Den här texten är endast avsedd som ett dokumentationshjälpmedel och har ingen rättslig verkan. EU-institutionerna tar inget ansvar för innehållet. De autentiska versionerna av motsvarande rättsakter, inklusive ingresserna, publiceras i Europeiska unionens officiella tidning och finns i EUR-Lex. De officiella texterna är direkt tillgängliga via länkarna i det här dokumentet

►**B** **EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EG**

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

(EGT L 311, 28.11.2001, s. 67)

Ändrad genom:

		Officiella tidningen		
		nr	sida	datum
►**M1**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003	L 33	30	8.2.2003
►**M2**	Kommissionens direktiv 2003/63/EG av den 25 juni 2003	L 159	46	27.6.2003
►**M3**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/24/EG av den 31 mars 2004	L 136	85	30.4.2004
►**M4**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004	L 136	34	30.4.2004
►**M5**	Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006	L 378	1	27.12.2006
►**M6**	Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007	L 324	121	10.12.2007
►**M7**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/29/EG av den 11 mars 2008	L 81	51	20.3.2008
►**M8**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/53/EG av den 18 juni 2009	L 168	33	30.6.2009
►**M9**	Kommissionens direktiv 2009/120/EG av den 14 september 2009	L 242	3	15.9.2009
►**M10**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010	L 348	74	31.12.2010
►**M11**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2011/62/EU av den 8 juni 2011	L 174	74	1.7.2011
►**M12**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2012/26/EU av den 25 oktober 2012	L 299	1	27.10.2012
►**M13**	Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/5 av den 11 december 2018	L 4	24	7.1.2019

Rättad genom:

►**C1** Rättelse, EUT L 87, 31.3.2009, s. 174 (1394/2007)
►**C2** Rättelse, EUT L 276, 21.10.2011, s. 63 (2010/84/EU)
►**C3** Rättelse, EUT L 69, 13.3.2013, s. 25 (2010/84/EU)
►**C4** Rättelse, EUT L 238, 9.8.2014, s. 31 (2011/62/EU)
►**C5** Rättelse, EUT L 240, 13.8.2014, s. 39 (2010/84/EU)

▼B

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EG

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

AVDELNING I

DEFINITIONER

Artikel 1

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

▼M4

_____

2. *läkemedel:*

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

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

▼B

3. *substans:*

varje ämne oavsett ursprung, såsom

— humant, t.ex.

blod och blodprodukter från människa,

— animaliskt, t.ex.

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

— vegetabiliskt, t.ex.

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

— kemiskt, t.ex.

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

▼M11

3a. *aktiv substans:*

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

3b. *hjälpämne:*

beståndsdel i ett läkemedel som inte är den aktiva substansen eller förpackningsmaterialet.

▼B

4. *immunologiska läkemedel:*

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

a) Vacciner, toxiner eller sera omfattar i synnerhet

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

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

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

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

▼M6

4a. *läkemedel för avancerad terapi:*

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

▼M4

5. *homeopatikum:*

varje läkemedel som framställts av substanser, s.k. stamberedningar, enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna. Ett homeopatikum kan innehålla flera beståndsdelar.

▼B

6. *radiofarmakon (radioaktivt läkemedel):*

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

7. *radionuklidgenerator:*

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

8. ►M4 *kit* ◄*:*

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

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

▼B

9. *radionuklidprekursor:*

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

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

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

▼M10

11. *biverkning:*

skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel

▼B

12. *allvarlig biverkning:*

Biverkning som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, eller utgörs av en medfödd anomali eller defekt.

13. *oförutsedd biverkning:*

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

▼M10

_____

15. *säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts:*

studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.

▼B

16. *missbruk av läkemedel:*

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

17. *partihandel med läkemedel:*

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

▼M11

17a. *förmedling av läkemedel:*

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

▼B

18. *allmännyttig skyldighet:*

den skyldighet som åläggs partihandlare att säkerställa att ett tillfredsställande urval läkemedel kontinuerligt hålls tillgängligt för att motsvara behoven inom ett avgränsat geografiskt område samt att inom mycket kort tid kunna utföra de begärda leveranserna inom hela detta område.

▼M4

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

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

▼B

19. *recept:*

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

▼M4

20. *läkemedlets namn:*

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

▼B

21. *gängse benämning:*

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

22. *läkemedlets styrka:*

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

23. *läkemedelsbehållare:*

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

24. *yttre förpackning:*

den förpackning som läkemedelsbehållaren placerats i.

25. *märkning:*

informationen på läkemedelsbehållaren eller på den yttre förpackningen.

▼B

26. *bipacksedel:*

det informationsblad för användaren som åtföljer läkemedlet.

▼M13

26a. *ändring eller ändring av villkoren i ett godkännande för försäljning:*

En ändring av innehållet i de uppgifter och handlingar som avses i

a) artiklarna 8.3 och 9–11 i detta direktiv och bilaga I till detta, artikel 6.2 i förordning (EG) nr 726/2004 och i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007, och

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

▼M4

27. *myndighet:*

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

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

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

— varje risk för oönskade miljöeffekter.

28a. *risk/nyttaförhållande:*

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

▼M10

28b. *riskhanteringssystem:*

en rad säkerhetsövervakningsåtgärder och ingripanden som utformats för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, och de omfattar också en bedömning av åtgärdernas och ingripandenas effektivitet.

28c. *riskhanteringsplan:*

en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

28d. *system för säkerhetsövervakning:*

system som används av innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i risk/nyttaförhållandet.

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

▼**M10**

28e. *master file för systemet för säkerhetsövervakning:*

detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.

▼**M3**

29. *traditionellt växtbaserat läkemedel:*

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

30. *växtbaserat läkemedel:*

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

31. *växtbaserade material:*

alla i huvudsak hela, sönderdelade eller sönderskurna växter, växtdelar, alger, svampar eller lavar i obearbetad och vanligen torkad form, men ibland också färska. Termen omfattar även vissa exudat som inte har genomgått någon särskild behandling. Växtbaserade material definieras genom den växtdel som används och det botaniska namnet anges enligt det binomiala systemet (släkte, art, varietet och auktorsbeteckning).

32. *växtbaserade beredningar:*

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

▼**M11**

33. *förfalskat läkemedel:*

läkemedel som betecknas oriktigt med avseende på

a) dess identitet, inbegripet dess förpackning och märkning, dess namn eller dess sammansättning avseende någon av dess beståndsdelar, inbegripet hjälpämnen, och dessa beståndsdelars styrka,

b) dess ursprung, inbegripet dess tillverkare, dess tillverkningsland, dess ursprungsland, dess innehavare av tillstånd för försäljning, eller

c) dess historia, inbegripet register och handlingar angående de använda distributionskanalerna.

Denna definition omfattar inte oavsiktliga tillverkningsfel och påverkar inte kränkningar av immaterialrättigheter.

▼B

AVDELNING II

TILLÄMPNINGSOMRÅDE

▼M4

Artikel 2

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

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

▼M11

3. Utan hinder av punkt 1 i denna artikel och artikel 3.4 ska avdelning IV i detta direktiv tillämpas på tillverkning av läkemedel som endast är avsedda för export och på mellanprodukter, aktiva substanser och hjälpämnen.

4. Punkt 1 ska inte påverka tillämpningen av artiklarna 52b och 85a.

▼B

Artikel 3

Detta direktiv skall inte gälla

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

▼M4

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

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

▼B

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

5. radionuklider i form av slutna strålningskällor,

▼M4

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

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

▼M6

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

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

▼B

Artikel 4

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

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

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

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

▼M6

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

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

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

▼M4

Artikel 5

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

2. Medlemsstaterna får ge tillfälligt tillstånd till distribution av ett icke godkänt läkemedel med anledning av misstänkt eller konstaterad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller radioaktiv strålning som skulle kunna orsaka skada.

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

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

▼B

AVDELNING III

FÖRSÄLJNING

KAPITEL 1

Godkännande för försäljning

Artikel 6

▼M5

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

▼M4

När ett läkemedel har beviljats ett ursprungligt godkännande för försäljning i enlighet med första stycket skall eventuella ytterligare styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar och förpackningsformer, liksom varje ändring och utvidgning, också godkännas i enlighet med första

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

▼M4

stycket eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning. Alla dessa godkännanden för försäljning skall anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning, särskilt när det gäller tillämpningen av artikel 10.1.

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

▼B

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

Artikel 7

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

Artikel 8

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

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

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

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

▼M4

b) Läkemedlets namn.

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

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

▼B

d) Beskrivning av tillverkningsmetoden.

e) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

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

▼M4

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

h) Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren.

▼M11

ha) En skriftlig bekräftelse av att tillverkaren av läkemedlet genomfört granskningar och därmed har kontrollerat att tillverkaren av den aktiva substansen följer principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed i enlighet med artikel 46 f. Den skriftliga bekräftelsen ska innehålla en hänvisning till datum för granskningen och en försäkran om att resultatet av granskningen bekräftar att tillverkningen följer principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed.

▼M4

i) Resultat av

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

— prekliniska studier (toxikologiska och farmakologiska),

— kliniska prövningar.

▼M10

ia) En sammanfattning av sökandens system för säkerhetsövervakning där följande ska ingå:

— Bevis för att sökanden till sitt förfogande har en kvalificerad person som ska ansvara för säkerhetsövervakningen.

— Namnet på de medlemsstater där den kvalificerade personen uppehåller sig och är verksam.

— Kontaktuppgifter för den kvalificerade personen.

— En undertecknad försäkran från sökanden om att sökanden har de resurser som krävs för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX.

— En hänvisning till den plats där master file för systemet för säkerhetsövervakning förvaras.

iaa) Den riskhanteringsplan som beskriver riskhanteringssystemet som sökanden kommer att inrätta för läkemedlet i fråga, samt en sammanfattning.

▼M4

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

j) En sammanfattning, i överensstämmelse med artikel 11, av produktens egenskaper, en modell av den yttre förpackningen med de uppgifter som anges i artikel 54, en modell av läkemedelsbehållaren med de uppgifter som anges i artikel 55 och en bipacksedel, i överensstämmelse med artikel 59.

▼B

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

▼M10

l) Kopior av följande:

— Godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i ett tredjeland, en sammanfattning av säkerhetsuppgifterna inklusive de uppgifter som ingår i den periodiska säkerhetsrapporten, när dessa är tillgängliga, och rapporterna om misstänkta biverkningar, samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande enligt detta direktiv.

— Den produktresumé som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 11 eller som den behöriga myndigheten i medlemsstaten godkänt i enlighet med artikel 21 och den bipacksedel som föreslagits i enlighet med artikel 59 eller som godkänts av de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i enlighet med artikel 61.

— Uppgifter om alla beslut att avslå en begäran om godkännande som fattats inom unionen eller i ett tredjeland, samt skälen till dessa beslut.

▼M4

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

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

Det riskhanteringssystem som avses i första stycket led iaa ska stå i proportion till de identifierade riskerna och de potentiella riskerna med läkemedlet och till behovet av säkerhetsdata efter det att produkten godkänts.

Den information som avses i första stycket ska uppdateras när det kan anses som lämpligt.

▼B

Artikel 9

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

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

— Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.

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

▼M4

Artikel 10

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

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

Första stycket skall även tillämpas om referensläkemedlet inte har godkänts i den medlemsstat där ansökan om det generiska läkemedlet lämnas in. I så fall skall sökanden i sin ansökan ange namnet på den medlemsstat där referensläkemedlet är eller har varit godkänt. På begäran av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan har lämnats in skall den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten inom en månad översända en bekräftelse på att referensläkemedlet är eller har varit godkänt tillsammans med en uppgift om referensläkemedlets fullständiga sammansättning och om nödvändigt annan relevant dokumentation.

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

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

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

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

▼M4

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

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

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

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

Artikel 10a

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

Artikel 10b

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

▼**M4**

Artikel 10c

När ett godkännande för försäljning har beviljats, får innehavaren av godkännandet samtycka till att den farmaceutiska, prekliniska och kliniska dokumentation som tillhandahållits om läkemedlet används vid granskningen av senare ansökningar som avser andra läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och med samma läkemedelsform.

Artikel 11

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

1. Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.

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

3. Läkemedelsform.

4. Kliniska uppgifter:

   4.1 Terapeutiska indikationer.

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

   4.3 Kontraindikationer.

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

   4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.

   4.6 Användning under graviditet och amning.

   4.7 Effekter på förmågan att köra fordon och använda maskiner.

   4.8 Oönskade effekter.

   4.9 Överdosering (symtom, akuta åtgärder, antidoter).

▼M4

5. Farmakologiska egenskaper:

5.1 Farmakodynamiska egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata.

6. Farmaceutiska uppgifter:

6.1 Förteckning över hjälpämnen.

6.2 Betydelsefulla inkompatibiliteter.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Läkemedelsbehållarens art och innehåll.

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

7. Innehavaren av godkännandet för försäljning.

8. Nummer på godkännande för försäljning.

9. Datum för det första godkännandet eller förnyat godkännande.

10. Datum för revidering av texten.

11. För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.

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

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

▼M10

För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska produktresumén innehålla följande uppgift: ”Detta läkemedel omfattas av kompletterande övervakning”. Detta tillkännagivande ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

▼M10

Till alla läkemedel ska en standardtext bifogas där hälso- och sjukvårdspersonal uttryckligen ombedes rapportera misstänkta biverkningar enligt det nationella frivilliga rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1. Det ska vara möjligt att rapportera på olika sätt, inbegripet på elektroniskt väg, i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket.

▼M4

Artikel 12

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

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

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

▼B

KAPITEL II

Särskilda bestämmelser avseende homeopatika

▼M4

Artikel 13

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

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

▼B

Artikel 14

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

— De skall administreras oralt eller appliceras utvärtes.

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

▼B

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

▼M7

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

▼B

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

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

▼M4

_____

▼B

Artikel 15

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

— Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen, eller stamberedningarna, tillsammans med ett omnämnande av de olika administrationsvägar, beredningsformer och spädningsgrader som skall registreras.

▼M4

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

▼B

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

— Tillverkningstillstånd för det berörda medlet.

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

▼M4

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

▼B

— Uppgifter om medlets stabilitet.

▼B

Artikel 16

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

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

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

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

▼M3

KAPITEL 2a

Särskilda bestämmelser avseende traditionella växtbaserade läkemedel

Artikel 16a

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M3

Artikel 16b

1. Sökanden och registreringsinnehavaren skall vara etablerade i gemenskapen.

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

Artikel 16c

1. Ansökan skall omfatta följande:

a) Uppgifter och dokumentation

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

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

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

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

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

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

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

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

2. En motsvarande produkt enligt vad som avses i punkt 1 c skall kännetecknas av att den oavsett vilka farmaceutiska hjälpämnen som använts har samma aktiva beståndsdelar, samma eller liknande syfte, motsvarande styrka och dosering och samma eller liknande administrationssätt som det läkemedel ansökan gäller.

▼M3

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

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

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

Artikel 16d

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

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

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

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

Artikel 16e

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

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

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

c) Produkten kan vara skadlig vid normal användning.

d) Uppgifterna om den traditionella användningen är otillräckliga, särskilt om läkemedlets farmakologiska verkningar eller effekt inte förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

▼M3

e) Den farmaceutiska kvaliteten har inte styrkts på ett tillfredsställande sätt.

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

Artikel 16f

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

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

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

Artikel 16g

▼M10

1. Artiklarna 3.1 och 3.2, 4.4, 6.1, 12, 17.1, 19, 20, 23, 24, 25, 40–52, 70–85, 101–108b, 111.1 och 111.3, 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, 126 andra stycket och 127 i detta direktiv samt kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk ([1]) ska tillämpas analogt på registrering som traditionellt använt läkemedel vilken beviljas enligt detta kapitel.

▼M3

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

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

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

▼M3

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

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

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

Artikel 16h

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

a) När det gäller förenklat registreringsförfarande, att

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

— utföra de uppgifter som följer av artikel 16d,

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

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

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

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

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

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

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

▼**M3**

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

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

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

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

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

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

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

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

Monografierna över växtbaserade läkemedel skall offentliggöras.

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

▼M3

Artikel 16i

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

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

▼B

KAPITEL 3

Förfarande för godkännande för försäljning

▼M4

Artikel 17

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

Ansökningar om godkännande för försäljning av samma läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämnas in i enlighet med ►M10 artiklarna 28 ◄-39.

2. Om en medlemsstat finner att en ansökan om godkännande för försäljning av samma läkemedel redan granskas i en annan medlemsstat, skall den vägra att pröva ansökan och underrätta sökanden om att ►M10 artiklarna 28 ◄-39 är tillämpliga.

Artikel 18

En medlemsstat som enligt artikel 8.3 1 underrättas om att en annan medlemsstat har godkänt ett läkemedel för vilket en ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in i den förstnämnda medlemsstaten skall avslå ansökan om denna inte har lämnats in i enlighet med ►M10 artiklarna 28 ◄-39.

▼B

Artikel 19

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

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

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

▼B

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

Artikel 20

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att

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

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

Artikel 21

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

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

▼M10

3. De nationella behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 21a, 22 och 22a, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor för varje läkemedel som de har godkänt.

4. De nationella behöriga myndigheterna ska utarbeta en utredningsrapport och ge kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de farmaceutiska undersökningarna och prekliniska studierna, de kliniska prövningarna, riskhanteringssystemet och systemet för säkerhetsövervakning av det aktuella läkemedlet. Utredningsrapporten ska uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

▼**M10**

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

Den offentliga utredningsrapporten ska innehålla en sammanfattning som ska vara avfattad så att den är lättförståelig för allmänheten. Denna sammanfattning ska bland annat innehålla ett avsnitt om villkoren för användningen av läkemedlet.

Artikel 21a

Utöver de bestämmelser som fastställts i artikel 19 kan ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas med minst ett av följande villkor:

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

b) Det ska göras säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts.

c) Strängare krav på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i avdelning IX ska uppfyllas.

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

e) Det finns ett system för säkerhetsövervakning som är adekvat.

f) Effektstudier ska genomföras efter det att läkemedlet godkänts i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av dess effekt har identifierats och endast kan skingras efter det att läkemedlet har marknadsförts. Ett sådant krav på att genomföra dessa studier ska grunda sig på delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 22b med beaktande av de vetenskapliga riktlinjerna som omnämns i artikel 108a.

Godkännandet för försäljning ska vid behov innehålla tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda.

Artikel 22

I undantagsfall och efter samråd med sökanden får godkännandet för försäljning beviljas med förbehåll för vissa villkor, särskilt i fråga om läkemedlets säkerhet, rapportering till nationella behöriga myndigheter av alla eventuella tillbud i samband med användningen och åtgärder som ska vidtas.

▼**M10**

Godkännandet för försäljning får endast beviljas på objektiva och verifierbara grunder, om sökanden kan visa att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning, och det ska grundas på något av de skäl som anges i bilaga I.

Frågan om godkännandet för försäljning ska fortsätta att gälla ska sammanhänga med den årliga omprövningen av dessa villkor.

Artikel 22a

1. Sedan ett godkännande för försäljning har beviljats får den nationella behöriga myndigheten kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning:

a) gör en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts, om det finns farhågor rörande risker med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska den nationella behöriga myndigheten, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att göra en gemensam säkerhetsstudie efter det att läkemedlen godkänts,

b) gör en effektstudie efter det att läkemedlet godkänts, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utredningar av ett läkemedels effektivitet kan bli föremål för betydande ändringar. Kravet att utföra effektstudien efter det att läkemedlet godkänts ska grunda sig på de delegerade akter som antagits med stöd av artikel 22b, samtidigt som hänsyn tas till de vetenskapliga riktlinjer som avses i artikel 108a.

Ett sådant krav ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla syftet med och tidsfristen för att genomföra och lämna in studien.

2. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet inom en tidsfrist som myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

3. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning ändras så att kravet ingår som ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, och riskhanteringssystemet ska uppdateras i enlighet med detta.

Artikel 22b

1. I syfte att fastställa de situationer i vilka det enligt artiklarna 21a och 22a i detta direktiv kan krävas effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats får kommissionen, genom delegerade akter i enlighet med artikel 121a, och med förbehåll för de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c, anta åtgärder som kompletterar bestämmelserna i artiklarna 21a och 22a.

2. När kommissionen antar sådana delegerade akter ska den agera i enlighet med bestämmelserna i detta direktiv.

Artikel 22c

1. Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska i sitt riskhanteringssystem införa de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a.

▼**M10**

2. Medlemsstaterna ska meddela myndigheten vilka godkännanden för försäljning som de har beviljat med förbehåll för de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a.

Artikel 23

1. Efter det att ett godkännande för försäljning har beviljats ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som föreskrivs i artikel 8.3 d och h, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och göra de ändringar som kan krävas för att läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar ska godkännas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska snarast möjligt till den nationella behöriga myndigheten lämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 8.3, 10, 10a, 10b och 11 eller artikel 32.5 eller i bilaga I.

