette kan omfatte oplysninger og dokumenter, der er indeholdt i den pågældende ansøgning om overensstemmelsesvurdering, hvis det er nødvendigt for evalueringen af det kombinerede lægemidler til avanceret terapi som helhed.

([1]) EFT L 169 af 12.7.1993, s. 1.
([2]) EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17.
([3]) EUT L 105 af 26.4.2003, s. 18.

▼M9

4. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 4

4.1. **Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi**

Kravene i del I, modul 4, i dette bilag vedrørende farmakologiske og toksikologiske undersøgelser af lægemidler er ikke altid hensigtsmæssige på grund af de unikke og forskellige strukturelle og biologiske egenskaber ved lægemidler til avanceret terapi. De tekniske krav i afsnit 4.1, 4.2 og 4.3 nedenfor forklarer, hvordan kravene i del I i dette bilag finder anvendelse på lægemidler til avanceret terapi. Hvis relevant og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til avanceret terapi, er der fastsat supplerende krav.

Den logiske begrundelse for den ikke-kliniske udvikling og de kriterier, der ligger til grund for udvælgelse af de relevante arter og modeller (in vitro og in vivo), diskuteres og begrundes i de ikke-kliniske oversigter. Den eller de udvalgte dyremodeller kan omfatte immunkompromitterede, knockout-, humaniserede eller transgene dyr. Anvendelsen af homologe modeller (f.eks. museceller analyseret i mus) eller modeller, der efterligner sygdomme, skal tages i betragtning, navnlig i forbindelse med immunogenicitets- og immunotoksicitetsundersøgelser.

Ud over kravene i del I skal der gives oplysninger om sikkerhed, egnethed og biokompatibilitet i forbindelse med alle strukturelle komponenter (f.eks. matricer, matrice-støttematerialer (scaffolds) og udstyr) og eventuelle andre stoffer (f.eks. cellulære produkter, biomolekyler, biomaterialer og kemiske stoffer), som findes i det færdige lægemiddel. Der skal tages hensyn til deres fysiske, mekaniske, kemiske og biologiske egenskaber.

4.2. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi**

For at kunne fastsætte omfanget og typen af de ikke-kliniske undersøgelser, der er nødvendige til bestemmelse af et passende niveau for de ikke-kliniske sikkerhedsdata, skal der tages hensyn til designet og typen af lægemidlet til genterapi.

4.2.1. *Farmakologi*

a) Der skal forelægges in vitro- og in vivo-undersøgelser af virkninger i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse (dvs. farmakodynamiske »proof of concept«-undersøgelser) under anvendelse af modeller og relevante dyrearter med henblik på at vise, at nukleinsyresekvensen når det tiltænkte mål (målorgan eller -celler) og har den påtænkte funktion (ekspressionsniveau og funktionel aktivitet). Varigheden af nukleinsyresekvensfunktionen og det foreslåede doseringsregime i de kliniske undersøgelser skal oplyses.

b) Målselektivitet: Hvis lægemidlet til genterapi har til formål at have en selektiv eller målbegrænset funktionalitet, skal der forelægges undersøgelser, der bekræfter specificitet og varighed af funktionalitet og aktivitet i målceller- og væv.

4.2.2. *Farmakokinetik*

a) Biodistributionsundersøgelser skal omfatte undersøgelser af persistens, clearance og mobilisering. Biodistributionsundersøgelser skal desuden omfatte risikoen for kønscelleoverførsel.

b) Der skal sammen med miljørisikovurderingen forelægges undersøgelser af ekskretion og risiko for overførsel til tredjemand, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

▼M9

4.2.3. *Toksikologi*

a) Toksiciteten af det færdige lægemiddel til genterapi skal vurderes. Afhængigt af lægemiddeltypen skal der endvidere tages hensyn til den individuelle test af virksomme stoffer og hjælpestoffer, og in vivo-effekten af produkter, som er relateret til den eksprimerede nukleinsyresekvens, og som ikke er tiltænkt en fysiologisk funktion, skal evalueres.

b) Undersøgelser af toksicitet ved enkeltdosis kan kombineres med farmakologiske og farmakokinetiske sikkerhedsundersøgelser, f.eks. for at undersøge persistens.

c) Undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosis skal forelægges ved multipel dosering hos mennesker. Administrationsmåde og -skema skal nøje afspejle den planlagte kliniske dosering. I de tilfælde, hvor enkeltdosis kan resultere i, at nukleinsyresekvensens funktionalitet hos mennesker forlænges, bør det overvejes at gennemføre undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosis. Undersøgelserne kan være af længere varighed end standardundersøgelser for toksicitet afhængigt af persistensen af lægemidlet til genterapi og de forventede potentielle risici. Varigheden skal begrundes.