Särskilt ska innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt underrätta den nationella behöriga myndigheten om förbud eller begränsningar som införts av de behöriga myndigheterna i något land där läkemedlet saluförs och om annan ny information som kan påverka bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet i fråga. Informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning där denna användning inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att produktinformationen är vetenskapligt uppdaterad, inbegripet de slutsatser av bedömningen och de rekommendationer som offentliggjorts i den ►**C5** europeiska webbportal för läkemedel ◄ som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

4. För att fortlöpande kunna bedöma risk/nyttaförhållandet, får den nationella behöriga myndigheten när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att risk/nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fullt ut och utan dröjsmål besvara en sådan begäran.

Den nationella behöriga myndigheten får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska översända kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits.

▼**M4**

Artikel 23a

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

▼M12

Om försäljningen av läkemedlet upphör i en medlemsstat, oavsett om det är tillfälligt eller permanent, ska innehavaren av godkännandet för försäljning meddela den behöriga myndigheten i den medlemsstaten. Ett sådant meddelande ska, utom i undantagsfall, göras minst två månader innan saluföringen av läkemedlet upphör. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska meddela de behöriga myndigheterna skälen för åtgärden i enlighet med artikel 123.2.

▼M4

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

▼M8

Artikel 23b

▼M13

1. Ändringar ska delas in i olika kategorier beroende på risken för folkhälsan och den potentiella inverkan på det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Dessa kategorier ska sträcka sig från ändringar av villkoren i godkännandet för försäljning som har störst potentiell inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt av läkemedlet, till ändringar som har mycket liten eller ingen inverkan på dessa.

2. Förfarandena för handläggning av ansökningar om ändring ska stå i proportion till de risker och den inverkan som de inbegriper. Det ska sträcka sig från förfaranden som endast tillåter ett genomförande efter ett godkännande grundat på en fullständig vetenskaplig bedömning, till förfaranden som tillåter ett omedelbart genomförande och efterföljande anmälan från innehavaren av godkännandet för försäljning till den behöriga myndigheten.

2a. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 121a för att komplettera detta direktiv genom att

a) ange de kategorier i vilka ändringar ska delas in, och

b) fastställa förfaranden för handläggning av ansökningar om ändringar av villkoren i godkännanden för försäljning.

3. Vid antagandet av de delegerade akter som avses i denna artikel ska kommissionen anstränga sig för att göra det möjligt att lämna in en enda ansökan för en eller flera identiska ändringar av villkoren i olika godkännanden för försäljning.

4. En medlemsstat får fortsätta att tillämpa nationella bestämmelser om ändringar som gäller vid ikraftträdandet av kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 ([1]) i fråga om ändringar av godkännanden för försäljning som beviljats före den 1 januari 1998 för läkemedel som godkänts endast i den medlemsstaten. Om ett läkemedel som omfattas av nationella bestämmelser i enlighet med denna artikel vid en senare tidpunkt beviljas ett godkännande för försäljning i en annan medlemsstat ska förordning (EG) nr 1234/2008 gälla för det läkemedlet från detta datum.

([1]) Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel (EUT L 334, 12.12.2008, s. 7).

▼M8

5. Om en medlemsstat beslutar att fortsätta tillämpa nationella bestämmelser i enlighet med punkt 4 ska den meddela kommissionen detta. Om inget sådant meddelande har lämnats senast den 20 januari 2011 ska ►M13 förordning (EG) nr 1234/2008 ◄ gälla.

▼M4

Artikel 24

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

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

▼M10

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska för detta ändamål till den nationella behöriga myndigheten lämna en konsoliderad version av dokumentationen vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, inklusive en utvärdering av uppgifterna i rapporter om misstänkta biverkningar och periodiska säkerhetsrapporter som lämnats i enlighet med avdelning IX, och information om alla ändringar som införts efter det att godkännandet för försäljning beviljats, minst nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla enligt punkt 1.

3. Ett förnyat godkännande för försäljning ska gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den nationella behöriga myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen, inbegripet exponering av ett otillräckligt antal patienter för det berörda läkemedlet, beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2.

▼M4

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

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

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

▼B

Artikel 25

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

▼M4

Artikel 26

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

a) nytta/riskförhållandet inte anses vara gynnsamt, eller

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

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

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

Artikel 27

▼M10

1. En samordningsgrupp ska inrättas för följande ändamål:

a) För att granska alla frågor som rör ett godkännande för försäljning av ett läkemedel i två eller flera medlemsstater, i enlighet med de förfaranden som anges i kapitel 4.

b) För att granska frågor som rör säkerhetsövervakning av läkemedel som godkänts av medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 107c, 107e, 107g, 107k och 107q.

c) För att granska frågor som rör ändringar av godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna, i enlighet med artikel 35.1.

Myndigheten ska tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat.

För fullgörandet av säkerhetsövervakningen, däribland godkännande av riskhanteringssystem och övervakning av deras effektivitet, ska samordningsgruppen utgå från de vetenskapliga bedömningarna och rekommendationerna från den kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som avses i artikel 56.1 aa i förordning (EG) nr 726/2004.

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

Samordningsgruppens ledamöter och experterna ska vid fullgörandet av sina uppgifter utnyttja de vetenskapliga och regulatoriska resurser som finns att tillgå inom nationella behöriga myndigheter. Varje behörig nationell myndighet ska kontrollera utvärderingens vetenskapliga kvalitet och underlätta ledamöternas och experternas arbete.

Artikel 63 i förordning (EG) nr 726/2004 är tillämplig på samordningsgruppen när det gäller insyn och ledamöternas oberoende.

▼M4

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

▼M10

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

5. Samordningsgruppens ledamöter ska se till att gruppens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de nationella behöriga myndigheterna, däribland de rådgivande organ som berörs av godkännandena för försäljning.

6. Om inte annat följer av detta direktiv ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen göra sitt yttersta för att uppnå enighet angående de åtgärder som ska vidtas. Om en sådan enighet inte kan uppnås ska den ståndpunkt gälla som omfattas av en majoritet av de medlemsstater som företräds samordningsgruppen.

7. Av samordningsgruppens ledamöter ska det krävas att de, även sedan deras uppdrag har upphört, inte yppar någonting som omfattas av tystnadsplikt.

KAPITEL 4

Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande

▼M4

Artikel 28

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

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

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

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

▼M4

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

5. Varje medlemsstat där en ansökan har lämnats in i enlighet med punkt 1 skall inom 30 dagar efter det att enighet har konstaterats fatta ett beslut i enlighet med det godkända utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln.

Artikel 29

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

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

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

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

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

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

▼M4

Artikel 30

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

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

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

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

Artikel 31

1. ►M10 Medlemsstaterna, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska i särskilda fall, då unionens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 innan ett beslut fattas om en ansökan om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande för försäljning eller om varje annan ändring av ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig. ◄

▼M10

När hänskjutandet är motiverat av utvärderingen av uppgifter från säkerhetsövervakningen av ett godkänt läkemedel ska ärendet hänskjutas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning och artikel 107j.2 får tillämpas. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska utfärda en rekommendation i enlighet med det förfarande som anges i artikel 32. Den slutliga rekommendationen ska sändas till kommittén för humanläkemedel eller till samordningsgruppen, så som det bedöms vara lämpligt, och det förfarande som anges i artikel 107k ska tillämpas.

▼M12

När ett av de kriterier som förtecknas i artikel 107i.1 är uppfyllt ska dock det förfarande som anges i artiklarna 107i–107k tillämpas.

▼M4

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

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

▼M12

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

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

Om det förfarande som inleds enligt denna artikel omfattar en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och som tillhör denna grupp eller klass också omfattas av förfarandet.

3. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 får en medlemsstat, när som helst under förfarandets gång, när skyndsamma åtgärder krävs till skydd för folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av läkemedlet i fråga på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Medlemsstaten ska senast påföljande vardag underrätta kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om skälen för sina åtgärder.

4. Om det förfarande som inletts enligt denna artikel, i enlighet med punkt 2, omfattar läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, får kommissionen, när som helst under förfarandets gång, när skyndsamma åtgärder krävs till skydd för folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandena för försäljning och förbjuda användningen av läkemedlen i fråga till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Kommissionen ska senast påföljande vardag underrätta myndigheten och medlemsstaterna om skälen för sina åtgärder.

▼M4

Artikel 32

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

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

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

2. Kommittén skall utse en av sina ledamöter som rapportör vid behandlingen av en fråga. Kommittén får även utse enskilda experter för rådgivning i särskilda frågor. När kommittén utser experter skall den definiera deras uppdrag och ange inom vilken tid uppdragen skall vara avslutade.

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

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

▼M4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d) Förslagen till märkning och bipacksedel.

▼B

Artikel 33

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

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

▼B

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

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

▼M4

Artikel 34

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

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

Denna anpassning skall omfatta följande:

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

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

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

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

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

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

▼M12

Om det förfarande som inletts enligt artikel 31 omfattar läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 enligt artikel 31.2 tredje stycket i detta direktiv, ska kommissionen vid behov anta beslut om att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning eller avslå ansökan om förnyelse av de berörda godkännandena för försäljning.

▼B

Artikel 35

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

Artikel 37

►M12 Artikel 35 ska analogt gälla ◄ läkemedel som före den 1 januari 1995 godkänts av medlemsstaterna efter yttrande från kommittén enligt artikel 4 i direktiv 87/22/EEG.

Artikel 38

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

▼M4

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

Artikel 39

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

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

▼B

AVDELNING IV

TILLVERKNING - IMPORT

Artikel 40

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

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

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

▼B

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

▼M11

4. Medlemsstaterna ska föra in uppgifterna om det tillstånd som avses i punkt 1 i denna artikel i den unionsdatabas som avses i artikel 111.6.

▼B

Artikel 41

För tillstånd till tillverkning krävs minst följande:

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

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

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

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

Artikel 42

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

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

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

Artikel 43

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

Artikel 44

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

▼B

Artikel 45

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

Artikel 46

Den som beviljats tillstånd till tillverkning skall minst vara skyldig att

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

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

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

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

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

▼M11

f) rätta sig efter principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel och endast använda aktiva substanser som tillverkats i enlighet med god tillverkningssed för aktiva substanser och distribuerats i enlighet med god distributionssed för aktiva substanser. I detta syfte ska innehavaren av tillverkningstillståndet kontrollera att tillverkaren och distributörerna av de aktiva substanserna följer god tillverkningssed och god distributionssed genom att genomföra granskningar av tillverknings- och distributionsställen för tillverkare och distributörer av aktiva substanser. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska kontrollera denna efterlevnad, antingen själv eller, utan att det påverkar ansvaret enligt detta direktiv, genom en part som agerar på hans vägnar enligt ett avtal.

Innehavaren av tillverkningstillståndet ska se till att hjälpämnena är lämpliga för användning i läkemedel genom att fastställa vad som är passande god tillverkningssed. Detta ska fastställas på grundval av en formaliserad riskbedömning i enlighet med de gällande riktlinjer som avses i artikel 47 femte stycket. Vid denna riskbedömning ska såväl krav enligt andra passande kvalitetssystem som hjälpämnenas ursprung och avsedda användning samt tidigare fall av kvalitetsdefekter beaktas. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska säkerställa att den på detta sätt fastställda passande goda tillverkningsseden tillämpas. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska dokumentera de åtgärder som vidtas enligt detta stycke,

▼M11

g) omedelbart underrätta den behöriga myndigheten och innehavaren av godkännandet för försäljning om den får uppgifter om att läkemedel som omfattas av dennes tillverkningstillstånd är, eller misstänks vara, förfalskade, oberoende av om dessa läkemedel distribuerades inom den lagliga försörjningskedjan eller på olagligt sätt, inbegripet olaglig försäljning genom informationssamhällets tjänster,

h) kontrollera att de tillverkare, importörer eller distributörer från vilka han erhåller de aktiva substanserna är anmälda hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade,

i) kontrollera de aktiva substansernas och hjälpämnenas äkthet och kvalitet.

▼M4

Artikel 46a

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

▼M7

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

▼M11

Artikel 46b

1. Medlemsstaterna ska vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att tillverkning, import och distribution på deras territorium av aktiva substanser, inklusive aktiva substanser som är avsedda för export, har skett i enlighet med god tillverkningssed och god distributionssed för aktiva substanser.

2. Aktiva substanser får endast importeras om följande villkor är uppfyllda:

a) De aktiva substanserna har tillverkats i enlighet med de standarder för god tillverkningssed som är minst likvärdiga med de standarder som fastställts av unionen i enlighet med artikel 47 tredje stycket.

b) De aktiva substanserna åtföljs av en skriftlig bekräftelse från den behöriga myndigheten i det exporterande tredjelandet av vilken det framgår att

i) de standarder för god tillverkningssed som tillämpas på den anläggning där den exporterade aktiva substansen tillverkas är minst likvärdiga med dem som fastställts av unionen i enlighet med artikel 47 tredje stycket,

ii) den berörda tillverkningsanläggningen är föremål för regelbundna, stränga kontroller med full insyn och för effektiva åtgärder för att säkra att god tillverkningssed efterlevs, inbegripet återkommande och oanmälda inspektioner, för att säkerställa ett skydd för folkhälsan som är minst likvärdigt med det i unionen, och

▼M11

iii) om det framkommer att det föreligger bristande efterlevnad, information om detta förmedlas till unionen av det exporterande tredjelandet utan dröjsmål.

Denna skriftliga bekräftelse ska inte påverka de skyldigheter som fastställs i artiklarna 8 och 46 f.

3. Kravet i punkt 2 b i denna artikel ska inte gälla om det exporterande landet är upptaget i den förteckning som avses i artikel 111b.

4. En medlemsstat får, i undantagsfall, och när det är nödvändigt för att säkerställa tillgång på läkemedel, när en anläggning som tillverkar en aktiv substans för export har inspekterats av en medlemsstat och konstaterats följa de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställts i enlighet med artikel 47 tredje stycket, göra undantag från det krav som föreskrivs i punkt 2 b i denna artikel för en period som inte överskrider giltigheten för intyget om god tillverkningssed. Medlemsstater som utnyttjar möjligheten till ett sådant undantag ska underrätta kommissionen om detta.

▼B

Artikel 47

▼M7

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

▼B

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

▼M11

Kommissionen ska genom delegerade akter i enlighet med artikel 121a och på de villkor som fastställs i artikel 121b och 121c anta principer och riktlinjer för god tillverkningssed för aktiva substanser enligt artiklarna 46 f första stycket och 46b.

De principer för god distributionssed för aktiva substanser som avses i artikel 46 f första stycket ska antas av kommissionen i form av riktlinjer.

Kommissionen ska anta riktlinjer för den formaliserade riskbedömningen för säkerställande av passande god tillverkningssed för hjälpämnen som avses i artikel 46 f andra stycket.

Artikel 47a

1. De säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o får inte avlägsnas eller övertäckas, vare sig helt eller delvis, om inte följande villkor är uppfyllda:

a) Innehavaren av tillverkningstillståndet kontrollerar läkemedlets äkthet och att det inte manipulerats innan dessa säkerhetsdetaljer helt eller delvis avlägsnas eller täcks över.

▼M11

b) Innehavaren av tillverkningstillståndet uppfyller kraven i artikel 54 o genom att byta ut dessa säkerhetsdetaljer mot säkerhetsdetaljer som är likvärdiga när det gäller möjligheten att kontrollera läkemedlets äkthet och identitet samt att ge bevis för manipulering av läkemedlet. Detta utbyte ska ske utan att öppna själva läkemedelsbehållaren, enligt definitionen i artikel 1.23.

Säkerhetsdetaljerna ska anses som likvärdiga om de

i) uppfyller de krav som föreskrivs i de delegerade akter som antas enligt artikel 54a.2, och

ii) är lika effektiva för att göra det möjligt att kontrollera läkemedels äkthet och identitet samt för att ge bevis för manipulering av läkemedel.

c) Utbytet av säkerhetsdetaljerna genomförs i enlighet med tillämplig god tillverkningssed för läkemedel.

d) Utbytet av säkerhetsdetaljerna är föremål för den behöriga myndighetens tillsyn.

2. Innehavare av tillverkningstillstånd, inbegripet de som utför den verksamhet som avses i punkt 1 i denna artikel, ska betraktas som tillverkare och därför vara skadeståndsansvariga i de fall och på de villkor som fastställs i direktiv 85/374/EEG.

▼B

Artikel 48

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

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

Artikel 49

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

2. Personen med särskild kompetens skall inneha diplom, certifikat eller annat bevis på formella kvalifikationer som uppnåtts efter genomgången högskoleutbildning eller annan utbildning som i den berörda medlemsstaten betraktas såsom likvärdig. Utbildningen skall omfatta åtminstone fyra års teoretiska och praktiska studier inom en av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi samt biologi.

Om utbildningen följs av en period med teoretisk och praktisk utbildning under minst ett år och innefattar en period av minst sex månader på ett apotek som är öppet för allmänheten och bekräftats genom en examen på högskolenivå, kan minimilängden av universitetskursen reduceras till 31/2 år.

▼B

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

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

— Tillämpad fysik

— Allmän och oorganisk kemi

— Organisk kemi

— Analytisk kemi

— Farmaceutisk kemi, inklusive analys av läkemedel

— Allmän och tillämpad biokemi (medicinsk)

— Fysiologi

— Mikrobiologi

— Farmakologi

— Farmaceutisk teknologi

— Toxikologi

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

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

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

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

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

▼B

Artikel 50

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

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

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

Artikel 51

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

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

▼M4

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

▼M11

Den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 ska när det gäller läkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden i unionen, se till att säkerhetsdetaljerna enligt artikel 54 o har fästs på förpackningen.

▼B

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

▼B

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

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

Artikel 52

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

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

▼M11

Artikel 52a

1. I unionen etablerade importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser ska anmäla sin verksamhet till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade.

2. Anmälningsblanketten ska minst innehålla uppgifter om

i) namn eller företagsnamn samt permanent adress,

ii) de aktiva substanser som ska importeras, tillverkas eller distribueras,

iii) de lokaler och den tekniska utrustning som används i verksamheten.

3. De personer som avses i punkt 1 ska lämna in sin anmälningsblankett till den behöriga myndigheten minst 60 dagar innan de avser att inleda verksamheten.

4. Den behöriga myndigheten får, på grundval av en riskbedömning, besluta att genomföra en inspektion. Om den behöriga myndigheten meddelar sökanden inom 60 dagar efter det att den mottagit anmälningsblanketten att en inspektion kommer att genomföras får verksamheten inte inledas innan den behöriga myndigheten har meddelat sökanden att verksamheten får inledas. Om den behöriga myndigheten inom 60 dagar efter det att den mottagit anmälningsblanketten inte har meddelat sökanden att en inspektion kommer att genomföras får sökanden inleda verksamheten.

▼M11

5. De personer som avses i punkt 1 ska årligen rapportera de förändringar som ägt rum i fråga om de uppgifter som lämnats på anmälningsblanketten till den behöriga myndigheten. Varje förändring som kan påverka kvaliteten på, eller säkerheten när det gäller, de aktiva substanser som tillverkas, importeras eller distribueras ska omedelbart rapporteras.

6. De personer som avses i punkt 1 som inledde sin verksamhet före den 2 januari 2013 ska lämna in anmälningsblanketten till den behöriga myndigheten senast den 2 mars 2013.

7. Medlemsstaterna ska föra in de uppgifter som lämnas i enlighet med punkt 2 i denna artikel i den unionsdatabas som avses i artikel 111.6.

8. Denna artikel ska inte påverka tillämpningen av artikel 111.

Artikel 52b

1. Utan hinder av artikel 2.1 och utan att det påverkar avdelning VII ska medlemsstaterna vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra läkemedel som förs in i unionen, men som inte är avsedda att släppas ut på unionens marknad, från att omsättas om det finns tillräckliga skäl att misstänka att dessa läkemedel är förfalskade.

2. För att fastställa vilka de nödvändiga åtgärder som avses i punkt 1 i denna artikel är, får kommissionen, genom delegerade akter i enlighet med artikel 121a och på de villkor som fastställs i artiklarna 121b och 121c, anta åtgärder för att komplettera punkt 1 i denna artikel, avseende de kriterier som ska beaktas och de kontroller som ska genomföras vid bedömning av om läkemedel som förs in i unionen, men som inte är avsedda att släppas ut på marknaden, kan vara förfalskade.

▼B

Artikel 53

Bestämmelserna i denna avdelning skall därutöver tillämpas på homeopatika.

AVDELNING V

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Artikel 54

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

▼M4

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

▼B

b) En deklaration av de aktiva beståndsdelarna med angivande av såväl art som mängd per dosenhet eller, beroende på läkemedelsformen, per volym- eller viktenhet, med användning av de gängse benämningarna.

c) Läkemedelsform och mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller antal doser av läkemedlet.

d) En förteckning över sådana hjälpämnen som har känd verkan och som har tagits med i de ►M4 detaljerade anvisningar ◄ som offentliggörs enligt artikel 65. Om produkten skall injiceras eller är avsedd för utvärtes bruk eller som ögonpreparat skall alla hjälpämnen anges.

▼M4

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

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

▼B

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

h) Utgångsdatum i klartext (månad/år).

i) Särskilda förvaringsanvisningar, om så erfordras.

▼M4

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

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

▼B

l) Numret på godkännandet för försäljning.

m) Tillverkarens nummer på tillverkningssatsen.

▼M4

n) För receptfria läkemedel, bruksanvisning för läkemedlet.

▼M11

o) För andra läkemedel än de radioaktiva läkemedel som avses i artikel 54a.1, säkerhetsdetaljer som gör det möjligt för partihandlare och personer som har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten att

— kontrollera läkemedlets äkthet, och

— identifiera enskilda förpackningar

samt som ett medel för att kontrollera om den yttre förpackningen har manipulerats.

▼M11

Artikel 54a

1. Receptbelagda läkemedel ska vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o, om de inte har förtecknats i enlighet med förfarandet enligt punkt 2 b i denna artikel.

▼C4

Läkemedel som inte är receptbelagda får inte vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o, om de inte undantagsvis har förtecknats i enlighet med förfarandet enligt punkt 2 b i denna artikel, efter en bedömning att de löper risk att förfalskas.

▼M11

2. Kommissionen ska, genom delegerade akter i enlighet med artikel 121a och på de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c, anta åtgärder för att komplettera artikel 54 o i syfte att fastställa närmare bestämmelser för de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o.

I dessa delegerade akter ska följande föreskrivas:

a) Egenskaper och tekniska specifikationer för den unika identitetsbeteckningen hos de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o som gör det möjligt att kontrollera läkemedlets äkthet och identifiera enskilda förpackningar. När säkerhetsdetaljerna fastställs ska vederbörlig hänsyn tas till deras kostnadseffektivitet.

►C4 b) Förteckningar över de läkemedel eller kategorier av läkemedel som, om det rör sig om receptbelagda läkemedel inte får vara märkta med säkerhetsdetaljerna, och om det rör sig om icke-receptbelagda läkemedel ska vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o. ◄ Dessa förteckningar ska upprättas med tanke på risken för, och risken som följer av, förfalskning i fråga om läkemedel eller kategorier av läkemedel. I detta avseende ska minst följande kriterier tillämpas:

i) Läkemedlets pris och försäljningsvolym.

ii) Antalet och frekvensen av fall av förfalskade läkemedel som rapporterats i unionen och i tredjeländer och utvecklingen av antal och frekvens i dessa fall hittills.

iii) De berörda läkemedlens särskilda egenskaper.

iv) Svårighetsgraden hos de hälsotillstånd som är avsedda att behandlas.

v) Andra eventuella risker för folkhälsan.

c) De förfaranden för anmälningar till kommissionen som föreskrivs i punkt 4 och ett snabbt system för utvärdering och beslut om sådana anmälningar i syfte att tillämpa led b,

d) Villkor för kontrollen av de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o av tillverkare, partihandlare, farmaceuter och personer som har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten samt av de behöriga myndigheterna. Dessa villkor ska möjliggöra kontroll av äktheten hos varje distribuerad förpackning av läkemedel märkt med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o och fastställa omfattningen av denna kontroll. I samband med fastställandet av dessa villkor ska hänsyn tas till särdragen i medlemsstaternas distributionskedjor, och till behovet av att se till att kontrollåtgärdernas inverkan på särskilda aktörer i distributionskedjorna är proportionell.

▼M11

e) Bestämmelser om inrättande, hantering och tillgång till det databassystem där uppgifter om säkerhetsdetaljer som möjliggör kontroll av äktheten hos läkemedel och identifiering av dessa i enlighet med artikel 54 o, ska förvaras. Kostnaderna för databassystemet ska bäras av innehavarna av tillverkningstillstånd för läkemedel märkta med säkerhetsdetaljerna.

3. När kommissionen antar de åtgärder som avses i punkt 2 ska den ta vederbörlig hänsyn till minst följande:

a) Skyddet av personuppgifter i enlighet med unionslagstiftningen.

b) Legitima intressen av att skydda information som är att betrakta som affärshemligheter.

c) Äganderätten av, och sekretess avseende, de uppgifter som uppkommer på grund av användningen av säkerhetsdetaljer.

d) Åtgärdernas kostnadseffektivitet.

4. De behöriga nationella myndigheterna ska underrätta kommissionen om icke-receptbelagda läkemedel som enligt deras bedömning löper risk att förfalskas och får informera kommissionen om läkemedel som enligt deras bedömning inte är i riskzonen enligt de kriterier som föreskrivs i punkt 2 b i denna artikel.

5. Medlemsstaterna får, med avseende på kostnadsersättning eller säkerhetsövervakning av läkemedel, utöka tillämpningsområdet för den unika identitetsbeteckning som avses i artikel 54 o till att omfatta receptbelagda läkemedel eller läkemedel som omfattas av ersättning.

Medlemsstaterna får, med avseende på kostnadsersättning eller säkerhetsövervakning av läkemedel eller farmakoepidemiologi, använda uppgifterna i det databassystem som avses i punkt 2 e i denna artikel.

Medlemsstaterna får, med tanke på patientsäkerheten, utöka tillämpningsområdet för de medel för att förhindra manipulering som avses i artikel 54 o till alla läkemedel.

▼B

Artikel 55

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

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

▼M4

— Läkemedlets namn enligt artikel 54 a.

▼B

— Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning.

— Utgångsdatum.

— Satsnummer.

▼B

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

▼M4

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

▼B

— Administreringssätt.

— Utgångsdatum.

— Satsnummer.

— Mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller per enhet.

Artikel 56

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

▼M4

Artikel 56a

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

▼B

Artikel 57

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

— Läkemedlets pris.

— Villkoren för kostnadsersättning genom det sociala trygghetssystemet.

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

▼M11

— Äkthet och identifiering av läkemedlet i enlighet med artikel 54a.5.

▼M4

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

▼B

Artikel 58

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

▼M4

Artikel 59

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

a) För identifiering av läkemedlet:

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

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

b) Terapeutiska indikationer.

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

i) kontraindikationer,

ii) relevanta försiktighetsåtgärder vid användningen,

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

iv) särskilda varningar.

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

i) dosering,

ii) administreringssätt och vid behov administreringsväg,

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

samt, när så är lämpligt beroende på läkemedlets art,

iv) behandlingstidens längd, om denna bör begränsas,

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

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

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

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

▼M10

e) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om så krävs, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall.

▼M4

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

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

ii) om det är relevant, särskilda förvaringsanvisningar,

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

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

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

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

vii) tillverkarens namn och adress.

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

h) Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.

▼M10

För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska följande text införas: ►C3 ”Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.” ◄ Denna information ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

Alla läkemedel ska åtföljas av en standardiserad text där patienterna uttryckligen ombeds rapportera varje misstänkt biverkning till läkare, farmaceuter, hälso- eller sjukvårdspersonal eller direkt till det frivilliga nationella rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1, och där de olika möjliga rapporteringsvägarna anges (elektronisk rapportering, postadress och/eller andra) i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket.

▼M4

2. Den förteckning som avses i punkt 1 c skall

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

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

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

▼M4

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

▼M10

4. Senast den 1 januari 2013 ska kommissionen lägga fram en utredningsrapport för Europaparlamentet och rådet om rådande brister i produktresumén och bipacksedeln och hur de kan åtgärdas för att bättre tillgodose patienternas och hälso- och sjukvårdspersonalens behov. Kommissionen ska, om det bedöms som lämpligt, på grundval av rapporten och efter det att berörda aktörer har rådfrågats, lägga fram förslag i syfte att öka begripligheten och förbättra layout och innehåll i dessa handlingar.

▼B

Artikel 60

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

Artikel 61

▼M4

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

▼B

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

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

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

Artikel 62

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

▼B

Artikel 63

1. ►M12 De uppgifter som anges i artiklarna 54, 59 och 62 avseende märkning ska anges på ett officiellt språk eller på de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv. ◄

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

▼M4

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

▼M12

2. Bipacksedelns text måste vara klart och lättförståeligt skriven och utformad så att användaren kan handla på rätt sätt, vid behov med hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal. Bipacksedelns text måste vara utformad klart och tydligt på ett officiellt språk eller på de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv.

▼M4

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

▼M12

3. Om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten, eller om det föreligger allvarliga problem med tillgången till läkemedlet, får de behöriga myndigheterna, med förbehåll för åtgärder som de anser vara nödvändiga för att skydda människors hälsa, undanta enskilda läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska innehålla vissa uppgifter. De får också helt eller delvis undanta vissa läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska vara på ett officiellt språk eller på de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv.

▼B

Artikel 64

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

▼M4

Artikel 65

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

a) utformningen av särskilda varningstexter för vissa läkemedelsgrupper,

b) det särskilda informationsbehovet vid icke receptbelagda läkemedel,

c) läsbarheten hos uppgifterna i märkningen och på bipacksedeln,

▼M4

d) metoder för identifiering och äkthetsprövning av läkemedel,

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

f) harmoniserade bestämmelser för tillämpningen av artikel 57.

▼B

Artikel 66

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

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

3. Märkningen av ampullen skall innehålla följande uppgifter:

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

— Satsidentifiering och utgångsdatum.

— Den internationella symbolen för radioaktivitet.

▼M4

— Tillverkarens namn och adress.

▼B

— Mängden radioaktivitet i enlighet med punkt 2.

Artikel 67

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

Artikel 68

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

▼B

Artikel 69

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

▼M4

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

▼B

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

— Administrationssätt och, om så är nödvändigt, administrationsväg.

— Utgångsdatum i klartext (månad, år).

— Beredningsform.

— Försäljningsförpackningens innehåll.

— Eventuella särskilda lagringsföreskrifter.

— Om så är nödvändigt, en särskild varningstext.

— Tillverkarens satsnummer.

— Registreringsnummer.

— Texten ”homeopatikum utan erkända terapeutiska indikationer”.

▼M4

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

▼B

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

— Medlets pris.

— Villkoren för rabattering genom socialförsäkringsorgan.

AVDELNING VI

LÄKEMEDELSKLASSIFICERING

Artikel 70

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

— receptbelagt läkemedel, eller

— receptfritt läkemedel.

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

b) Läkemedel som endast lämnas ut på speciellt läkarrecept.

▼M4

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

▼B

Artikel 71

1. Läkemedel skall vara receptbelagda om de

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

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

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

— normalt föreskrivs av läkare för att administreras parenteralt.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

b) andra förhållanden vid användningen som myndigheten har angivit.

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

Artikel 72

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

Artikel 73

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

▼M4

Artikel 74

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

Artikel 74a

Om en ändrad läkemedelsklassificering har godkänts på grundval av viktiga prekliniska studier eller kliniska prövningar skall den behöriga myndigheten under ett år efter det att den ursprungliga ändringen godkändes inte ta hänsyn till resultaten av dessa undersökningar och prövningar vid handläggningen av en ansökan från en annan sökande eller innehavare av ett godkännande för försäljning om ändrad läkemedelsklassificering av samma ämne.

▼B

Artikel 75

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

AVDELNING VII

▼M11

PARTIHANDEL OCH FÖRMEDLING AV LÄKEMEDEL

▼B

Artikel 76

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

▼M4

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

▼M11

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

4. För läkemedel som har godkänts enligt förordning (EG) nr 726/2004 ska distributören i enlighet med punkt 3 i denna artikel skicka in underrättelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och myndigheten. En avgift ska erläggas till myndigheten för kontroll av att de villkor som fastställs i unionens läkemedelslagstiftning och i godkännandena för försäljning följs.

▼B

Artikel 77

▼M11

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att partihandeln med läkemedel omfattas av ett krav på innehav av ett tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel, av vilket det ska framgå i vilka lokaler inom deras territorium tillståndet är giltigt.

▼B

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

▼B

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

▼M11

4. Medlemsstater ska föra in de uppgifter angående de tillstånd som avses i punkt 1 i denna artikel i den unionsdatabas som avses i artikel 111.6. På begäran av kommissionen eller av en medlemsstat ska medlemsstaterna tillhandahålla alla behövliga upplysningar om de individuella tillstånd som de har beviljat enligt punkt 1 i denna artikel.

5. Den medlemsstat som utfärdat tillståndet för lokaler inom sitt territorium ska ha ansvaret för att de personer som erhållit tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel kontrolleras och att deras lokaler inspekteras.

▼B

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

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

Artikel 78

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

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

Artikel 79

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

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

▼B

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

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

Artikel 80

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

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

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

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

▼M11

ca) De måste kontrollera att de läkemedel som erhållits inte är förfalskade genom att granska säkerhetsdetaljerna på den yttre förpackningen i enlighet med kraven i de delegerade akter som avses i artikel 54a.2.

▼B

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

▼M11

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

— Datum.

— Läkemedlets namn.

— Mängd som mottagits, levererats eller förmedlats.

— Namn och adress på leverantören eller mottagaren, beroende på vad som är tillämpligt.

— Läkemedlets tillverkningssatsnummer, åtminstone för produkter märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o.

▼B

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

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

▼M11

h) Att tillämpa ett kvalitetssystem där ansvar, processer och riskhanteringsåtgärder är fastställda i förhållande till verksamheten.

i) Att omedelbart underrätta den behöriga myndigheten och, i förekommande fall, innehavaren av godkännandet för försäljning om de läkemedel som de tar emot eller erbjuds och som de fastställer, eller misstänker, är förfalskade.

Vid tillämpningen av led b ska innehavare av tillståndet att bedriva partihandel, då läkemedlet kommer från en annan partihandlare, kontrollera att denna partihandlare iakttar principerna och riktlinjerna för god distributionssed. Detta omfattar att kontrollera huruvida partihandlaren innehar tillstånd för partihandel.

Om läkemedlet kommer från tillverkaren eller importören ska de kontrollera att tillverkaren eller importören innehar tillverkningstillstånd.

Om läkemedlet anskaffas genom förmedling ska de som innehar tillståndet för partihandel kontrollera att de förmedlare som deltar uppfyller de krav som föreskrivs i detta direktiv.

▼M4

Artikel 81

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

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

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

▼B

Artikel 82

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

— datum,

▼M4

— läkemedlets namn och läkemedelsform,

▼B

— levererad mängd,

— leverantörens och mottagarens namn och adresser,

▼M11

— läkemedlens tillverkningssatsnummer, åtminstone för produkter märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 54 o.

▼B

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

Artikel 83

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

— narkotiska eller psykotropa substanser inom deras territorier,

— läkemedel med blod som utgångsmaterial,

— immunologiska läkemedel,

— radioaktiva läkemedel.

▼M4

Artikel 84

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

Artikel 85

Denna avdelning skall tillämpas på homeopatika.

▼M12

Artikel 85a

På partihandel av läkemedel som riktar sig till tredjeländer ska artiklarna 76 och 80 första stycket led c inte tillämpas. Vidare ska artikel 80 första stycket leden b och ca inte tillämpas när en produkt tas emot direkt från ett tredjeland, men inte importeras. Partihandlare ska emellertid i detta fall se till att läkemedlen erhålls endast från personer som har tillstånd eller är behöriga att tillhandahålla läkemedel i enlighet med de tillämpliga rättsliga och administrativa bestämmelserna i det berörda tredjelandet. När partihandlare tillhandahåller läkemedel till personer i tredjeländer ska de se till att dessa tillhandahålls endast till personer som har tillstånd eller är behöriga att motta läkemedel för partihandel eller för distribution till allmänheten i enlighet med de tillämpliga rättsliga och administrativa bestämmelserna i det berörda tredjelandet. De krav som föreskrivs i artikel 82 ska tillämpas på distribution av läkemedel till personer i tredjeländer som har tillstånd eller är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten.

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

▼**M11**

Artikel 85b

1. Personer som förmedlar läkemedel ska försäkra sig om att dessa förmedlade läkemedel omfattas av ett godkännande för försäljning som utfärdats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller av de behöriga myndigheterna i en medlemsstat i enlighet med detta direktiv.

Personer som förmedlar läkemedel ska ha en permanent adress och kontaktuppgifter i unionen så att de behöriga myndigheterna korrekt kan fastställa deras identitet och var de finns, samt kontakta dem och utöva tillsyn över deras verksamhet.

Kraven i artikel 80 d–i ska i tillämpliga delar tillämpas på förmedling av läkemedel.

2. Personer får endast förmedla läkemedel om de är anmälda hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de har sin permanenta adress enligt vad som avses i artikel 1. Dessa personer ska minst anmäla namn, företagsnamn och permanent adress för att registreras. De ska utan onödigt dröjsmål underrätta den behöriga myndigheten om eventuella förändringar angående detta.

Personer som förmedlar läkemedel och som inledde sin verksamhet före den 2 januari 2013 ska anmäla sig hos den behöriga myndigheten senast den 2 mars 2013.

Den behöriga myndigheten ska föra in de uppgifter som avses i första stycket i ett register som ska vara tillgängligt för allmänheten.

3. De riktlinjer som avses i artikel 84 ska omfatta särskilda bestämmelser för förmedling.

4. Denna artikel ska inte påverka tillämpningen av artikel 111. Den medlemsstat där personen som förmedlar läkemedel är anmäld ska svara för genomförandet av de inspektioner som avses i artikel 111.

Om en person som förmedlar läkemedel inte uppfyller de krav som fastställs i denna artikel får den behöriga myndigheten besluta att avlägsna denna person från det register som avses i punkt 2. Den behöriga myndigheten ska underrätta personen om detta.

AVDELNING VIIA

DISTANSFÖRSÄLJNING TILL ALLMÄNHETEN

Artikel 85c

1. Medlemsstaterna ska, utan att det påverkar nationell lagstiftning som förbjuder distansförsäljning av receptbelagda läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster, se till att läkemedel erbjuds genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster enligt definitionen i Europaparlamentets och rådets direktiv 98/34/EG av den 22 juni 1998 om ett informationsförfarande beträffande tekniska standarder och föreskrifter och föreskrifter för informationssamhällets tjänster ([1]) på följande villkor:

a) Den fysiska eller juridiska person som tillhandahåller läkemedlen har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten, även på distans, i enlighet med nationell lagstiftning i den medlemsstat där den personen är etablerad.

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

▼**M11**

b) Den person som avses i led a har anmält åtminstone följande uppgifter till den medlemsstat där personerna är etablerade:

i) Namn eller företagsnamn och den permanenta adressen till det verksamhetsställe från vilket dessa läkemedel distribueras.

ii) Startdatumet för verksamheten att erbjuda distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

iii) Adressen till den webbplats som används i detta syfte och alla relevanta uppgifter som krävs för att identifiera denna webbplats.

iv) I förekommande fall, klassificering i enlighet med avdelning VI av de läkemedel som erbjuds genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

Dessa uppgifter ska vid behov uppdateras.

c) Läkemedlen uppfyller den nationella lagstiftningen i destinationsmedlemsstaten i enlighet med artikel 6.1.

d) Utan att det påverkar de krav på information som föreskrivs i Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG av den 8 juni 2000 om vissa rättsliga aspekter på informationssamhällets tjänster, särskilt elektronisk handel, på den inre marknaden (nedan kallat *direktivet om elektronisk handel*) ([1]) ska den webbplats som erbjuder läkemedel minst innehålla följande uppgifter:

i) Kontaktuppgifter till den behöriga myndigheten eller till den myndighet som underrättats enligt led b.

ii) En hyperlänk till den webbplats som avses i punkt 4 för etableringsmedlemsstaten.

iii) Den gemensamma logotyp som avses i punkt 3 ska tydligt visas på varje sida på den webbplats som har samband med erbjudandet av distansförsäljning av läkemedel till allmänheten. Den gemensamma logotypen ska innehålla en hyperlänk till informationen om personen i den förteckning som avses i punkt 4 c.

2. Medlemsstaterna får föreskriva villkor som motiveras med hänsyn till skyddet av folkhälsan för detaljhandeln med läkemedel som säljs på distans till allmänheten via informationssamhällets tjänster inom deras territorier.

3. En gemensam logotyp ska införas som är igenkännbar inom hela unionen, samtidigt som den medlemsstat där de personer som erbjuder distansförsäljning av läkemedel till allmänheten är etablerade ska kunna identifieras. Logotypen ska visas tydligt på webbplatser som erbjuder distansförsäljning av läkemedel till allmänheten i enlighet med punkt 1 d.

För att harmonisera användningen av den gemensamma logotypen ska kommissionen anta genomförandeakter för

a) de tekniska, elektroniska och kryptografiska kraven för kontrollen av den gemensamma logotypens äkthet,

([1]) EGT L 178, 17.7.2000, s. 1.