d) Genotoksicitet skal undersøges. Dog skal standardundersøgelser for genotoksicitet kun gennemføres, hvis de er nødvendige for at teste en specifik urenhed eller en bestanddel i leveringssystemet.

e) Karcinogenicitet skal undersøges. Standardmæssige livstidsundersøgelser af karcinogenicitet hos gnavere er ikke nødvendige. Afhængigt af lægemiddeltype skal de tumorfremkaldende egenskaber dog evalueres i relevante in vivo-/in vitro-modeller.

f) Reproduktions- og udviklingstoksicitet: Der skal gennemføres undersøgelser af virkningen på forplantningsevnen og den generelle forplantningsfunktion. Der skal forelægges embryoføtale og perinatale toksicitetsundersøgelser og undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

g) *Supplerende toksicitetsundersøgelser*

— Integrationsundersøgelser: Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for alle lægemidler til genterapi, medmindre der foreligger en videnskabelig begrundelse for manglende undersøgelser, f.eks. fordi nukleinsyresekvenserne ikke trænger ind i cellekernen. Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for lægemidler til genterapi, der ikke forventes at være i stand til integration, hvis biodistributionsdata viser en risiko for kønscelleoverførsel.

— Immunogenicitet og immunotoksicitet: Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

4.3. **Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv**

4.3.1. *Farmakologi*

a) De primære farmakologiske undersøgelser skal være tilstrækkelige til at påvise proof of concept. De cellebaserede lægemidlers interaktion med det omgivende væv skal undersøges.

b) Den mængde af lægemidlet, der kræves for at opnå den ønskede virkning/den effektive dosis, og — afhængigt af lægemiddeltype — doseringshyppigheden skal bestemmes.

▼M9

c) Der skal tages hensyn til sekundære farmakologiske undersøgelser ved evalueringen af potentielle fysiologiske virkninger, som ikke er relaterede til den ønskede terapeutiske virkning ved lægemidlet til somatisk celleterapi, ved lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv eller ved andre stoffer, da der ud over de(n) berørte protein(er) også kan udskilles biologisk aktive molekyler, eller de(n) berørte protein(er) kan indvirke på uønskede steder.

4.3.2. *Farmakokinetik*

a) Konventionelle farmakokinetiske undersøgelser med henblik på at undersøge absorption, distribution, metabolisme og ekskretion er ikke nødvendige. Parametre som f.eks. levedygtighed, levetid, fordeling, vækst, differentiering og migration skal dog undersøges, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

b) For lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, der producerer systemisk aktive biomolekyler, skal disse molekylers distribution, varighed og ekspressionsniveau undersøges.

4.3.3. *Toksikologi*

a) Det færdige lægemiddels toksicitet skal vurderes. Der skal tages hensyn til individuelle afprøvninger af de(t) virksomme stof(fer), hjælpestoffer, andre stoffer og eventuelle procesrelaterede urenheder.

b) Observationstiden kan være længere end ved standardundersøgelser for toksicitet, og lægemidlets forventede levetid skal tages i betragtning sammen med dets farmakodynamiske og farmakokinetiske profil. Varigheden skal begrundes.

c) Bortset fra undersøgelser af lægemidlets tumorfremkaldende egenskaber er konventionelle carcinogenicitets- og genotoksicitetsundersøgelser ikke nødvendige.

d) Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

e) Hvis der er tale om cellebaserede lægemidler, der indeholder dyreceller, skal de dermed forbundne specifikke sikkerhedsproblemer, f.eks. overførsel af xenogene patogener til mennesker, løses.

5. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 5

5.1. **Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi**

5.1.1. De særlige krav i dette afsnit af del IV supplerer kravene i modul 5 i del I i dette bilag.

5.1.2. Hvis den kliniske anvendelse af lægemidler til avanceret terapi kræver specifik ledsagende terapi og involverer kirurgiske indgreb, skal den terapeutiske procedure som helhed undersøges og beskrives. Der skal gives oplysninger om standardisering og optimering af disse procedurer i forbindelse med den kliniske udvikling.

Hvis medicinsk udstyr, der bruges i forbindelse med kirurgiske procedurer til anvendelse, implantering eller administration af lægemidler til avanceret terapi, kan indvirke på virkningen eller sikkerheden ved lægemidlet til avanceret terapi, skal der gives oplysninger om dette udstyr.