▼**M11**

b) den gemensamma logotypens utformning.

Dessa genomförandeakter ska, om så behövs, ändras så att hänsyn tas till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 121.2.

4. Varje medlemsstat ska upprätta en webbplats som minst ska innehålla följande:

a) Information om nationell lagstiftning som är tillämplig på erbjudande av distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster, inbegripet information om att det kan finnas skillnader mellan medlemsstaterna när det gäller klassificering av läkemedel och villkoren för leverans.

b) Information om syftet med den gemensamma logotypen.

c) Förteckningen över personer som erbjuder distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster i enlighet med punkt 1 samt deras webbplatsadresser.

d) Bakgrundsinformation om riskerna med läkemedel som levereras olagligt till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

Denna webbplats ska innehålla en hyperlänk till den webbplats som avses i punkt 5.

5. Myndigheten ska upprätta en webbplats som tillhandahåller den information som anges i punkt 4 b och punkt 4 d, information om den unionslagstiftning som är tillämplig på förfalskade läkemedel samt hyperlänkar till de medlemsstaternas webbplatser som avses i punkt 4. På myndighetens webbplats ska det uttryckligen nämnas att medlemsstaternas webbplatser innehåller information om de personer som har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel på distans till allmänheten via informationssamhällets tjänster i den berörda medlemsstaten.

6. Medlemsstaterna ska, utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 2000/31/EG och de krav som föreskrivs i denna avdelning, vidta nödvändiga åtgärder för att se till att andra personer än de som avses i punkt 1 vilka erbjuder distansförsäljning av läkemedel till allmänheten via informationssamhällets tjänster och vilka är verksamma i på deras territorium kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

Artikel 85d

Kommissionen ska, utan att det påverkar medlemsstaternas behörighet, i samarbete med myndigheten och medlemsstaternas myndigheter genomföra eller främja informationskampanjer som riktar sig till allmänheten om riskerna med förfalskade läkemedel. Dessa kampanjer ska öka konsumenternas medvetenhet om riskerna med läkemedel som tillhandahålls olagligt på distans till allmänheten via informationssamhällets tjänster och om den gemensamma logotypens funktion, medlemsstaternas webbplatser och myndighetens webbplats.

▼B

AVDELNING VIII

MARKNADSFÖRING

Artikel 86

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

— läkemedelsreklam som riktas till allmänheten,

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

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

— tillhandahållande av prover,

— användning av åtgärder för att främja förskrivning eller leverans av läkemedel som innebär gåva av, eller erbjudande eller löfte om, varje slag av förmån eller bonus, i pengar eller in natura, såvida inte det verkliga värdet av vad som erbjuds är obetydligt,

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

— sponsring av vetenskapliga kongresser som besöks av personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel och särskilt betalning av deras kostnader för resa och uppehälle i samband med detta.

2. Följande omfattas inte av denna avdelning:

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

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

— Faktamässiga och informativa meddelanden och referensmaterial som till exempel kan gälla förändringar av förpackningar, varningar för ogynnsamma reaktioner som ingår i de allmänna försiktighetsåtgärderna i fråga om läkemedel, produktkataloger och prislistor, förutsatt att de inte innehåller några påståenden om läkemedlen.

▼M4

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

▼B

Artikel 87

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

▼B

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

3. Marknadsföringen av läkemedel

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

— får inte vara missledande.

▼M4

Artikel 88

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

a) är receptbelagda, i enlighet med avdelning VI,

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

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

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

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

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

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

AVDELNING VIIIA

INFORMATION OCH MARKNADSFÖRING

Artikel 88a

Kommissionen skall inom tre år från det att direktiv 2004/726/EG har trätt i kraft, efter samråd med patient- och konsumentorganisationer, läkar- och farmaceutorganisationer, medlemsstaterna och andra berörda parter, inför Europaparlamentet och rådet lägga fram en rapport om dagens informationsmetoder - särskilt via Internet - och om de risker och fördelar för patienterna som är förenade med dessa.

▼M4

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

▼B

Artikel 89

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

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

b) innehålla minst följande uppgifter:

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

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

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

▼M4

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

▼B

Artikel 90

I marknadsföring av läkemedel som riktas till allmänheten får inte något material förekomma som

a) ger ett intryck av att det inte är nödvändigt att söka läkare eller genomgå en kirurgisk operation, i synnerhet om diagnos eller behandlingsförslag erbjuds per korrespondens,

b) låter antyda att läkemedlets effekt är garanterad, inte åtföljs av några biverkningar eller är bättre än, eller likvärdig med, effekten av någon annan behandling eller något annat läkemedel,

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

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

e) uteslutande eller i första hand riktas till barn,

f) hänvisar till någon rekommendation av vetenskapsmän, personer som är verksamma inom hälso- och sjukvården eller personer som, utan att tillhöra någon av dessa kategorier, ändå på grund av sin ryktbarhet skulle kunna främja läkemedelskonsumtionen,

▼B

g) låter antyda att läkemedlet är ett livsmedel, en kosmetisk produkt eller någon annan konsumtionsvara,

h) låter antyda att läkemedlet är säkert eller effektivt på grund av att det är en naturprodukt,

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

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

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

▼M4

_____

▼B

Artikel 91

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

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

— Läkemedlets leveransklassificering.

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

▼M4

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

▼B

Artikel 92

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

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

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

▼B

Artikel 93

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

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

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

Artikel 94

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼M4

Artikel 95

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

▼B

Artikel 96

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

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

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

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

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

g) Inga läkemedelsprover som innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen, i den mening som avses i internationella konventioner som t.ex. Förenta nationernas konventioner av år 1961 och 1971, får levereras.

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

Artikel 97

1. Medlemsstaterna skall se till att lämpliga och effektiva metoder finns för kontroll av marknadsföringen av läkemedel. Dessa metoder, som kan bygga på ett system med förhandsgranskning, skall alltid innefatta rättsregler som gör det möjligt för personer eller organisationer, som enligt den nationella lagstiftningen har ett berättigat intresse av att förbjuda varje slag av marknadsföring som inte överensstämmer med denna avdelning, att inleda rättsliga åtgärder mot sådan marknadsföring eller föra frågan inför en administrativ myndighet som antingen är behörig att själv fatta beslut i ärendet eller som kan inleda ett lämpligt rättsligt förfarande.

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

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

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

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

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

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

▼B

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

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

— dessutom kräva att ett beriktigande skall publiceras.

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

Artikel 98

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

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall

— för de myndigheter eller organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel hålla tillgängligt, eller överlämna till dem, ett prov på varje reklammeddelande som härrör från hans företag tillsammans med en uppgift om till vilka personer det riktades, spridningsmetoden och det datum då det spreds för första gången,

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

Artikel 99

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

▼**M4**

Artikel 100

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

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

▼**M10**

AVDELNING IX

SÄKERHETSÖVERVAKNING

KAPITEL 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 101

1. Medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning och för sitt deltagande i unionens säkerhetsövervakning.

Systemet för säkerhetsövervakning ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på användarnas hälsa eller folkhälsan. Information ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

2. Medlemsstaterna ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning vid behov. De ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning och rapportera resultaten till kommissionen senast den 21 september 2013 och därefter vartannat år.

3. Varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för säkerhetsövervakning.

4. Kommissionen får begära att medlemsstaterna deltar, under myndighetens samordning, i den internationella harmoniseringen och standardiseringen av tekniska åtgärder avseende säkerhetsövervakning.

Artikel 102

Medlemsstaterna ska

a) vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmuntra patienter, läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till den nationella behöriga myndigheten. I dessa uppgifter får organisationer som representerar konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal engageras i lämplig utsträckning,

▼**M10**

b) underlätta patienternas rapportering genom att erbjuda alternativa rapporteringsformat utöver webbaserade format,

c) vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar,

d) se till att allmänheten får viktig information i god tid om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användning av ett läkemedel, genom offentliggörande på webbportalen och vid behov genom andra sätt att informera allmänheten,

e) genom insamling av information och vid behov genom uppföljning av rapporter om misstänkta biverkningar säkerställa att alla lämpliga åtgärder vidtas för att det klart ska gå att identifiera alla biologiska läkemedel som förskrivs, lämnas ut eller säljs på deras territorium som är föremål för en rapport om misstänkt biverkning, med vederbörlig hänsyn till läkemedlets namn, i enlighet med artikel 1.20, och tillverkningssatsnummer,

f) vidta nödvändiga åtgärder för att se till att innehavare av godkännande för försäljning som åsidosätter de skyldigheter som fastställs i denna avdelning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

Vid tillämpning av första stycket leden a och e får medlemsstaterna föreskriva särskilda krav för läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 103

En medlemsstat får delegera alla uppgifter som den åläggs enligt denna avdelning till en annan medlemsstat, om denna lämnat skriftligt samtycke. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.

Den delegerande medlemsstaten ska skriftligen informera kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om delegeringen. Den delegerande medlemsstaten och myndigheten ska offentliggöra denna information.

Artikel 104

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning, motsvarande systemet för säkerhetsövervakning i den relevanta medlemsstaten i enlighet med artikel 101.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta åtgärder vid behov.

▼**M10**

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning. Innehavaren ska lägga in information om huvudresultaten av granskningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och, på grundval av granskningsresultaten, se till att en plan för korrigerande åtgärder upprättas och genomförs. Så snart de korrigerande åtgärderna är fullständigt genomförda får denna information tas bort.

3. Som en del av systemet för säkerhetsövervakning ska innehavaren av godkännandet för försäljning

a) fortlöpande och oavbrutet till sitt förfogande ha en person med lämpliga kvalifikationer som är ansvarig för säkerhetsövervakning,

b) upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning,

c) ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel,

d) övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanen eller som är villkor för godkännande för försäljning enligt artikel 21a, 22 eller 22a,

e) uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka säkerhetsdata för att avgöra om det finns nya eller förändrade risker eller om det har skett ändringar i risk/nyttaförhållandet i fråga om läkemedlen.

Den kvalificerade person som avses i första stycket led a ska uppehålla sig och vara verksam i unionen och ansvara för att upprätta och förvalta systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna den kvalificerade personens namn och kontaktuppgifter till den behöriga myndigheten och myndigheten.

4. Trots vad som sägs i bestämmelserna i punkt 3 får de nationella behöriga myndigheterna begära att en kontaktperson för säkerhetsövervakningsfrågor utses på nationell nivå som ska rapportera till den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen.

Artikel 104a

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 2, 3 och 4 i den här artikeln, ska innehavare av godkännanden för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012, genom undantag från artikel 104.3 c, inte åläggas att ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel.

2. Den nationella behöriga myndigheten får kräva att en innehavare av godkännande för försäljning ska ha ett sådant riskhanteringssystem som avses i artikel 104.3 c, vid farhågor om att risk/nyttaförhållandet för ett godkänt läkemedel kan påverkas. I detta sammanhang ska den nationella behöriga myndigheten också ställa krav på att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en detaljerad beskrivning av det riskhanteringssystem som innehavaren avser att inrätta för läkemedlet i fråga.

▼M10

Kravet ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla tidsfristen för att lämna in en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

3. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet, inom en tidsfrist som den anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

4. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning vid behov ändras så att de åtgärder som ska vidtas som en del av riskhanteringssystemet införs som villkor för det godkännande för försäljning som avses i artikel 21a led a.

Artikel 105

De nationella behöriga myndigheterna ska fortlöpande kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för säkerhetsövervakning, kommunikationsnät och marknadsövervakning i syfte att säkerställa deras oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning.

Första stycket ska inte utgöra något hinder för nationella behöriga myndigheter att ta ut avgifter från innehavare av godkännande för försäljning för de nationella behöriga myndigheternas fullgörande av dessa uppgifter, under förutsättning att myndigheternas oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning strikt garanteras.

KAPITEL 2

Öppenhet och information

Artikel 106

Varje medlemsstat ska skapa och underhålla en nationell webbportal för läkemedel som ska vara kopplad till den ►C5 europeiska webbportal för läkemedel ◄ som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004. Genom de nationella webbplatserna för läkemedelssäkerhet ska medlemsstaterna offentliggöra minst följande:

a) Offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning.

b) Produktresuméer och bipacksedlar.

c) Sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv.

d) Den förteckning över läkemedel som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004.

e) Information om de olika kommunikationsvägar som hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kan använda för att rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till de nationella behöriga myndigheterna, däribland de nätbaserade strukturerade blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

▼**M10**

Artikel 106a

1. Så snart innehavaren av godkännandet för försäljning har för avsikt att offentliggöra ett meddelande om eventuella farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användningen av ett läkemedel, och i alla händelser samtidigt som eller innan meddelandet offentliggörs, ska han eller hon vara skyldig att informera de nationella behöriga myndigheterna, myndigheten och kommissionen.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska vara skyldig att se till att information till allmänheten presenteras objektivt och inte är vilseledande.

2. Om inte meddelandena skyndsamt måste offentliggöras för att skydda folkhälsan, ska medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen informera varandra senast 24 timmar före offentliggörandet av ett meddelande om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning av ett läkemedel.

3. I fråga om aktiva substanser i läkemedel som är godkända i mer än en medlemsstat ska myndigheten ansvara för samordningen av de nationella behöriga myndigheternas säkerhetsmeddelanden och tillhandahålla tidtabeller för när informationen ska offentliggöras.

Under myndighetens samordning ska medlemsstaterna vidta alla rimliga åtgärder för att enas om ett gemensamt meddelande med anledningen av säkerheten för det berörda läkemedlet och tidtabeller för spridning av dem. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska på myndighetens begäran bistå med råd om dessa säkerhetsmeddelanden.

4. När myndigheten eller nationella behöriga myndigheter offentliggör den information som avses i punkterna 2 och 3, ska alla konfidentiella uppgifter om enskilda eller företag avlägsnas, om de inte behövs för att skydda folkhälsan.

KAPITEL 3

Registrering, rapportering och bedömning av säkerhetsdata

Avsnitt 1

Registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

Artikel 107

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska registrera alla sådana misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeland som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienterna eller hälso- och sjukvårdspersonal, eller om de inträffar i samband med en studie efter det att produkten godkänts.

Innehavare av godkännande för försäljning ska se till att dessa rapporter finns tillgängliga på en och samma plats i unionen.

Genom undantag från första stycket ska misstänkta biverkningar som inträffar i samband med en klinisk prövning registreras och rapporteras i enlighet med direktiv 2001/20/EG.

▼**M10**

2. Innehavare av godkännande för försäljning får inte vägra att beakta rapporter om misstänkta biverkningar som lämnats elektroniskt eller på annat lämpligt sätt av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

3. Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till den databas och det nätverk för databehandling (nedan kallade *Eudravigilance-databasen*) som avses i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004, lämna information om alla misstänkta allvarliga biverkningar i unionen och i tredjeland inom 15 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till Eudravigilance-databasen, lämna information om alla misstänkta icke allvarliga biverkningar som inträffar i unionen inom 90 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

När det gäller läkemedel som innehåller sådana aktiva substanser som avses i den förteckning över publikationer som bevakas av myndigheten enligt artikel 27 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavare av godkännande för försäljning inte vara skyldiga att till Eudravigilance-databasen rapportera misstänkta biverkningar som registrerats i den förtecknade medicinska litteraturen, men de ska bevaka all annan medicinsk litteratur och rapportera alla misstänka biverkningar.

4. Innehavare av godkännande för försäljning ska upprätta förfaranden i syfte att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar. De ska också samla in uppföljande information om dessa rapporter och sända in uppgifterna till Eudravigilance-databasen.

5. Innehavare av godkännande för försäljning ska samarbeta med myndigheten och medlemsstaterna i sökandet efter kopior av rapporter om misstänkta biverkningar.

Artikel 107a

1. Varje medlemsstat ska registrera alla misstänkta biverkningar som inträffar på dess territorium och som har delgetts den av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Medlemsstaterna ska på lämpligt sätt engagera patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i uppföljningen av varje rapport de mottar för att uppfylla bestämmelserna i artikel 102 led c och e.

Medlemsstaterna ska se till att rapporter om sådana biverkningar får lämnas genom de nationella webbportalerna för läkemedel eller på annat sätt.

2. När rapporten har lämnats in av en innehavare av godkännande för försäljning får den medlemsstat på vilkens territorium den misstänka biverkningen har inträffat involvera innehavaren av godkännande för försäljning i uppföljningen av rapporten.

3. Medlemsstaterna ska samarbeta med myndigheten och innehavarna av godkännande för försäljning i sökandet efter kopior av rapporten om misstänkta biverkningar.

4. Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna rapporterna till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar efter mottagandet av de rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar som avses i punkt 1.

▼**M10**

De ska på elektronisk väg lämna rapporter om icke allvarliga misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen inom 90 dagar efter mottagandet av de rapporter som avses i punkt 1.

Innehavare av godkännande för försäljning ska ha tillgång till dessa rapporter genom Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterna ska se till att rapporter om misstänkta biverkningar som uppkommit på grund av ett fel förknippat med användningen av ett läkemedel som de får kännedom om görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen och för alla myndigheter, organ, organisationer och/eller institutioner som ansvarar för patientsäkerhet i den medlemsstaten De ska också se till att de myndigheter som ansvarar för läkemedel i den medlemsstaten får information om alla misstänkta biverkningar som någon annan myndighet i den medlemsstaten fått kännedom om. Dessa rapporter ska identifieras på lämpligt sätt i de blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

6. Om det inte är motiverat på grunder som hör samman med säkerhetsövervakning får enskilda medlemsstater inte införa ytterligare krav på innehavare av godkännande för försäljning beträffande rapportering av misstänkta biverkningar.

Avsnitt 2

Periodiska säkerhetsrapporter

Artikel 107b

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna periodiska säkerhetsrapporter till myndigheten med följande innehåll:

a) Sammanfattningar av uppgifter som är relevanta för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet, däribland resultaten av alla studier som behandlar eventuell inverkan på godkännandet för försäljning.

b) En vetenskaplig utvärdering av risk/nyttaförhållandet för läkemedlet.

c) Alla uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och alla uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning har om antalet förskrivningar, inklusive en beräkning av antalet människor som exponerats för läkemedlet.

Den utvärdering som avses i led b ska grundas på tillgängliga uppgifter, bl.a. från kliniska prövningar vid icke godkända indikationer och populationer.

De periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas in elektroniskt.

2. Myndigheten ska göra den rapport som avses i punkt 1 tillgänglig för de nationella behöriga myndigheterna, ledamöterna av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, kommittén för humanläkemedel och samordningsgruppen genom den databas som avses i artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004.

▼**M10**

3. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel ska innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som avses i artikel 10.1 eller 10a och innehavare av registrering av läkemedel som avses i artikel 14 eller 16a lämna in periodiska säkerhetsrapporter om dessa läkemedel om

a) denna skyldighet i enlighet med artikel 21a eller 22 är ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, eller

b) rapporten efterfrågas av behörig myndighet på grund av farhågor med anledning av säkerhetsövervakningsuppgifter eller därför att det saknas periodiska säkerhetsrapporter om en aktiv substans efter det att godkännande för försäljning har beviljats. Utredningsrapporterna om de efterfrågade periodiska säkerhetsrapporterna ska skickas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som ska avgöra om det finns behov av en separat utredningsrapport för alla godkännanden för försäljning av läkemedel för samma aktiva substans och informera samordningsgruppen eller kommittén för humanläkemedel härom, i enlighet med de förfaranden som anges i artiklarna 107c.4 och 107e.

Artikel 107c

1. Det ska anges i godkännandet för försäljning hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas.

Datumen för inlämning i enlighet med det angivna inlämningsintervallet ska beräknas från datumet för godkännandet.

2. Innehavare av godkännande för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och som inte underställts villkor om när och hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas, ska lämna de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med andra stycket i denna punkt fram till dess att nya krav på när och hur ofta rapporterna ska lämnas anges i godkännandet för försäljning eller fastställs i enlighet med punkt 4, 5 eller 6.

Periodiska säkerhetsrapporter ska lämnas till de behöriga myndigheterna omedelbart efter begäran eller enligt följande:

a) Om ett läkemedel ännu inte har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad efter godkännandet fram till utsläppandet på marknaden.

b) Om ett läkemedel har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden, en gång om året under de följande två åren och vart tredje år därefter.

3. Punkt 2 ska även tillämpas på läkemedel som godkänts i endast en medlemsstat och för vilka punkt 4 inte är tillämplig.

4. Om läkemedel för vilka det har beviljats olika godkännanden för försäljning innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser, får de inlämningsintervall och inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna som följer av tillämpningen av punkterna 1 och 2 ändras och harmoniseras så att det blir möjligt att göra en enhetlig bedömning inom ramen för ett samarbetsförfarande för den periodiska säkerhetsrapporteringen med utgångspunkt i ett referensdatum för unionen, från vilket inlämningsdatumen beräknas.

▼**M10**

Det harmoniserade rapporteringsintervallet och referensdatumet för unionen får efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fastställas av någon av följande:

a) Kommittén för humanläkemedel, om minst ett av godkännandena för försäljning av de läkemedel som innehåller den aktiva substansen i fråga har beviljats i enlighet med centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.

b) Samordningsgruppen, i andra fall än de som avses i led a.

Det harmoniserade inlämningsintervallet för rapporterna som bestämts i enlighet med första och andra styckena ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet i enlighet härmed.

5. För de syften som avses i punkt 4 ska unionens referensdatum för läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser vara något av följande:

a) Datum för det första godkännandet för försäljning i unionen av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.

b) Om det datum som avses i led a inte kan fastställas, det tidigaste av de kända datumen för godkännande för försäljning av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.

6. Innehavare av godkännande för försäljning ska ha rätt att begära att kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, fastställer referensdatum för unionen eller ändrar inlämningsintervallet för de periodiska säkerhetsrapporterna av ett av följande skäl:

a) Av folkhälsoskäl.

b) För att undvika överlappande bedömningar.

c) För att uppnå internationell harmonisering.

En sådan begäran ska vara skriftlig och motiverad. Kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen ska efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel antingen bifalla eller avslå denna begäran. Alla ändringar av inlämningsdatum eller inlämningsintervall för periodiska säkerhetsrapporter ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska i enlighet därmed lämna in en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning.

7. Myndigheten ska offentliggöra en förteckning över referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna genom den ►**C5** europeiska webbportalen för läkemedel ◄.

Om de datum för inlämning och intervall för de periodiska säkerhetsrapporterna som anges i godkännandet för försäljning ändras till följd av tillämpningen av punkterna 4, 5 och 6 ska ändringen träda i kraft sex månader efter offentliggörandet.

▼**M10**

Artikel 107d

De nationella behöriga myndigheterna ska bedöma de periodiska säkerhetsrapporterna för att fastställa om det föreligger nya risker eller om riskerna har förändrats eller om risk/nyttaförhållandet för läkemedlen har ändrats.

Artikel 107e

1. En enda utvärdering av de periodiska säkerhetsrapporterna ska göras för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat och, i de fall som avses i artikel 107c.4–107c.6, för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser och för vilka ett referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna har fastställts.

Den enda bedömningen ska göras av någon av följande:

a) En medlemsstat som utsetts av samordningsgruppen, om inte något av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.

b) En rapportör som utsetts av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.

När samordningsgruppen väljer ut medlemsstat i enlighet med andra stycket led a ska den ta hänsyn till om medlemsstaten fungerar som referensmedlemsstat i enlighet med artikel 28.1.

2. Medlemsstaten eller rapportören, beroende på vad som är lämpligt, ska utarbeta en utredningsrapport inom 60 dagar efter att ha mottagit den periodiska säkerhetsrapporten och sända den till myndigheten och de berörda medlemsstaterna. Myndigheten ska sända rapporten till innehavaren av godkännande för försäljning.

Medlemsstaterna och innehavaren av godkännande för försäljning får lämna synpunkter till myndigheten och rapportören eller medlemsstaten inom 30 dagar efter mottagandet av utredningsrapporten.

3. Rapportören eller medlemsstaten ska uppdatera utredningsrapporten inom 15 dagar efter mottagandet av de synpunkter som avses i punkt 2 och sända den till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska vid sitt nästa möte anta utredningsrapporten med eller utan ytterligare ändringar och utfärda en rekommendation. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Myndigheten ska införa den antagna utredningsrapporten och rekommendationen i det arkiv som upprättats i enlighet med artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004 och vidarebefordra båda två till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 107f

Efter bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna ska de nationella behöriga myndigheterna överväga om det är nödvändigt att vidta åtgärder avseende godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet.

▼M10

De ska antingen bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning.

Artikel 107g

1. Om det görs en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter där åtgärder föreslås rörande mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 och inget godkännande har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och komma fram till en ståndpunkt om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring är aktuell ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Vid en enskild bedömning av periodiska säkerhetsrapporter som rekommenderar några åtgärder som berör mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 där minst ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och anta ett yttrande om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra yttrandet.

När detta yttrande från kommittén för humanläkemedel inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

▼**M10**

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som berörs av det förfarande som avses i detta avsnitt.

b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning, anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i förordning (EG) nr 726/2004 och som berörs av förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 3

Signaldetektion

Artikel 107h

1. I fråga om läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv ska de nationella behöriga myndigheterna i samarbete med myndigheten vidta följande åtgärder:

a) Övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanerna och av de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a.

b) Bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet.

c) Övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats och om dessa risker påverkar risk/nyttaförhållandet.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en första analys och prioritering av signaler om nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet. Om den anser att det behövs en uppföljning, ska bedömningen av dessa signaler och överenskommelser om alla åtgärder som vidtas avseende godkännandet för försäljning göras inom en tidsperiod som motsvarar ärendets omfattning och allvar.

3. Myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning ska informera varandra vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

Medlemsstaterna ska se till att innehavaren av godkännandet för försäljning informerar myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

▼**M10**

Avsnitt 4

Skyndsamt unionsförfarande

Artikel 107i

▼**M12**

1. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på omständigheterna, ska på grundval av farhågor som utvärderingen av uppgifter från säkerhetsövervakningen av läkemedel gett upphov till, inleda det förfarande som föreskrivs i detta avsnitt genom att informera de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen om den

a) överväger att tillfälligt återkalla eller upphäva ett godkännande för försäljning,

b) överväger att förbjuda tillhandahållandet av ett läkemedel,

c) överväger att avslå en ansökan om förnyat godkännande för försäljning, eller

d) får veta av innehavaren av godkännandet för försäljning att innehavaren på grund av farhågor för säkerheten har avbrutit utsläppandet på marknaden av ett läkemedel eller vidtagit åtgärder för att dra tillbaka ett godkännande för försäljning eller har för avsikt att vidta sådana åtgärder eller inte har ansökt om förnyat godkännande för försäljning.

1a. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på omständigheterna, ska på grundval av farhågor som utvärderingen av uppgifter från säkerhetsövervakningen av läkemedel gett upphov till, informera de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen när den anser att en ny kontraindikation, en minskning av den rekommenderade dosen eller en begränsning av indikationerna för ett läkemedel är nödvändig. I informationen ska de åtgärder som övervägs samt skälen för dessa åtgärder sammanfattas.

Varje medlemsstat eller kommissionen, beroende på omständigheterna, ska när skyndsamma åtgärder bedöms vara nödvändiga inleda det förfarande som föreskrivs i detta avsnitt, i samtliga fall som avses i denna punkt.

Om det förfarande som föreskrivs i detta avsnitt inte inleds, för läkemedel som godkänts i enlighet med de förfaranden som fastställts i kapitel 4 i avdelning III, ska samordningsgruppen uppmärksammas på detta.

Artikel 31 ska vara tillämplig då unionens intressen berörs.

1b. När det förfarande som föreskrivs i detta avsnitt inleds ska myndigheten kontrollera om farhågorna för säkerheten berör andra läkemedel än det som informationen avser, eller om den gäller alla produkter inom samma grupp eller terapeutiska klass.

Om det läkemedel som berörs har erhållit godkännande för försäljning i mer än en medlemsstat ska myndigheten utan onödigt dröjsmål informera den som inlett förfarandet om resultatet av denna kontroll, och förfarandena i artiklarna 107j och 107k ska tillämpas. I annat fall ska ärendet angående farhågorna för säkerheten behandlas av den berörda medlemsstaten. Myndigheten eller medlemsstaten, beroende på vilket som är tillämpligt, ska göra informationen om att förfarandet har inletts tillgänglig för innehavare av godkännanden för försäljning.

▼**M10**

2. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i ►**M12** punkterna 1 och 1a i denna artikel ◄, och artiklarna 107j och 107k får en medlemsstat, när skyndsamma åtgärder krävs till skydd för folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av läkemedlet i fråga på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

3. När som helst under det förfarande som anges i artiklarna 107j – 107k får kommissionen begära att de medlemsstater där läkemedlet har godkänts omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

Om förfarandet ►**M12** i enlighet med punkterna 1 och 1a ◄ omfattar läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, får kommissionen när som helst under det förfarande som inletts enligt detta avsnitt omedelbart vidta tillfälliga åtgärder avseende dessa godkännanden för försäljning.

4. Den information som avses i denna artikel kan gälla ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel eller en terapeutisk klass.

Om myndigheten konstaterar att frågan berör fler läkemedel än dem som omfattas av informationen eller att den gäller alla läkemedel inom samma grupp eller terapeutiska klass, ska den utöka förfarandets räckvidd i enlighet med detta.

Om det förfarande som inleds enligt denna artikel omfattar en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och som tillhör denna grupp eller klass också omfattas av förfarandet.

5. Vid den tidpunkt då den information som avses ►**M12** i punkterna 1 och 1a ◄ lämnas ska medlemsstaten ge myndigheten tillgång till all relevant vetenskaplig information som den har tillgång till och alla bedömningar som den gjort.

Artikel 107j

1. Efter att ha mottagit sådan information som avses ►**M12** i punkterna 1 och 1a i artikel 107i ◄ ska myndigheten genom den ►**C5** europeiska webbportalen för läkemedel ◄ offentligt meddela att förfarandet har inletts. Samtidigt får medlemsstaterna offentligt meddela att förfarandet inletts på sina nationella webbportaler.

Meddelandet ska beskriva ärendet som överförts till myndigheten i enlighet med artikel 107i, och läkemedlet och i tillämpliga fall de aktuella aktiva substanserna. Det ska innehålla information om den rätt som innehavare av godkännande för försäljning, hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten har att till myndigheten lämna information som är relevant för förfarandet, och det ska ange hur denna information får lämnas.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en bedömning av ärendet som har inlämnats till myndigheten i enlighet med artikel 107i. Rapportören ska ha ett nära samarbete med den rapportör som utsetts av kommittén för humanläkemedel och referensmedlemsstaten för det läkemedel som avses.

▼M10

Som ett led i denna bedömning får innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna skriftliga kommentarer.

Om ärendets brådskande natur så tillåter får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel genomföra offentliga utfrågningar, om den på goda grunder anser att det är befogat, i synnerhet med avseende på omfattningen och allvaret av farhågorna för säkerheten. De offentliga utfrågningarna ska hållas i enlighet med de villkor som specificerats av myndigheten och ska tillkännages genom den ►C5 europeiska webbportalen för läkemedel ◄. I denna överenskommelse ska villkoren för deltagande anges.

Vid den offentliga utfrågningen ska läkemedlets terapeutiska effekt ägnas vederbörlig uppmärksamhet.

Myndigheten ska, i samråd med de berörda parterna, utarbeta organisations- och uppföranderegler för offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 78 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en innehavare av godkännande för försäljning eller någon annan person som tänker lämna information har hemliga uppgifter som är relevanta för den fråga som förfarandet gäller, kan vederbörande begära att få lämna uppgifterna till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid en sluten utfrågning.

3. Inom 60 dagar efter det att informationen har lämnats ska kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämna en rekommendation med angivande av de bakomliggande skälen med vederbörligt beaktande av läkemedlets terapeutiska effekt. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Om ärendet är brådskande kan kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas. Rekommendationen ska omfatta en av följande eller en kombination av följande punkter:

a) Det behövs inga fler utvärderingar eller åtgärder på unionsnivå.

b) Innehavaren godkännandet för försäljning bör göra ytterligare en utvärdering av uppgifterna och följa upp resultaten av den utvärderingen.

c) Innehavaren av godkännandet för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts och en uppföljning av resultaten av studien.

d) Medlemsstaterna eller innehavaren av godkännandet för försäljning bör vidta riskminimerande åtgärder.

e) Godkännandet för försäljning bör återkallas tillfälligt, upphävas eller inte förnyas.

f) Godkännandet för försäljning bör ändras.

Vid tillämpning av första stycket led d ska det i rekommendationen anges vilka riskminimerande åtgärder som rekommenderas och på vilka villkor eller med vilka begränsningar godkännandet för försäljning bör beviljas.

Om det i de fall som avses i första stycket led f rekommenderas att man ändrar eller lägger till information i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska rekommendationen innehålla förslag på formulering av den ändrade eller kompletterande informationen och förslag på var denna formulering bör placeras i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln.

▼**M10**

Artikel 107k

1. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 inte omfattar godkännanden för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter det att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämnat sin rekommendation behandla rekommendationen och komma fram till en ståndpunkt om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten. Om antagandet av ståndpunkten är synnerligen brådskande får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller avstå från att förnya det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring har överenskommits ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34. Genom undantag från artikel 34.1 ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 tillämpas.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i gruppen skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 omfattar minst ett godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rekommendationen och anta ett yttrande om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning. Om antagandet av yttrandet är synnerligen brådskande får kommittén för humanläkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

När yttrandet från kommittén för humanläkemedel skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

▼M10

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som omfattas av det förfarande som anges i detta avsnitt.

b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder, anta ett beslut om att ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och i enlighet med förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det. Genom undantag från artikel 34.1 i detta direktiv ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 i direktivet tillämpas.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Genom undantag från artikel 10.2 i den förordningen ska dock det förfarande som avses i artikel 87.2 i förordningen tillämpas. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 5

Offentliggörande av utredningar

Artikel 107l

Myndigheten ska offentliggöra de slutgiltiga utredningar, rekommendationer, yttranden och beslut som avses i artiklarna 107b–107k genom den ►C5 europeiska webbportalen för läkemedel ◄.

KAPITEL 4

Tillsyn av säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts

Artikel 107m

1. Detta kapitel ska tillämpas på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, antingen frivilligt eller till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

2. Detta kapitel påverkar varken nationella krav eller unionens krav för att säkerställa välbefinnande och rättigheter för deltagarna i de icke-interventionsstudier avseende säkerhet som genomförs efter det att läkemedlet godkänts.

3. Studierna ska inte genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas.

4. Ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts ska endast omfatta kompensation för tid och utgifter.

▼**M10**

5. Den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten till behöriga myndigheter i den medlemsstat där studien genomfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats.

7. Medan studien pågår ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som framkommit och analysera deras konsekvenser för risk/nyttaförhållandet för det berörda läkemedlet.

All ny information som kan påverka risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel ska lämnas till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 23.

Den skyldighet som avses i andra stycket påverkar inte den information om resultaten av studier som innehavaren av godkännande för försäljning ska göra tillgänglig genom de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 107b.

8. Artiklarna 107n–107q ska uteslutande tillämpas på de studier som avses i punkt 1 vilka utförs till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a.

Artikel 107n

1. Innan en studie görs ska innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att lämna ett utkast till protokoll till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien enligt artikel 22a. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien genomförs.

2. Inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt,

a) lämna ett godkännande av utkastet till protokoll,

b) lämna ett meddelande om invändning, som i detalj ska ange skälen för invändningen, i något av följande fall:

   i) den anser att användningen av ett läkemedel gynnas av att studien görs,

   ii) den anser att studien är utformad på ett sätt som inte motsvarar syftet med den, eller

c) lämna ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av direktiv 2001/20/EG.

3. Studien får inledas endast när den har godkänts skriftligt av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt.

▼**M10**

Om ett sådant godkännande som avses i punkt 2 a har lämnats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska genomföras och får därefter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet.

Artikel 107o

När en studie har inletts ska alla större ändringar av protokollet innan de genomförs lämnas till den nationella behöriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt. Den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt, ska bedöma ändringarna och informera innehavaren av godkännandet för försäljning om huruvida den godkänner eller invänder mot dessa. Om så krävs ska innehavaren av godkännandet för försäljning informera de medlemsstater där studien genomförs.

Artikel 107p

1. När studien har slutförts ska en slutrapport om studien lämnas till den nationella behöriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel inom tolv månader efter det att insamlingen av uppgifter har avslutats, om inte ett skriftligt undantag har beviljats av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta ställning till om resultaten av studien får konsekvenser för godkännandet för försäljning och ska vid behov lämna en ansökan till de nationella behöriga myndigheterna om ändring av godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på elektronisk väg tillsammans med slutrapporten lämna en sammanfattning av resultaten av studien till den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Artikel 107q

1. På grundval av resultaten av studien och efter att ha hört innehavaren av godkännandet för försäljning får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämna rekommendationer om villkoren för godkännandet för försäljning, med angivande av de bakomliggande skälen. I rekommendationerna ska avvikande ståndpunkter och motiveringarna till desamma anges.

2. Om det lämnas rekommendationer om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännandet för försäljning av ett läkemedel som godkänts av medlemsstaterna enligt detta direktiv, ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen komma överens om en ståndpunkt i ärendet med beaktande av den rekommendation som avses i punkt 1 och inklusive en tidtabell för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten.

Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

▼M10

Om en ändring har överenskommits ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Överenskommelsen ska offentliggöras på den ►C5 europeiska webbportal för läkemedel ◄ som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inom samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsländerna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen och majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

KAPITEL 5

Genomförande, delegering och vägledning

Artikel 108

För att harmonisera genomförandet av säkerhetsövervakningen av läkemedel som fastställs i detta direktiv, ska kommissionen anta bestämmelser om genomförande som täcker följande områden för vilka säkerhetsövervakning föreskrivs i artiklarna 8.3, 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n och 107p.

a) Innehåll och underhåll av den master file för systemet för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning ska sköta.

b) Minimikrav för kvalitetssystemet för den säkerhetsövervakning som utförs av de nationella behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

c) Användning av internationellt vedertagen terminologi, format och standarder för genomförandet av säkerhetsövervakningen av läkemedel.

d) Minimikrav för övervakningen av uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att fastställa om det föreligger nya risker eller risker har förändrats.

e) Format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar från medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

f) Format och innehåll för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner.

g) Format för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudierna efter det att produkten godkänts.

▼M10

Dessa åtgärder ska utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbetet på området för säkerhetsövervakning och ska vid behov revideras med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen. Dessa åtgärder ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande som avses i artikel 121.2.

Artikel 108a

För att underlätta genomförandet säkerhetsövervakningen av läkemedel inom unionen ska myndigheten i samarbete med behöriga myndigheter och andra berörda parter utarbeta:

a) En vägledning till god praxis vad gäller säkerhetsövervakning av läkemedel för såväl berörda myndigheter som innehavare av godkännande för försäljning.

b) En vetenskaplig vägledning till effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats.

Artikel 108b

Kommissionen ska offentliggöra en rapport om medlemsstaternas säkerhetsövervakning av läkemedel senast den 21 juli 2015 och därefter vart tredje år.

▼B

AVDELNING X

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

▼M1

Artikel 109

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

▼B

Artikel 110

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

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

▼B

AVDELNING XI

TILLSYN OCH SANKTIONER

Artikel 111

▼M11

1. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska i samarbete med myndigheten se till att de rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls genom inspektioner, vid behov utan förvarning, och när det är lämpligt genom att ge ett officiellt läkemedelslaboratorium eller ett annat laboratorium som anvisats för detta ändamål i uppdrag att göra stickprovskontroller. Detta samarbete ska bestå av att dela information med myndigheten beträffande såväl planerade som genomförda inspektioner. Medlemsstaterna och myndigheten ska tillsammans samordna inspektioner i tredjeländer. Dessa inspektioner ska omfatta, men inte begränsas till, dem som nämns i punkterna 1a–f.

1a. Tillverkare som finns i unionen eller i tredjeländer och partihandlare som levererar läkemedel ska vara föremål för återkommande inspektioner.

1b. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska ha ett övervakningssystem som ska omfatta inspektioner med en lämplig frekvens som är baserad på risk hos tillverkare, importörer eller distributörer av aktiva substanser, som finns inom deras territorium, och en aktiv uppföljning av dessa inspektioner.

Den behöriga myndigheten får, om den anser att det finns skäl att förmoda att de rättsliga krav som fastställts i detta direktiv, inklusive de principer och riktlinjer för god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artiklarna 46 f och 47, inte följs, genomföra inspektioner hos

a) tillverkare eller distributörer av aktiva substanser som finns i tredjeländer,

b) tillverkare eller importörer av hjälpämnen.

1c. De inspektioner som avses i punkt 1a och 1b får även genomföras inom unionen och i tredjeländer på begäran av en medlemsstat, kommissionen eller myndigheten.

1d. Inspektionerna får göras i lokaler som tillhör innehavare av godkännanden för försäljning och förmedlare av läkemedel.

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

1f. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten får göra en inspektion hos en tillverkare av utgångsmaterial på tillverkarens särskilda begäran.