Hvis anvendelsen, implanteringen, administrationen eller de opfølgende aktiviteter kræver specifik ekspertise, skal denne defineres. Om nødvendigt skal sundhedsprofessionelles uddannelsesplan vedrørende anvendelses-, implanterings- eller administrationsprocedurer for disse lægemidler forelægges.

▼M9

5.1.3. Som følge af karakteren af lægemidlerne til avanceret terapi kan fremstillingsprocessen for disse ændre sig i forbindelse med den kliniske udvikling, og supplerende undersøgelser til påvisning af sammenligneligheden kan derfor være nødvendige.

5.1.4. I forbindelse med den kliniske udvikling skal den risiko, der er forbundet med potentielle infektiøse agenser eller anvendelse af materiale fra dyr, og de foranstaltninger, der er truffet for at reducere risikoen, gennemgås.

5.1.5. Valg af dosis og tidsskema for anvendelse skal fastsættes ved hjælp af dosisbestemmende undersøgelser.

5.1.6. Virkningen af de foreslåede indikationer skal understøttes af relevante resultater fra kliniske undersøgelser med klinisk relevante endepunkter for den tilsigtede anvendelse. Under visse kliniske omstændigheder kan bevis for langtidsvirkningen være nødvendig. Der skal forelægges en strategi for evaluering af langtidsvirkningen.

5.1.7 Risikostyringsplanen skal omfatte en strategi for langsigtet opfølgning af sikkerhed og virkning.

5.1.8. For kombinerede lægemidler til avanceret terapi skal undersøgelserne af sikkerhed og virkning udformes for og gennemføres med det kombinerede lægemiddel som helhed.

5.2. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi**

5.2.1. *Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker*

Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte følgende aspekter:

a) undersøgelser, der skal belyse problemet med ekskretion af lægemidler til genterapi

b) biodistributionsundersøgelser

c) farmakokinetiske undersøgelser af lægemidlet og genekspressionsdelene (f.eks. eksprimerede proteiner eller genomiske signaturer).

5.2.2. *Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker*

Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte ekspression og funktion af nukleinsyresekvensen efter administration af lægemidlet til genterapi.

5.2.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

a) replikationskompetente vektorers opståen

b) nye stammers opståen

c) reassortering af eksisterende genomsekvenser

d) neoplastisk proliferation som følge af insertionel mutagenicitet.

5.3. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler til somatisk celleterapi**

5.3.1. *Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmåden er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler*

For lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmåden er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler, skal den farmakokinetiske profil (navnlig distribution, varighed og ekspressionsniveau) for disse molekyler undersøges, hvis det er muligt.

▼M9

5.3.2. *Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi*

Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi skal undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.

5.3.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

a) distribution og engraftment efter administration

b) ektopisk engraftment

c) onkogenisk transformation og celle-/vævslinjens pålidelighed.

5.4. **Særlige krav i forbindelse med lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv**

5.4.1. *Farmakokinetiske undersøgelser*

Hvis konventionelle farmakokinetiske undersøgelser ikke er relevante for lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, skal biodistribution, persistens og nedbrydning af bestanddele af lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.

5.4.2. *Farmakodynamiske undersøgelser*

Farmakodynamiske undersøgelser skal udformes og skræddersyes til de særlige egenskaber ved lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Der skal forelægge bevis for »proof of concept« og for, at lægemidlets kinetik kan tilvejebringe den påtænkte regenerering, reparation eller erstatning. Der skal tages hensyn til passende farmakodynamiske markører, der har forbindelse til den eller de påtænkte funktioner og til strukturen.

5.4.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Afsnit 5.3.3. finder anvendelse.

▼B

BILAG II

DEL A

Ophævede direktiver med deres successive ændringer (jf. artikel 128)

Rådets direktiv 65/65/EØF (EFT 22 af 9.2.1965, s. 369/65)

Rådets direktiv 66/454/EØF (EFT 144 af 5.8.1966, s. 2658/66)

Rådets direktiv 75/319/EØF (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13)

Rådets direktiv 83/570/EØF (EFT L 332 af 28.11.1983, s. 1)

Rådets direktiv 87/21/EØF (EFT L 15 af 17.1.1987, s. 36)

Rådets direktiv 89/341/EØF (EFT L 142 af 25.5.1989, s. 11)

Rådets direktiv 92/27/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 8)

Rådets direktiv 93/39/EØF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 22)

Rådets direktiv 75/318/EØF (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 1)