▼M11

1g. Inspektionerna ska genomföras av tjänstemän som företräder den behöriga myndigheten, med befogenhet att

a) inspektera enheter för tillverkning av läkemedel, av aktiva substanser eller av hjälpämnen, och varje laboratorium som innehavare av tillverkningstillstånd anförtrott uppgiften att svara för kontroller i enlighet med artikel 20,

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

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

d) inspektera affärslokaler, register, dokument och master file för systemet för säkerhetsövervakning hos innehavaren av godkännandet för försäljning eller hos de företag som av innehavaren fått i uppdrag att bedriva den verksamhet som beskrivs i avdelning IX.

1h. Inspektionerna ska utföras i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 111a.

▼B

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

▼M11

3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 ska den behöriga myndigheten rapportera huruvida den inspekterade parten rättar sig efter de principer och riktlinjer för god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artiklarna 47 och 84, beroende på vad som är tillämpligt, eller huruvida innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller kraven i avdelning IX.

Den behöriga myndighet som genomförde inspektionen ska informera den inspekterade parten om innehållet i dessa rapporter.

Innan den behöriga myndigheten antar rapporten ska den ge den berörda inspekterade parten tillfälle att lämna synpunkter.

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

5. Inom 90 dagar efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 ska ett intyg om god tillverkningssed eller god distributionssed i tillämpliga fall utfärdas för den inspekterade parten om inspektionen leder till slutsatsen att parten följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed eller god distributionssed som fastställs i unionsslagstiftningen.

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

▼**M11**

6. Medlemsstaterna ska införa de intyg om god tillverkningssed och god distributionssed som de utfärdar i en unionsdatabas som myndigheten ska förvalta på unionens vägnar. I enlighet med artikel 52a.7 ska medlemsstaterna även föra in uppgifter i databasen om anmälningar från importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser. Databasen ska vara tillgänglig för allmänheten.

▼**M10**

7. Om det efter en sådan inspektion som avses i ►**M11** punkt 1g ◄ a, b och c eller av resultatet av en inspektion av en distributör av läkemedel eller aktiva substanser eller en tillverkare av läkemedelskonstituens som ►**M11** ———— ◄ konstateras att den inspekterade parten inte följer principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed eller god distributionssed i unionslagstiftningen, ska en uppgift om detta införas i den unionsdatabas som avses i punkt 6.

8. Om det efter en sådan inspektion som avses i ►**M11** punkt 1g d ◄ konstateras att tillverkaren inte iakttar systemet för säkerhetsövervakning enligt beskrivningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och inte följer bestämmelserna i avdelning IX, ska den berörda medlemsstatens behöriga myndighet uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge vederbörande tillfälle att lämna synpunkter.

I sådana fall ska den berörda medlemsstaten underrätta de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen.

Den berörda medlemsstaten ska i förekommande fall vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av godkännande för försäljning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

▼**M11**

Artikel 111a

Kommissionen ska anta utförliga riktlinjer om de principer som är tillämpliga på inspektioner enligt artikel 111.

Medlemsstaterna ska i samarbete med myndigheten fastställa utformningen av och innehållet i det tillstånd som avses i artiklarna 40.1 och 77.1, de rapporter som avses i artikel 111.3, och de intyg om god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artikel 111.5.

Artikel 111b

1. Kommissionen ska på begäran av ett tredjeland bedöma huruvida det landets regelverk som är tillämpligt på aktiva substanser som exporteras till unionen samt verksamhet för övervakning och kontroll av efterlevnaden av regelverket säkerställer en skyddsnivå för folkhälsan som är likvärdig med unionens. Om bedömningen bekräftar en sådan likvärdighet ska kommissionen genom beslut ta upp tredjelandet i en förteckning. Bedömningen ska ske i form av en översyn av relevant dokumentation och, såvida det inte finns överenskommelser i enlighet med artikel 51.2 i detta direktiv som omfattar detta verksamhetsområde, ska den bedömningen innehålla en översyn på plats av tredjelandets

▼M11

regleringssystem och, om så behövs, en övervakad inspektion av en eller flera av tredjelandets tillverkningsanläggningar för aktiva substanser. I bedömningen ska särskild hänsyn tas till:

a) landets regler för god tillverkningssed,

b) hur regelbundet inspektioner företas för att kontrollera efterlevnaden av god tillverkningssed,

c) hur effektivt tillämpningen av god tillverkningssed kontrolleras,

d) hur regelbundet och snabbt tredjelandet tillhandahåller information om de tillverkare av aktiva substanser som inte iakttar god tillverkningssed.

2. Kommissionen ska anta nödvändiga genomförandeakter för att tillämpa kraven i punkt 1 a–d i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 121.2.

3. Kommissionen ska regelbundet kontrollera om de villkor som fastställts i punkt 1 uppfylls. Den första kontrollen ska göras inom tre år från det att landet har upptagits i den förteckning som avses i punkt 1.

4. Kommissionen ska i samarbete med myndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter genomföra den bedömning och kontroll som avses i punkterna 1 och 3.

▼B

Artikel 112

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

Artikel 113

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

Artikel 114

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

— ej avdödade vacciner,

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

▼B

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

— nya immunologiska läkemedel eller immunologiska läkemedel som tillverkats med hjälp av en teknik som är ny eller ändrad eller som är ny för en viss tillverkare, under en övergångsperiod som normalt anges i anslutning till godkännandet för försäljning,

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

2. De ansvariga myndigheterna kan, av hänsyn till folkhälsan och förutsatt att en medlemsstats lagstiftning tillåter detta, ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor att innan produkterna saluförs, för undersökning genom ►M4 ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller eller ett annat laboratorium som en medlemsstat har anvisat för detta ändamål ◄, sända in prover från varje tillverkningssats av bulkvaran och/eller den färdiga produkten innan den släpps fri för försäljning, såvida inte de ansvariga myndigheterna i en annan medlemsstat undersökt ifrågavarande tillverkningssats och förklarat att den uppfyller de specifikationer som har godkänts. Medlemsstaterna skall se till att varje sådan undersökning slutförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

Artikel 115

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

▼M10

Artikel 116

De behöriga myndigheterna ska tillfälligt återkalla, upphäva, eller ändra godkännandet för försäljning, om de anser att läkemedlet är skadligt, att det saknar terapeutisk effekt, att risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt eller att dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt anses inte föreligga om det konstateras att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

▼M10

►C2 Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas, eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, 10, 10a, 10b, 10c eller 11 ◄ är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 23, om de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a inte har uppfyllts eller om de kontroller som avses i artikel 112 inte har utförts.

▼M11

Det andra stycket i denna artikel ska även tillämpas om tillverkningen av läkemedel inte genomförs i överensstämmelse med de uppgifter som lämnas i enlighet med artikel 8.3 d, eller om kontrollerna inte genomförs i överensstämmelse med de kontrollmetoder som beskrivs i artikel 8.3 h.

▼B

Artikel 117

▼M4

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

▼M10

a) läkemedlet är skadligt, eller

▼M4

b) det saknar terapeutisk effekt, eller

▼M10

c) risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt, eller

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

3. Den behöriga myndigheten får, för ett läkemedel vars tillhandahållande har förbjudits eller som tillfälligt har dragits tillbaka från marknaden i enlighet med punkterna 1 och 2, vid särskilda omständigheter under en övergångsperiod tillåta att läkemedlet lämnas ut till patienter som redan behandlas med läkemedlet.

▼M11

Artikel 117a

1. Medlemsstaterna ska ha ett system som syftar till att förhindra att läkemedel som misstänks innebära en hälsorisk når patienten.

▼M11

2. Det system som avses i punkt 1 ska omfatta mottagande och hantering av anmälningar om misstänkta förfalskade läkemedel liksom av misstänkta kvalitetsdefekter hos läkemedel. Det systemet ska också omfatta indragningar av läkemedel som gjorts av innehavare av godkännande för försäljning eller indragningar av läkemedel från marknaden som beordrats av de behöriga nationella myndigheterna från alla berörda aktörer i försörjningskedjan såväl under som utanför normal arbetstid. Systemet ska också möjliggöra indragningar, när det är nödvändigt med hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal, av läkemedel från patienter som tagit emot dessa läkemedel.

3. Om läkemedlet i fråga misstänks utgöra ett allvarligt hot mot folkhälsan ska den behöriga myndigheten i den medlemsstat där det läkemedlet först upptäcktes utan dröjsmål skicka ett snabblarm till alla medlemsstater och till alla aktörer i försörjningskedjan i den medlemsstaten. I händelse av att sådana läkemedel bedöms ha nått patienterna ska upplysningar till allmänheten omedelbart utfärdas inom 24 timmar för att dra in dessa läkemedel från patienterna. Dessa upplysningar ska innehålla tillräcklig information om de misstänkta kvalitetsdefekterna eller förfalskningen och riskerna med detta.

4. Medlemsstaterna ska senast den 22 juli 2013 underrätta kommissionen om detaljerna i deras olika nationella system som avses i denna artikel.

▼B

Artikel 118

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

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

▼M11

Artikel 118a

1. Medlemsstaterna ska föreskriva påföljder för överträdelse av de nationella bestämmelser som antagits i enlighet med detta direktiv och ska vidta nödvändiga åtgärder för att se till att dessa påföljder genomförs. Påföljderna ska vara effektiva, proportionella och avskräckande.

Dessa påföljder ska inte vara mindre stränga än de som tillämpas vid överträdelser av liknande art och svårighetsgrad enligt nationell rätt.

2. De regler som avses i punkt 1 ska bland annat inriktas på följande:

a) Tillverkning, distribution, förmedling, import och export av förfalskade läkemedel, samt tillhandahållande av förfalskade läkemedel på distans till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

▼M11

b) Överträdelser av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller tillverkning, distribution, import och export av aktiva substanser.

c) Överträdelser av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller användningen av hjälpämnen.

Om så är tillämpligt ska påföljderna beakta den risk för folkhälsan som förfalskning av läkemedel utgör.

3. Medlemsstaterna ska senast den 2 januari 2013 till kommissionen anmäla de nationella bestämmelser som antagits i enlighet med denna artikel och ska utan dröjsmål anmäla senare ändringar av dessa bestämmelser.

Kommissionen ska senast den 2 januari 2018 lägga fram en rapport inför Europaparlamentet och rådet med en översyn av medlemsstaternas införlivandeåtgärder när det gäller denna artikel, tillsammans med en utvärdering av hur effektiva dessa åtgärder är.

Artikel 118b

Medlemsstaterna ska anordna möten där patient- och konsumentorganisationer deltar och, om så är nödvändigt, medlemsstaternas tillsynstjänstemän, för att få ut information till allmänheten om de förebyggande insatser och efterlevnadsåtgärder som vidtas för att bekämpa förfalskning av läkemedel.

Artikel 118c

Medlemsstaterna ska vid tillämpningen av detta direktiv vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de behöriga myndigheterna på läkemedelsområdet och tullmyndigheterna samarbetar.

▼M4

Artikel 119

Bestämmelserna i denna avdelning skall tillämpas på homeopatika.

▼B

AVDELNING XII

STÄNDIG KOMMITTÉ

▼M7

Artikel 120

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

▼M4

Artikel 121

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

▼M4

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

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

▼M7

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

▼M4

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

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

▼M7

4. Den ständiga kommitténs arbetsordning ska offentliggöras.

▼M13

Artikel 121a

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.

2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 22b, 23b.2a, 47, 52b och 54a ska ges till kommissionen för en period på fem år från och med den 28 januari 2019. Kommissionen ska utarbeta en rapport om delegeringen av befogenhet senast nio månader före utgången av perioden på fem år. Delegeringen av befogenhet ska genom tyst medgivande förlängas med perioder av samma längd, såvida inte Europaparlamentet eller rådet motsätter sig en sådan förlängning senast tre månader före utgången av perioden i fråga.

3. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 22b, 23b.2a, 47, 52b och 54a får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.

4. Innan kommissionen antar en delegerad akt, ska den samråda med experter som utsetts av varje medlemsstat i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning ([1]).

5. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

([1]) EUT L 123, 12.5.2016, s. 1.

▼M13

6. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 22b, 23b.2a, 47, 52b och 54a ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period på två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

▼B

AVDELNING XIII

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

▼M4

Artikel 122

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

▼M10

2. På motiverad begäran ska medlemsstaterna på elektronisk väg skicka de rapporter som avses i artikel 111.3 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat eller till myndigheten.

▼M4

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

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

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

▼B

Artikel 123

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

▼M12

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vara skyldig att utan dröjsmål meddela de berörda medlemsstaterna om varje åtgärd som innehavaren vidtagit för att dra in eller inte längre tillhandahålla ett läkemedel, begära att ett godkännande för försäljning dras in eller inte ansöka om förnyat godkännande för försäljning, med angivande av skälen för detta. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska särskilt uppge om åtgärden grundar sig på något av de skäl som anges i artiklarna 116 eller 117.1.

2a. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också meddela på det sätt som avses i punkt 2 i den här artikeln om åtgärden vidtas i ett tredjeland och när den grundar sig på något av de skäl som anges i artiklarna 116 eller 117.1.

2b. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också meddela myndigheten om den åtgärd som avses i punkt 2 eller 2a i den här artikeln grundar sig på något av de skäl som avses i artikel 116 eller 117.1.

2c. Myndigheten ska vidarebefordra meddelanden som den mottagit i enlighet med punkt 2b till samtliga medlemsstater utan oskäligt dröjsmål.

▼B

3. Medlemsstaterna skall säkerställa att lämplig information om en åtgärd som vidtagits i enlighet med punkterna 1 och 2 och som kan vara av betydelse för folkhälsan i tredje land utan dröjsmål kommer till Världshälsoorganisationens kännedom tillsammans med en kopia till myndigheten.

▼M12

4. Myndigheten ska varje år offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka godkännanden för försäljning har nekats, upphävts eller tillfälligt återkallats, vars tillhandahållande har förbjudits eller som har dragits in från marknaden, inbegripet skälen för dessa åtgärder.

▼B

Artikel 124

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

Artikel 125

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

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

▼M4

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

▼B

Artikel 126

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

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

▼M4

Artikel 126a

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

▼M10

2. Om en medlemsstat använder sig av denna möjlighet ska den vidta nödvändiga åtgärder för att se till att kraven i detta direktiv uppfylls, särskilt de som avses i avdelningarna V, VI, VIII, IX och XI. En medlemsstat får besluta att artikel 63.1 och 63.2 inte ska gälla läkemedel som beviljats godkännande enligt punkt 1.

3. Innan en medlemsstat beviljar ett sådant godkännande för försäljning

a) ska den underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i den medlemsstat i vilken det berörda läkemedlet godkänts om förslaget att bevilja ett godkännande för försäljning enligt denna artikel för läkemedlet, och

b) får den be den behöriga myndigheten i den medlemsstaten att tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten enligt artikel 21.4 och av det godkännande för försäljning av detta läkemedel som är i kraft. På begäran ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten inom 30 dagar efter det att begäran mottagits tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten och godkännandet för försäljning för detta läkemedel.

▼M4

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

▼M4

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

Artikel 126b

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

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

▼B

Artikel 127

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

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

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

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

▼M10

Artikel 127a

Om ett läkemedel ska godkännas i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och kommittén för humanläkemedel i sitt yttrande hänvisar till de rekommenderade villkoren eller begränsningarna i artikel 9.4 c, ca, cb eller cc i förordningen, får kommissionen anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 33 och 34 i det här direktivet, för genomförandet av dessa villkor eller begränsningar.

▼M4

Artikel 127b

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

▼B

AVDELNING XIV

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 128

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

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

Artikel 129

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

Artikel 130

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

▼M2

BILAGA I

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

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	Inledning och allmänna principer
Del I:	Krav på standardansökan om försäljningstillstånd
1.	Modul 1: Administrativa uppgifter
1.1.	Innehåll
1.2.	Ansökningsformulär
1.3.	Produktresumé, förpackningstext och bipacksedel
1.3.1.	Sammanfattning av produktens egenskaper
1.3.2.	Förpackningstext och bipacksedlar
1.3.3.	Modeller och prover
1.3.4.	Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna
1.4.	Upplysningar om experter
1.5.	Särskilda krav för olika typer av ansökningar
1.6.	Miljöriskbedömning
2.	Modul 2: Sammanfattningar
2.1.	Övergripande innehållsförteckning
2.2.	Inledning
2.3.	Övergripande kvalitetssammandrag
2.4.	Icke-klinisk översikt
2.5.	Klinisk översikt
2.6.	Icke-kliniskt sammandrag
2.7.	Kliniskt sammandrag
3.	Modul 3: Kemisk, farmaceutisk och biologisk information för läkemedel som innehåller kemiska och/eller biologiska aktiva substanser
3.1.	Format och disposition
3.2.	Innehåll: Grundläggande principer och krav
3.2.1.	De/-n aktiva substansen/-erna
3.2.1.1.	Allmän information och information om utgångs- och råmaterialen
3.2.1.2.	Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substansen/-erna
3.2.1.3.	Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna
3.2.1.4.	Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna
3.2.1.5.	Referensstandarder och -material
3.2.1.6.	Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.
3.2.1.7.	De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet
3.2.2.	Färdigt läkemedel
3.2.2.1.	Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet
3.2.2.2.	Farmaceutiskt utvecklingsarbete
3.2.2.3.	Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet
3.2.2.4.	Kontroll av hjälpämnen
3.2.2.5.	Kontroll av det färdiga läkemedlet
3.2.2.6.	Referensstandarder och -material
3.2.2.7.	Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet
3.2.2.8.	Det färdiga läkemedlets hållbarhet
4.	Modul 4: Icke-kliniska rapporter
4.1.	Format och disposition
4.2.	Innehåll: Grundläggande principer och krav
4.2.1.	Farmakologi

▼**M2**

4.2.2. Farmakokinetik

4.2.3. Toxikologi

5. Modul 5: Kliniska försöksrapporter

5.1. Format och disposition

5.2. Innehåll: Grundläggande principer och krav

5.2.1. Bio-farmaceutiska försöksrapporter

5.2.2. Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial

5.2.3. Rapporter om farmakokinetiska humanstudier

5.2.4. Rapporter om farmakodynamiska humanstudier

5.2.5. Försöksrapporter om effekt och säkerhet

5.2.5.1. Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen

5.2.5.2. Rapporter om okontrollerade kliniska försöksrapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska försöksrapporter

5.2.6. Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras

5.2.7. Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter

Del II: Särskilda krav på förenklad ansökan om försäljningstillstånd

1. Väletablerad medicinsk användning

2. Väsentligen jämförbara läkemedel

3. Kompletterande uppgifter som krävs i särskilda fall

4. Jämförbara biologiska läkemedel

5. Kombinationsläkemedel

6. Dokumentation vid ansökningar i särskilda fall

7. Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd

Del III: Krav på ansökan om försäljningstillstånd i särskilda fall

1. Biologiska läkemedel

1.1. Plasmaderiverade läkemedel

1.2. Vacciner

2. Radioaktiva läkemedel och prekursorer

2.1. Radioaktiva läkemedel

2.2. Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning

3. Homeopatika

4. Växtbaserade läkemedel

5. Särläkemedel

Del IV: Läkemedel för avancerad terapi

1. Inledning

2. Definitioner

2.1 Läkemedel för genterapi

2.2 Läkemedel för somatisk cellterapi

3. Särskilda krav med hänsyn till modul 3

3.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

3.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

3.2.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial

3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus

3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler

3.2.1.3

3.2.1.4

▼**M2**

3.2.1.5

3.2.2 Särskilda krav

3.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

3.3.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial

3.3.2 Särskilda krav

3.3.2.1 Utgångsmaterial

3.3.2.2 Tillverkningsprocess

3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi

3.3.2.4 Hjälpämnen

3.3.2.5 Utvecklingsstudier

3.3.2.6 Referensmaterial

3.4 Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter

3.4.1 Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007

3.4.2 Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007

4. Särskilda krav med hänsyn till modul 4

4.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

4.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

4.2.1 Farmakologi

4.2.2 Farmakokinetik

4.2.3 Toxikologi

4.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

4.3.1 Farmakologi

4.3.2 Farmakokinetik

4.3.3 Toxikologi

5. Särskilda krav med hänsyn till modul 5

5.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

5.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

5.2.1 Farmakokinetiska studier på människa

5.2.2 Farmakodynamiska studier på människa

5.2.3 Säkerhetsstudier

5.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.1 Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler

5.3.2 Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.3 Säkerhetsstudier

5.4 Särskilda krav för vävnadstekniska produkter

5.4.1 Farmakokinetiska studier

5.4.2 Farmakodynamiska studier

5.4.3 Säkerhetsstudier

▼M2

Inledning och allmänna principer

1) De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8 och artikel 10.1 skall redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och den vägledning som kommissionen har offentliggjort i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 2 B, Anvisning för sökande, Läkemedel för humant bruk, Redovisning och innehåll, CTD (*Common Technical Document*: Enhetlig teknisk handling).

2) De särskilda uppgifterna och handlingarna skall redovisas i fem moduler enligt följande: Modul 1 med EU-specifika administrativa uppgifter, modul 2 med kvalitetssammandrag och icke-kliniska och kliniska sammanfattningar, modul 3 med kemisk, farmaceutisk och biologisk information, modul 4 med icke-kliniska rapporter och modul 5 med kliniska försöksrapporter. Denna uppställning innebär att samma format tillämpas i alla ICH-regioner ([1]) (Europeiska gemenskapen, USA och Japan). De fem modulerna skall noga följa instruktionerna i vol. 2 B enligt ovan när det gäller format, innehåll och numrering.

3) EU:s CTD-disposition skall användas vid alla slags ansökningar om försäljningstillstånd oberoende av vilket ansökningsförfarande det gäller (dvs. centraliserat, decentraliserat eller nationellt) och av om det rör sig om en fullständig eller en förkortad ansökan. Den skall vidare användas oberoende av produkttyp, även för nya kemiska enheter (NCE) radioaktiva läkemedel, plasmaderivat, vaccin, örtmediciner osv.

4) Vid sammanställning av ansökan om försäljningstillstånd skall de sökande också ta hänsyn till de vetenskapliga riktlinjer om humanläkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som kommittén för farmaceutiska specialiteter har antagit och som Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMEA) har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika volymer som ingår i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen.

5) För de kvalitetsrelaterade delarna (kemiska, farmaceutiska och biologiska) i ansökan gäller alla monografier, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén.

6) Tillverkningsmetoden skall uppfylla kraven i kommissionens direktiv 91/356/EEG om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel för humant bruk ([2]) och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som kommissionen har utfärdat i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 4.

7) All information som är av betydelse för bedömningen av läkemedlet skall ingå i ansökan vare sig den är fördelaktig eller ofördelaktig för produkten. Särskilt viktigt är att ange alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda farmakologiska och toxikologiska eller kliniska prövningar eller försök, som har samband med produkten, och/eller fullständiga prövningar om terapeutiska indikationer som inte omfattas av ansökan.

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

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

▼**M2**

8) Alla kliniska prövningar som görs i EU måste följa bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel ([1]). Kliniska prövningar som är gjorda utanför EU men gäller ett läkemedel som skall användas i EU, måste för att beaktas i samband med ansökan ha utformats, bedrivits och avrapporterats enligt principer för god klinisk sed och etiska normer som är likvärdiga med dem i direktiv 2001/20/EG. De skall t.ex. har genomförts enligt sådana etiska normer som Helsingforsdeklarationen ger uttryck för.

9) Icke-kliniska (farmakologiska och toxikologiska) undersökningar skall utföras enligt bestämmelser om god laboratoriesed i rådets direktiv 87/18/EEG om harmonisering av lagar och andra författningar om tilllämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ([2]) ämnen och 88/320/EEG om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) ([3]).

10) Medlemsstaterna skall dessutom se till att samtliga djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål.

11) För att förhållandet nytta-risk skall kunna övervakas fortlöpande måste all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all säkerhetsövervakningsinformation lämnas till den behöriga myndigheten. Efter det att försäljningstillstånd har meddelats skall alla förändringar i informationen om läkemedlet lämnas till den behöriga myndigheten enligt kraven i kommissionens förordningar (EG) nr 1084/2003 ([4]) och (EG) nr 1085/2003 ([5]) eller enligt nationella bestämmelser om det är relevant samt i vol. 9 i kommissionens publikation *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*.

Bilagan är i fyra delar:

— I del I beskrivs ansökningsformat, produktresumé, märkning, bipacksedel och redovisningskrav på standardansökningar (modulerna 1-5).

— Del II behandlar undantag för ”särskilda ansökningar”, dvs. väletablerad medicinsk användning, väsentligen likadana produkter, kombinationspreparat, jämförbara biologiska produkter, undantagsfall och blandansökningar (baserade både på litteratur och på egna undersökningar).

— Del III gäller ”särskilda ansökningskrav” för biologiska läkemedel (huvuddokument för plasma och vaccinantigen), radioaktiva läkemedel, homeopatika, örtmediciner och särläkemedel.

([1]) EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.
([2]) EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.
([3]) EGT L 145, 11.6.1988, s. 35.
([4]) Se sidan 1 i denna tidning.
([5]) Se sidan 24 i denna tidning.

▼M2

— Del IV behandlar ”läkemedel för avancerad terapi” och gäller särskilda krav för gentekniska läkemedel (baserade på humana autologa eller allogena system, alternativt xenogena system) läkemedel för cellterapi med hjälp av mänskligt eller animaliskt ursprungsmaterial samt xenogen transplantationsläkemedel.

DEL I

KRAV PÅ STANDARDANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

1. Modul 1: Administrativa uppgifter

1.1. **Innehåll**

En utförlig innehållsförteckning över modulerna 1-5 i ansökan om försäljningstillstånd skall tillhandahållas.

1.2. **Ansökningsformulär**

Det läkemedel som ansökan gäller skall anges med namn och namn på aktiv/-a substans/-er samt läkemedelsform, administreringssätt, styrka och produktpresentation samt förpackning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de platser där olika tillverkningssteg sköts (inbegripandes tillverkaren av slutprodukten och en eller flera tillverkare av den/de aktiva substansen/-erna) och, om det är relevant, importörens namn och adress.

Typ av ansökan skall anges och vilka varuprover som eventuellt bifogas.

Till de administrativa uppgifterna skall bifogas kopior av det tillverkningstillstånd som avses i artikel 40 samt en förteckning över de länder i vilka tillstånd har beviljats, kopior av samtliga produktresuméer enligt artikel 11 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

På grundval av ansökningsformuläret skall information tillhandahållas om bl.a. det läkemedel ansökan gäller, rättslig grund för ansökan, vem som skall inneha det sökta försäljningstillståndet, vem eller vilka som tillverkar läkemedlet, om huruvida det är ett särläkemedel, om vetenskapliga råd och pediatriskt utvecklingsprogram.

1.3. **Produktresumé, förpackningstext och bipacksedel**

1.3.1. *Sammanfattning av produktens egenskaper*

Den sökande skall föreslå en produktresumé enligt artikel 11.

1.3.2. *Förpackningstext och bipacksedlar*

Den sökande skall tillhandahålla ett förslag till texter på ytter- och innerförpackningen samt på bipacksedlarna. De skall uppfylla alla krav i avdelning V om märkning av humanläkemedel (artikel 63) och om bipacksedeln (artikel 59).

1.3.3. *Modeller och prover*

Den sökande skall tillhandahålla prover på eller modeller av inner- och ytterförpackning, etiketter och bipacksedlar för läkemedlet.

▼M2

1.3.4. *Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna*

Om tillämpligt skall, som bilaga till de administrativa uppgifterna i ansökningsformuläret, kopior lämnas på alla produktresuméer enligt artiklarna 11 och 21, såsom de godkänts av medlemsstaterna, samt en förteckning över de länder där en ansökan lämnats in.

1.4. **Upplysningar om experter**

Enligt artikel 12.2 skall sakkunniga lämna utförliga rapporter om sina iakttagelser om de uppgifter och handlingar som ingår i ansökan om försäljningstillstånd och särskilt om modulerna 3, 4 och 5 (kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation, icke-klinisk dokumentation respektive klinisk dokumentation). Experterna skall ta ställning till centrala frågor om läkemedlets kvalitet och till de undersökningar som har utförts på djur och människa och visa på sådant som är av betydelse för bedömningen.

Dessa krav skall uppfyllas med hjälp av ett övergripande kvalitetssammandrag, en icke-klinisk översikt (uppgifter från djurförsök) och en klinisk översikt som skall ingå i modul 2 i ansökan om försäljningstillstånd. I modul 1 skall det finnas en försäkran som skall vara undertecknad av experterna och kortfattad information om experternas utbildning och erfarenhet. Deras fackkunskaper och yrkeserfarenhet skall vara ändamålsenlig. Experternas yrkesrelation till sökanden skall redovisas.

1.5. **Särskilda krav för olika typer av ansökningar**

Särskilda krav för olika typer av ansökningar behandlas i del II i bilagan.

1.6. **Miljöriskbedömning**

Om det är tillämpligt skall ansökningar om försäljningstillstånd innehålla en bedömning av de miljörisker som kan uppstå på grund av att läkemedlet används och/eller kastas och förslag till lämplig märkning. Miljörisker som är knutna till utsläpp av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG ([1]) skall beaktas.

Information om miljörisker skall ligga som bilaga till modul 1.

Informationen skall redovisas enligt vad som anges i direktiv 2001/18/EG, varvid eventuella anvisningar från kommissionen i samband med genomförandet av direktivet skall beaktas.

Informationen skall bestå av följande:

— En inledning.

— En kopia av ett eller flera skriftliga samtycken till avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade organismer för forsknings- eller utvecklingsändamål, i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG.

— Den information som efterfrågas i bilagorna II-IV i direktiv 2001/18/EG, bl. a. detekterings- och identifieringsmetoder och en unik kod för den genmodifierade organismen, plus eventuell ytterligare information om den genmodifierade organismen eller produkten som kan vara relevant för bedömningen av miljörisker.

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

▼M2

— En rapport som utgör en bedömning av miljöriskerna, baserad på den information som specificeras i bilagorna III och IV i direktiv 2001/18/EG och i enlighet med bilaga II i direktiv 2001/18/EG.

— Mot bakgrund av informationen ovan och miljöriskbedömningen, en slutsats som skall omfatta ett förslag till en lämplig riskhanteringsstrategi som skall inbegripa, om det är relevant för den genmodifierade organismen och produkten i fråga, en övervakningsplan för produkten efter det att den släppts ut på marknaden och anvisningar om särskilda uppgifter som bör finnas i produktresumén, förpackningstexten och på bipacksedeln.

— Lämpliga åtgärder för att informera allmänheten.

Bedömaren skall skriva under och datera redovisningen, lämna information om utbildning och yrkeserfarenhet och ange i vilket förhållande han står till sökanden.

2. Modul 2: Sammanfattningar

Modulen skall vara en sammanfattning av den kemiska, farmaceutiska och biologiska informationen, de icke-kliniska och kliniska uppgifter som lämnas i modulerna 3, 4 och 5 i ansökan om försäljningstillstånd samt tillhandahålla de rapporter/översikter som beskrivs i artikel 12 i detta direktiv.

Kritiska frågor skall diskuteras och analyseras. Faktasammandrag inbegripandes tabeller skall tillhandahållas. Dessa rapporter skall innehålla korshänvisningar till tabeller eller till information som finns i den huvudsakliga dokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation), modul 4 (icke-klinisk dokumentation) och modul 5 (klinisk dokumentation).

Informationen i modul 2 skall redovisas enligt instruktionerna i vol. 2 i ansökningsanvisningarna när det gäller format, innehåll och numrering. Översikterna och sammanfattningarna skall följa de grundprinciper och uppfylla de krav som anges nedan.

2.1. **Övergripande innehållsförteckning**

Modul 2 skall innehålla en innehållsförteckning för den vetenskapliga dokumentation som lämnas i modulerna 2-5.

2.2. **Inledning**

Information om farmakologisk klass, verkningssätt och föreslagen klinisk användning för det läkemedel man söker försäljningstillstånd för skall anges.

2.3. **Övergripande kvalitetssammandrag**

En redogörelse för information som anknyter till kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter skall tillhandahållas i ett övergripande kvalitetsinriktat sammandrag.

Kritiska nyckelparametrar och frågor med anknytning till kvalitetsaspekter skall betonas och en motivering skall lämnas när relevanta riktlinjer inte följs. Denna handling skall till innehåll och disposition följa motsvarande utförliga redovisning som tillhandahålls i modul 3.

2.4. **Icke-klinisk översikt**

En integrerad och kritisk bedömning av resultaten av de icke-kliniska djurförsöken/in vitro med läkemedlet skall tillhandahållas. Bedömningen skall inbegripa en diskussion av och en motivering till uppläggningen av försöken samt eventuella avsteg från relevanta riktlinjer.

Utom när det gäller biologiska läkemedel skall en bedömning av föroreningar och nedbrytningsprodukter bifogas, vari även deras eventuella farmakologiska och toxikologiska följder skall behandlas. En diskussion om betydelsen av eventuella olikheter i kiralitet, kemisk form, och renhetsprofil mellan den förening som används i de icke-kliniska försöken och i den produkt som skall saluföras skall ingå.

▼M2

För biologiska läkemedel gäller att det skall finnas en bedömning av överensstämmelsen mellan å ena sidan det material som användes i de icke-kliniska och de kliniska försöken, å andra sidan det läkemedel som skall saluföras.

Eventuella nya hjälpämnen skall underställas en särskild säkerhetsbedömning.

Läkemedlets egenskaper enligt de icke-kliniska försöken skall definieras och resultatens betydelse för läkemedlets säkerhet vid avsett kliniskt bruk på människor skall diskuteras.

2.5. **Klinisk översikt**

Den kliniska översikten skall ge en kritisk analys av de kliniska uppgifter som ingår i det kliniska sammandraget i modul 5. En redogörelse för den kliniska utvecklingen av läkemedlet, inbegripandes en kritisk försöksuppläggning, beslut i samband med försöken och försöksprestanda, skall tillhandahållas.

En kort översikt över kliniska resultat, inbegripandes viktiga begränsningar liksom en utvärdering av nyttan och riskerna baserad på slutsatserna från de kliniska försöken skall tillhandahållas. En tolkning av hur uppgifter om effekt och säkerhet stödjer den föreslagna doseringen och målindikationerna samt en utvärdering av hur produktresumén och andra infallsvinklar kommer att optimera nyttan och hantera riskerna skall tillhandahållas.

En förklaring skall ges till frågor om effekt och säkerhet som förekommit under utvecklingsarbetet och till olösta frågor.

2.6. **Icke-kliniskt sammanfattning**

Resultat från farmakologiska, farmakokinetiska och toxikologiska djurförsök/in vitro skall lämnas i form av skrivna faktasammandrag med tabeller och de skall disponeras enligt följande:

— Inledning

— Farmakologi Skriftligt sammandrag

— Farmakologi Tabellsammandrag

— Farmakokinetik Skriftligt sammandrag

— Farmakokinetik Tabellsammandrag

— Toxikologi Skriftligt sammandrag

— Toxikologi Tabellsammandrag

2.7. **Kliniskt sammanfattning**

Ett detaljerat faktasammandrag av den kliniska information om läkemedlet som finns i modul 5 skall tillhandahållas. Den skall innehålla resultaten av alla biofarmaceutiska försök, kliniska farmakologiska försök och kliniska försök om effekt och säkerhet. En kort beskrivning av varje försök krävs.

Sammandraget av den kliniska informationen skall disponeras enligt följande:

— Sammandrag av biofarmaceutiska försök och därtill kopplade analysmetoder

— Sammandrag av kliniska farmakologiska försök

— Sammandrag av klinisk effekt

— Sammandrag av klinisk säkerhet

— Kort beskrivning av varje försök

▼M2

3. MODUL 3: KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK INFORMATION FÖR LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER KEMISKA OCH/ELLER BIOLOGISKA AKTIVA SUBSTANSER

3.1. **Format och disposition**

Modul 3 skall disponeras enligt följande:

— Innehåll

— Uppgiftsredovisning

— *Aktiv substans*

Allmän information

— Nomenklatur

— Struktur

— Allmänna egenskaper

Tillverkning

— Tillverkare

— Beskrivning av tillverkningsmetoden och processtyrning

— Materialkontroll

— Kontroll av kritiska moment och intermediat

— Processvalidering och/eller -utvärdering

— Utveckling av tillverkningsmetoden

Karakterisering

— Klarläggande av struktur och andra egenskaper

— Föroreningar

Kontroll av den aktiva substansen

— Specifikation

— Analytiska förfaranden

— Validering av analytiska förfaranden

— Satsanalyser

— Motivering för specifikationen

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

— Sammandrag och slutsatser om hållbarhet

— Stabilitetsprotokoll och stabilitetsgaranti för tiden efter godkännandet

— Stabilitetsuppgifter

— *Färdigt läkemedel*

Beskrivning och sammansättning av läkemedlet

Farmaceutiskt utvecklingsarbete

— Läkemedlets beståndsdelar

— Aktiv substans

— Hjälpämnen

— Läkemedel

— Utveckling av formulering

— Översatsningar

— Fysikal-kemiska och biologiska egenskaper

— Utveckling av tillverkningsmetoden

— Förslutningssystem för behållare

— Mikrobiologiska egenskaper

— Kompatibilitet

▼**M2**

Tillverkning

— Tillverkare

— Satsformel

— Beskrivning av tillverkningsmetoden och processtyrning

— Kontroll av kritiska moment och mellanprodukter

— Processvalidering och/eller -utvärdering

Kontroll av hjälpämnen

— Specifikationer

— Analytiska förfaranden

— Validering av analytiska förfaranden

— Motivering för specifikationerna

— Hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung

— Nya hjälpämnen

Kontroll av det färdiga läkemedlet

— Specifikation/-er

— Analytiska förfaranden

— Validering av analytiska förfaranden

— Satsanalyser

— Karakterisering av föroreningar

— Motivering för specifikation/-er

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

— Sammanfattning och slutsatser om hållbarhet

— Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet

— Stabilitetsuppgifter

— *Bilagor*

— Anläggningar och utrustning (endast för biologiska läkemedel)

— Säkerhetsbedömning rörande främmande agens

— Hjälpämnen

— *Ytterligare upplysningar för EU*

— Processvalideringsschema för läkemedlet

— Medicintekniskt hjälpmedel

▼M2

— Certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet

— Läkemedel som innehåller eller framställs under användning av material av animaliskt och/eller humant ursprung (TSE-förfarandet)

— Litteraturhänvisningar

3.2. **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

1) De kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter som skall lämnas skall, när det gäller aktiv/-a substans/-er och det färdiga läkemedlet, innehålla all relevant information om utvecklingsarbetet, tillverkningsmetoden, beskrivning och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning dels av kompositionen dels av det färdiga läkemedlet.

2) Två uppsättningar av informationen skall lämnas, en om aktiv/-a substans/-er, en om det färdiga läkemedlet.

3) Denna modul skall dessutom innehålla utförlig information om de utgångs- eller råmaterial som används vid tillverkning av de/-n aktiva substansen/-erna och de hjälpämnen som ingår i det färdiga läkemedlets komposition.

4) Alla förfaranden och metoder som används vid tillverkning och kontroll av den aktiva substansen och det färdiga läkemedlet skall beskrivas så noggrant att de kan upprepas i kontrollförsök som kan komma att utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Samtliga provningsmetoder skall överensstämma med vetenskaplig praxis vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas. Om provningsmetoderna finns i Europeiska farmakopén skall beskrivningen ersättas med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel.

5) Monografierna i Europeiska farmakopén skall gälla för alla substanser, beredningar och läkemedelsformer som förekommer där. Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat kräva att de skall motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Om ett material i Europeiska farmakopén eller i en nationell farmakopé har framställts med hjälp av en metod som kan lämna föroreningar som inte finns med i farmakopéns monografi skall emellertid dessa föroreningar och deras maximala toleransnivåer uppges och ett lämpligt testförfarande beskrivas. I de fall då specifikationen i monografin i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats nationella farmakopé är otillräcklig för att garantera substansens kvalitet, kan de behöriga myndigheterna begära bättre anpassade specifikationer från innehavaren av försäljningstillståndet. De behöriga myndigheterna skall informera de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén. Innehavaren av försäljningstillståndet skall förse dessa myndigheter med information om de uppgifter som uppgetts vara otillräckliga och med de ytterligare specifikationer som tillämpats.

Om de analytiska förfarandena finns i Europeiska farmakopén kan beskrivningen ersättas i varje relevant avsnitt med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel.

▼M2

6) Om utgångsmaterial eller råmaterial, aktiv/-a substans/-er eller hjälpämne/-n varken finns beskrivna i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialen motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och valideringen av de analytiska förfaranden som nämns i monografin samt en översättning om det är lämpligt.

7) Om den aktiva substansen och/eller ett råmaterial, utgångsmaterial eller hjälpämne behandlas i en monografi i Europeiska farmakopén, får sökanden begära ett Certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet, som beviljas av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och skall fogas till relevant avsnitt i denna modul. Sådana lämplighetsintyg med anknytning till en monografi i Europeiska farmakopén ersätter relevanta uppgifter i motsvarande avsnitt i denna modul. Tillverkaren skall lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan lämplighetsintyget beviljades av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalite.

8) Om den aktiva substansen är väldefinierad får tillverkaren eller sökanden lämna

i) en utförlig beskrivning av tillverkningsmetoden,

ii) kvalitetsstyrning under tillverkningen, och

iii) processvalidering

i en separat handling direkt till de behöriga myndigheterna genom tillverkarens försorg, varvid denna handling skall betraktas som huvuddokument för den aktiva substansen.