Rådets direktiv 83/570/EØF

Rådets direktiv 87/19/EØF (EFT L 15 af 17.1.1987, s. 31)

Rådets direktiv 89/341/EØF

Kommissionens direktiv 91/507/EØF (EFT L 270 af 26.9.1991, s. 32)

Rådets direktiv 93/39/EØF

Kommissionens direktiv 1999/82/EF (EFT L 243 af 15.9.1999, s. 7)

Kommissionens direktiv 1999/83/EF (EFT L 243 af 15.9.1999, s. 9)

Rådets direktiv 75/319/EØF

Rådets direktiv 78/420/EØF (EFT L 123 af 11.5.1978, s. 26)

Rådets direktiv 83/570/EØF

Rådets direktiv 89/341/EØF

Rådets direktiv 92/27/EØF

Rådets direktiv 93/39/EØF

Kommissionens direktiv 2000/38/EF (EFT L 139 af 10.6.2000, s. 28)

Rådets direktiv 89/342/EØF (EFT L 142 af 25.5.1989, s. 14)

Rådets direktiv 89/343/EØF (EFT L 142 af 25.5.1989, s. 16)

Rådets direktiv 89/381/EØF (EFT L 181 af 28.6.1989, s. 44)

Rådets direktiv 92/25/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 1)

Rådets direktiv 92/26/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 5)

Rådets direktiv 92/27/EØF

Rådets direktiv 92/28/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 13)

Rådets direktiv 92/73/EØF (EFT L 297 af 13.10.1992, s. 8)

▼B

DEL B

Liste over gennemførselsfrister til national lovgivning (jf. artikel 128)

Direktiv	Gennemførelsesfrist
Direktiv 65/65/EØF	31. december 1966
Direktiv 66/454/EØF	—
Direktiv 75/318/EØF	21. november 1976
Direktiv 75/319/EØF	21. november 1976
Direktiv 78/420/EØF	—
Direktiv 83/570/EØF	31. oktober 1985
Direktiv 87/19/EØF	1. juli 1987
Direktiv 87/21/EØF	1. juli 1987 1. januar 1992 ([1])
Direktiv 89/341/EØF	1. januar 1992
Direktiv 89/342/EØF	1. januar 1992
Direktiv 89/343/EØF	1. januar 1992
Direktiv 89/381/EØF	1. januar 1992
Direktiv 91/507/EØF	1. januar 1992 ([2]) 1. januar 1995 ([3])
Direktiv 92/25/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/26/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/27/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/28/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/73/EØF	31. december 1993
Direktiv 93/39/EØF	1. januar 1994 ([4]) 1. Januar 1998 ([5])
Direktiv 1999/82/EF	1. januar 2000
Direktiv 1999/83/EF	1. marts 2000
Direktiv 2000/38/EF	5. december 2001

([1]) Gennemførelsesfristen gælder for Grækenland, Spanien og Portugal.
([2]) Undtaget afdeling A, nr. 3.3. i bilagets del 2.
([3]) Gennemførelsesfristen gælder for afdeling A, nr. 3.3. i bilagets del 2.
([4]) Undtaget hvad angår artikel 1, nr. 6.
([5]) Gennemførelsesfristen gælder for artikel 1, nr. 7.

▼B

BILAG III

SAMMENLIGNINGSTABEL

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 1, nr. 1 til 3	art. 1, nr. 1 til 3										
art. 1, nr. 4			bilag	art. 1, stk. 1 og 2							
art. 1, nr. 5											art. 1
art. 1, nr. 6 til 9					art. 1, stk. 1 og 2						
art. 1, nr. 10						art. 1, stk. 1					
art. 1, nr. 11 til 16			art. 29b, 1. afs.								
art. 1, nr. 17 til 18							art. 1, stk. 2				
art. 1, nr. 19								art. 1, stk. 2, 2. sætning			
art. 1, nr. 20 til 26									art. 1, stk. 2		
art. 1, nr. 27			art. 8, 1. afs.								
art. 1, nr. 28			art. 10, stk. 1								

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 2	art. 2, stk. 1										
art. 3, nr. 1 og 2	art. 1, nr. 4 og 5 art. 2, stk. 3, 1. led										
art. 3, nr. 3 og 4	art. 2, stk. 3, 2. og 3. led										
art. 3, nr. 5					art. 1, stk. 1						
art. 3, nr. 6						art. 1, stk. 2					
art. 4, stk. 1					art. 1, stk. 3						
art. 4, stk. 2						art. 1, stk. 3					
art. 4, stk. 3	art. 3, 2. afs.										
art. 4, stk. 4	art. 6										
art. 5	art. 2, stk. 4										
art. 6, stk. 1	art. 3, 1. afs.										
art. 6, stk. 2					art. 2, 1. sætning						

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 7					art. 2, 2. sætning						
art. 8, stk. 1, og 2	art. 4, 1. og 2. afs.										
art. 8, stk. 3, a) til e)	art. 4, 3. afs., nr. 1 til 5	art. 1, 1. afs.									
art. 8, stk. 3, f) til i)	art. 4, 3. afs., nr. 6 til 8.1										
art. 8, stk. 3, j) til l)	art. 4, 3. afs., nr. 9 til 11										
art. 9					art. 3						
art. 10, stk. 1	art. 4, 3. afs., nr. 8.2										
art. 10, stk. 2		art. 1, 2. afs.									
art. 11, nr. 1 til 5.3	art. 4a, nr. 1 til 5.3										
art. 11, nr. 5.4	art. 4a, nr. 5.4			art. 3							

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 11, nr. 5.5 til 6.4	art. 4a, nr. 5.5 til 6.4										
art. 11, nr. 6.5	art. 4a, nr. 6.6										
art. 11, nr. 7	art. 4a, nr. 6.5										
art. 11, nr. 8 og 9					art. 4						
art. 12, stk. 1			art. 1								
art. 12, stk. 2 og 3			art. 2								
art. 13											art. 6, stk. 1 og 2
art. 14, stk. 1 og 2											art. 7, stk. 1 og 4
art. 14, stk. 3											art. 4, 2. afs.
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7a										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 21	art. 4b										
art. 22	art. 10, stk. 2										
art. 23	art. 9a										
art. 24	art. 10, stk. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28, stk. 1			art. 9, stk. 3								
art. 28, stk. 2			art. 9, stk. 1								
art. 28, stk. 3			art. 9, stk. 2								
art. 28, stk. 4			art. 9, stk. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14, stk. 1								
art. 34			art. 14, stk. 2 til 4								
art. 35			art. 15								

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 36			art. 15a								
art. 37			art. 15b								
art. 38			art. 15c								
art. 39			art. 14, stk. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20, stk. 1								
art. 44			art. 20, stk. 2								
art. 45			art. 20, stk. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19a								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51, stk. 1 og 2			art. 22, stk. 1								
art. 51, stk. 3			art. 22, stk. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 54									art. 2, stk. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4, stk. 1		
art. 57									art. 5, stk. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7, stk. 1 og 2		
art. 60									art. 5, stk. 1, og art. 9		
art. 61									art. 10, stk. 1 til 4		
art. 62									art. 2, stk. 2, og art. 7, stk. 3		
art. 63, stk. 1									art. 4, stk. 2		
art. 63, stk. 2									art. 8		
art. 63, stk. 3									art. 10, stk. 5		

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 64									art. 11, stk. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6, stk. 1						
art. 68											art. 2, stk. 2
art. 69											art. 7, stk. 2 og 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5, stk. 1			
art. 74								art. 5, stk. 2			
art. 75								art. 6, stk. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4, stk. 1				
art. 79							art. 5				

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
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, stk. 3 og 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3, stk. 1 til 6	
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, stk. 1 til 4										art. 12, stk. 1 og 2	

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 97, stk. 5										art. 12, stk. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6, stk. 3
art. 101			art. 29e								
art. 102			art. 29a								
art. 103			art. 29c								
art. 104			art. 29d								
art. 105			art. 29f								
art. 106, stk. 1			art. 29g								
art. 106, stk. 2			art. 29b, 2. afs.								
art. 107			art. 29h								
art. 108			art. 29i								
art. 109						art. 3, nr. 1, 2 og 3					
art. 110						art. 3, nr. 4					

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 111, stk. 1			art. 26, 1. og 2. afs.								
art. 111, stk. 2				art. 4, stk. 1							
art. 111, stk. 3			art. 26, 3. afs.								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4, stk. 2		art. 4, stk. 2					
art. 114, stk. 1				art. 4, stk. 3							
art. 114, stk. 2						art. 4, stk. 3					
art. 115						art. 4, stk. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4, 1. afs.
art. 120		art. 2a, 1. afs.									
art. 121		art. 2b	art. 37a								

▼B

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, stk. 2		art. 11, stk. 2	art. 12, stk. 3	
art. 126, 1. afs.	art. 21										
art. 126, 2. afs.			art. 32								
art. 127			art. 28a								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilag I		Bilag									
Bilag II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilag III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—