I så fall måste tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningssatsernas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna. Dessa dokument och uppgifter kommer även att lämnas till sökanden om de berör den öppna delen av huvuddokumentet.

9) Särskilda skyddsåtgärder för att förhindra överföring av animal spongiform encefalopati (material från idisslare): För varje moment i tillverkningsprocessen måste sökanden visa att det material som används uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i Europeiska unionens officiella tidning. Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen med hjälp av ett certifikat över tillämplighet för relevant monografi i Europeiska farmakopén, varvid detta skall ha utfärdats av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet, eller genom vetenskaplig bevisning.

10) För främmande agens gäller att information om hur riskerna för eventuell förorening från virala eller andra främmande agens bedöms skall tillhandahållas enligt relevanta riktlinjer och relevant allmän monografi och allmänt kapitel i Europeiska farmakopén.

▼M2

11) All särskild utrustning som eventuellt används under något moment i tillverkningsmetoden eller processtyrningen skall beskrivas tillräckligt utförligt.

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

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

3.2.1. *De/-n aktiva substansen/-erna*

3.2.1.1. Allmän information och information om utgångs- och råmaterialen

a) Information om den aktiva substansens nomenklatur skall tillhandahållas, inbegripandes rekommenderat internationellt generiskt namn (INN), namn enligt Europeiska farmakopén om det är relevant, kemisk benämning eller benämningar.

Strukturformel, inbegripandes relativ och absolut stereokemi, molekylformel och relativ molekylmassa skall tillhandahållas. För biotekniska läkemedel skall en schematisk aminosyrasekvens och relativ molekylmassa tillhandahållas om det är lämpligt.

En förteckning skall tillhandahållas över fysikal-kemiska och andra relevanta egenskaper hos den aktiva substansen, inbegripandes biologisk aktivitet för biologiska läkemedel.

b) För denna bilagas ändamål skall utgångsmaterial betyda allt material som den aktiva substansen tillverkas av eller utvinns ur.

När det gäller biologiska läkemedel skall utgångsmaterial betyda alla substanser av biologiskt ursprung, t.ex. mikroorganismer, organ och vävnader av växt- eller djurursprung, celler eller vätskor (inklusive blod och plasma) från människor eller djur och konstruktioner för bioteknisk modifiering av celler (cellsubstrat, antingen de är rekombinanta eller ej, inklusive primärceller).

Ett biologiskt läkemedel är en produkt vars aktiva substans utgörs av en biologisk substans. En biologisk substans är en substans som framställs eller extraheras från en biologisk källa, och för vilken en kombination av fysikal-kemisk-biologisk testning och produktionsprocessen och kontrollen av denna krävs för dess karakteristik och kvalitetsbestämning. Följande produkter skall därför anses vara biologiska läkemedel: immunologiska läkemedel och läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor enligt definition i artikel 1.4 och 1.10, läkemedel som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93 samt läkemedel för avancerad terapi enligt definition i del IV i denna bilaga.

Alla andra ämnen som används för att tillverka eller utvinna de/-n aktiva substansen/-erna, men som denna aktiva substans inte direkt härrör ur, t.ex. reagenser, odlingssubstrat, serum från kalvfoster, tillsatser samt buffertämnen som används vid kromatografi osv., skall kallas råmaterial.

3.2.1.2. Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substans/-erna

a) Beskrivningen av hur den aktiva substansen tillverkas utgör ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. För att tillverkningsmetoden och processtyrningen skall kunna beskrivas riktigt måste lämplig information enligt riktlinjer från läkemedelsmyndigheten tillhandahållas.

▼M2

b) Alla material som används för att tillverka de/-n aktiva substansen/-erna skall förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Information om dessa materials kvalitet och hur de kontrolleras skall tillhandahållas. Information som visar att materialen uppfyller sådana kvalitetskrav som är lämpliga för det avsedda ändamålet skall tillhandahållas.

Råmaterialen skall förtecknas och information om deras kvalitet och hur den kontrolleras skall tillhandahållas.

Information om namn, adress och ansvarsområde för varje tillverkare, även underleverantörer, och om varje produktionsplats eller anläggning som förväntas delta i tillverkningen och analyserna skall tillhandahållas.

c) För biologiska läkemedel skall följande ytterligare krav gälla:

Utgångsmaterialens ursprung och bakgrundshistoria skall beskrivas och dokumenteras.

När det gäller de särskilda skyddsåtgärderna mot överföring av animal spongiform encefalopati, måste den sökande visa att den aktiva substansen uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och de uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i Europeiska unionens officiella tidning.

Om cellbanker används skall det kunna visas att cellernas egenskaper inte förändrats vid den nivå då de används i tillverkningen och därefter.

Ympmaterial, cellbanker, pooler för sera eller plasma och andra material av biologiskt ursprung och, så vitt möjligt, materialen som de utvunnits från skall undersökas med avseende på eventuella främmande agens.

Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall kunna styrkas.

Produktionen av vacciner skall så långt möjligt baseras på ett lotsystem för ympkulturer och på etablerade cellbanker. För bakteriella vacciner och virusvacciner skall smittämnets egenskaper visas på ympkulturen. För levande vacciner skall dessutom de försvagande egenskapernas hållbarhet visas på ympkulturen. Om denna bevisning inte är tillräcklig skall de försvagande egenskaperna även verifieras under produktionsstadiet.

För läkemedel som beretts av humant blod eller human plasma skall ursprunget och kriterierna och metoderna vid insamling, transport och lagring av utgångsmaterialet beskrivas och dokumenteras enligt bestämmelserna i del III i bilagan.

Anläggningar och utrustning vid tillverkningen skall beskrivas.

d) Provningar och krav för godkännande i varje kritisk fas, information om intermediatens kvalitet och hur de kontrolleras samt processvaliderings- och/eller utvärderingsstudier skall tillhandahållas om det är lämpligt.

e) Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall kunna styrkas i det avsnitt som behandlar utvärderingen av skyddet mot virus.

▼M2

f) En beskrivning och diskussion om viktiga förändringar i tillverkningsprocessen under utvecklingsarbetet och/eller tillverkningen av den aktiva substansen skall tillhandahållas.

3.2.1.3. Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna

Uppgifter som klargör de/-n aktiva substansen/-ernas struktur och andra egenskaper skall tillhandahållas.

Bekräftelse av de/-n aktiva substansens/-ernas struktur baserad på någon fysikal-kemisk och/eller immuno-kemisk och/eller biologisk metod, liksom även information om föroreningar skall tillhandahållas.

3.2.1.4. Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna

Utförlig information om de specifikationer som används för rutinkontroller av de/-n aktiva substansen/erna, motivering till valet av dessa specifikationer, analysmetoder och deras validering skall tillhandahållas.

Resultaten av den kontroll som utförts på enskilda satser under utvecklingsarbetet skall tillhandahållas.

3.2.1.5. Referensstandarder och -material

Referensberedningar och referensstandarder skall identifieras och utförligt beskrivas. Om det är relevant skall kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén användas.

3.2.1.6. Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.

En beskrivning av behållaren och förslutningsanordningen, inbegripandes angivande av alla primära förpackningsmaterial och specifikationerna för dessa, skall tillhandahållas.

3.2.1.7. De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet

a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilken studieuppläggning som använts och vad undersökningarna gett för resultat skall tillhandahållas.

b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsundersökningarna, samt information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format.

c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

3.2.2. *Färdigt läkemedel*

3.2.2.1. Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet

En beskrivning av det färdiga läkemedlet och dess sammansättning skall tillhandahållas. Informationen skall omfatta en beskrivning av läkemedelsform och komposition med alla beståndsdelar i det färdiga läkemedlet, mängd angiven på enhetsbasis och funktion för följande beståndsdelar:

— De/-n aktiva substansen/-erna.

— Hjälpämnet/-enas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen osv.

— Beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till patienten, vilka ingår i läkemedlets hölje (hårda kapslar, mjuka kapslar, rektalkapslar, dragerade tabletter, filmdragerade tabletter osv.).

▼M2

— Dessa uppgifter skall kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de anordningar som krävs vid användningen eller administreringen av läkemedlet och som skall levereras tillsammans med läkemedlet.

Utan att tillämpningen av övriga bestämmelser i artikel 8.3 c påverkas skall den ”gängse terminologin” vid beskrivningen av beståndsdelarna i läkemedel vara följande:

— För substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – den benämning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé.

— För andra substanser, det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av WHO eller, om inget sådant finns, den exakta vetenskapliga benämningen. För substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och tillverkningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer.

— Vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den ”E”-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG(94) av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel ([1]) och/eller Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG av den 30 juni 1994 om färgämnen för användning i livsmedel ([2]).

Vad gäller ”kvantitativ sammansättning” för de/-n aktiva substansen/-erna i ett färdigt läkemedel måste, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans anges vikt eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per mass- eller volymenhet.

Aktiva substanser som föreligger i form av föreningar eller derivat skall anges kvantitativt genom totalvikten och, om så är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylen.

För läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken försäljningstillstånd söks för första gången i någon medlemsstat, skall den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylen. För alla läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna skall den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

Enheter för biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras molekylärt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av WHO skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats skall enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om ämnenas aktivitet, och detta görs genom att enheterna i Europeiska farmakopén används där så är tillämpligt.

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

▼M2

3.2.2.2. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

Detta kapitel skall ägnas åt information om det utvecklingsarbete som bedrivits för att fastställa att läkemedelsform, komposition, tillverkningsmetod, behållarens förslutningsanordning, mikrobiologiska egenskaper och bruksanvisningen är lämpliga för det avsedda bruk som ansökan om försäljningstillstånd gäller.

De försök som beskrivs i detta kapitel är fristående från de rutinprovningar som genomförs enligt specifikationerna. Kritiska parametrar i beredningen och inslag i processen som kan inverka på möjligheterna att serietillverka läkemedlet, på dess prestanda eller kvalitet skall klarläggas och beskrivas. Om det är lämpligt skall genom hänvisning kompletterande uppgifter fogas till relevanta kapitel i modul 4 (Icke-kliniska undersökningsrapporter) och modul 5 (Kliniska undersökningsrapporter) i ansökan om försäljningstillstånd.

a) Den aktiva substansens kompatibilitet med hjälpämnena samt sådana fysikal-kemiska nyckelegenskaper hos den aktiva substansen som kan påverka det färdiga läkemedlets prestanda eller olika aktiva substansers kompatibilitet sinsemellan om läkemedlet är en kombinationsprodukt skall dokumenteras.

b) Val av hjälpämnen, särskilt med hänsyn till deras respektive funktioner och koncentration, skall dokumenteras.

c) En beskrivning av utvecklingsarbetet bakom det färdiga läkemedlet skall tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och bruk skall beaktas.

d) Eventuella översatsningar i kompositionen eller kompositionerna skall motiveras.

e) När det gäller fysikal-kemiska och biologiska egenskaper, skall alla parametrar med bäring på det färdiga läkemedlets prestanda diskuteras och dokumenteras.

f) Information om val och optimering av tillverkningsmetoden liksom skillnader mellan en eller flera tillverkningsmetoder som använts för att producera centrala kliniska satser och den tillverkningsmetod som används för det föreslagna färdiga läkemedlet skall tillhandahållas.

g) Vald behållares och förslutningsanordnings lämplighet för lagring, frakt och användning av det färdiga läkemedlet skall dokumenteras. Hänsyn skall tas till en eventuell interaktion mellan läkemedlet och dess behållare.

h) Mikrobiologiska betingelser kopplade till administreringssättet med hänsyn till icke-sterila och sterila produkter skall överensstämma med och dokumenteras enligt vad som anges i Europeiska farmakopén.

i) Det färdiga läkemedlets kompatibilitet med upplösningsmedel eller doseringsanordningar skall dokumenteras och användas som informationsunderlag till märkningen.

3.2.2.3. Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet

a) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som skall ingå i ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8.3 d skall utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

▼M2

Den skall därför omfatta minst följande:

— Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen, t.ex. processtyrning och motsvarande krav för godkännande, så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av den läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.

— Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om garantier för att den färdiga produkten är homogen.

— Experiment som styrker valet av tillverkningsprocess, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.

— För sterila läkemedel, detaljer om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

— En noggrant beskriven satsformel.

Information om namn, adress och ansvarsområde för varje tillverkare, även underleverantörer, och om varje produktionsplats eller anläggning som förväntas delta i tillverkningen och analyserna skall tillhandahållas.

b) Uppgifter om de kontrollprov på produkten som kan utföras vid valfritt intermediat i tillverkningsmetoden och som visar att processen är tillförlitlig skall inkluderas.

Dessa prov är väsentliga för att göra det möjligt att kontrollera att läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av den färdiga produkten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser (eller av samtliga hjälpsubstanser som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna).

Detsamma gäller när kontrollen av den färdiga produktens kvalitet beror på provtagning under själva framställningsprocessen, särskilt i de fall då läkemedlet huvudsakligen definieras genom framställningssättet.

c) Beskrivning, dokumentation och resultat från valideringsprov av kritiska moment eller kritiska test som används under tillverkningsprocessen skall tillhandahållas.

3.2.2.4. Kontroll av hjälpämnen

a) Alla material som används för att tillverka ett eller flera hjälpämnen skall förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Information om dessa materials kvalitet och hur de kontrolleras skall tillhandahållas. Information som visar att materialen uppfyller sådana kvalitetskrav som är lämpliga för det avsedda ändamålet skall tillhandahållas.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG och/eller direktiv 94/36/EG. Dessutom skall färgämnena uppfylla renhetskraven enligt direktiv 95/45/EG i dess ändrade lydelse.

b) Specifikationerna och motiveringen för dessa skall vara utförlig för varje hjälpämne. De analytiska metoderna skall beskrivas och vara tillbörligt validerade.

c) Särskild uppmärksamhet skall ägnas hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung.

▼M2

När det gäller de särskilda skyddsåtgärderna mot överföring av animal spongiform encefalopati, måste sökanden för varje moment i tillverkningsmetoden visa att även hjälpämnena uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i Europeiska unionens officiella tidning.

Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen företrädesvis med hjälp av ett lämplighetsintyg för relevant monografi om överförbar spongiform encefalopati i Europeiska farmakopén eller med hjälp av vetenskapliga uppgifter som styrker överensstämmelse.

d) Nya hjälpämnen

När ett eller flera hjälpämnen används för första gången i ett läkemedel eller skall administreras på ett nytt sätt skall fullständig dokumentation om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till underbyggande data om säkerhet, både icke-kliniska och kliniska, tillhandahållas i samma format som föreskrivs ovan för den aktiva substansen.

En handling som omfattar detaljerad kemisk, farmaceutisk och biologisk information skall tillhandahållas. Informationen skall disponeras enligt samma format som kapitlet om de/-n aktiva substansen/-erna i modul 3.

Information om nya hjälpämnen får tillhandahållas som separat handling i samma format som anges i föregående stycken. Om sökanden inte själv tillverkar det nya hjälpämnet skall den separata handlingen ställas till sökandens förfogande så att den kan lämnas till den behöriga myndigheten.

Kompletterande information om toxicitetsförsök med det nya hjälpmedlet skall tillhandahållas i modul 4 i ansökan.

Kliniska försök skall tillhandahållas i modul 5.

3.2.2.5. Kontroll av det färdiga läkemedlet

Vid kontrollen av det färdiga läkemedlet skall en tillverkningssats av ett läkemedel omfatta samtliga enheter av en läkemedelsform som har producerats av samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av produktions- och/eller steriliseringsprocesser eller, i fråga om en kontinuerlig produktionsprocess, alla de enheter som har tillverkats under en viss tidsperiod.

Högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i den färdiga produkten skall inte överstiga ± 5 % vid tillverkningstillfället, såvida inte någon godtagbar förklaring kan lämnas till en större avvikelse.

Utförlig information om specifikationerna, (vid frisläppning och under hållbarhetstiden) motivering till varför de valts, analysmetoder och validering av dessa skall tillhandahållas.

3.2.2.6. Referensstandarder och -material

Referensberedningar och referensstandarder som används för att pröva det färdiga läkemedlet skall anges och utförligt beskrivas, om de inte tillhandahållits tidigare i det avsnitt som handlar om den aktiva substansen.

▼M2

3.2.2.7. Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet

En beskrivning av behållaren och förslutningsanordningen, inbegripandes angivande av varje primärt förpackningsmaterial samt specifikationer, skall tillhandahållas. Specifikationerna skall omfatta beskrivning och identifikation. Metoder som inte kommer från någon farmakopé skall, efter validering, inkluderas om det är lämpligt.

Icke-funktionella ytterförpackningsmaterial behöver bara beskrivas helt kort. Funktionella ytterförpackningsmaterial skall dokumenteras mera ingående.

3.2.2.8. Det färdiga läkemedlets hållbarhet

a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilka protokoll som använts och vad försöken gett för resultat skall tillhandahållas.

b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsförsöken, inbegripandes information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format. För vacciner skall information om kumulativ stabilitet tillhandahållas, när detta är tillämpligt-

c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

4. MODUL 4: ICKE-KLINISKA RAPPORTER

4.1. **Format och disposition**

Modul 4 skall disponeras enligt följande:

— Innehåll

— Försöksrapporter

  — *Farmakologi*

    — Primär farmakodynamik

    — Sekundär farmakodynamik

    — Säkerhetsfarmakologi

    — Farmakodynamiska interaktioner

  — *Farmakokinetik*

    — Analysmetoder och valideringsrapporter

    — Absorption

    — Distribution

    — Metabolism

    — Utsöndring

    — Farmakokinetiska interaktioner (icke-kliniska)

    — Andra farmakokinetiska försök

  — *Toxikologi*

    — Toxicitet efter en engångsdos (akut toxicitet)

    — Toxicitet efter upprepade doser

    — Genotoxicitet

      — In vitro

      — In vivo (inbegripandes understödjande toxikokinetiska bedömningar)

    — Cancerogenicitet

      — Långtidsstudier

      — Studier på kort eller medellång tid

▼M2

— Övriga studier

— Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

— Fertilitet och tidig embryonal utveckling

— Embryofetal utveckling

— Pre- och postnatal utveckling

— Försök där avkomman (unga djur) tillförs doser och/eller bedöms ytterligare

— Lokal tolerans

— *Andra toxicitetsförsök*

— Antigenicitet

— Immunotoxicitet

— Mekanistiska försök

— Beroende

— Metaboliter

— Föroreningar

— Övrigt

— Litteraturhänvisningar

4.2. **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

1) Av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna måste följande framgå:

a) Den potentiella toxiciteten hos läkemedlet och dess eventuella farliga och oönskade toxiska effekter när det används till människor enligt föreskrift. Dessa effekter skall bedömas med hänsyn taget till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som skall behandlas.

b) Läkemedlets farmakologiska egenskaper både i kvalitativt och kvantitativt avseende satt i relation till dess föreslagna användning på människor. Alla resultat måste vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt skall matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten.

Dessutom är det nödvändigt att läkarna får upplysningar om läkemedlets terapeutiska och toxikologiska användbarhet.

2) För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa kan kraven i denna modul behöva anpassas till enskilda produkter. Därför skall den sökande motivera valet av provningsprogram.

När provningsprogrammet upprättas skall följande beaktas:

Alla prov som kräver en upprepad administrering av produkten skall utformas så att eventuell induktion av, och interferens genom, antikroppar beaktas.

Undersökningar av fortplantningsfunktionen, av toxiciteten på embryon och foster och perinatal toxicitet samt av eventuella potentiellt mutationsframkallande eller cancerframkallande egenskaper skall beaktas. Om andra substanser än den eller de som är aktiva tillskrivs den skadliga egenskapen kan bevis för att dessa substanser har avlägsnats ersätta undersökningen.

▼M2

3) Om ett hjälpämne används för första gången inom det farmaceutiska området skall dess toxicitet och farmakokinetik undersökas.

4) Om det finns risk för betydande nedbrytning under lagringen av läkemedlet måste nedbrytningsprodukternas toxikologi beaktas.

4.2.1. *Farmakologi*

Farmakologiundersökningen skall utföras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

— För det första skall åtgärder som hänför sig till den föreslagna terapeutiska användningen undersökas och beskrivas tillbörligt. Om det är möjligt skall erkända och validerade provmetoder, både in vivo och in vitro, användas. Nya försökstekniker måste beskrivas såpass ingående att de kan upprepas. Resultaten skall uttryckas kvantitativt med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc. Om möjligt skall jämförelser göras med data som hänför sig till en substans eller substanser med liknande terapeutisk effekt.

— För det andra skall sökanden undersöka substansens potentiella oönskade farmakodynamiska effekter på fysiologiska funktioner. Undersökningarna skall göras i ett förväntat terapeutiskt exponeringsintervall eller däröver. Försökstekniken skall, om det inte är fråga om standardförfaranden, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. Varje misstänkt förändring i reaktionen efter upprepad administrering av substansen skall undersökas. SIC

När det gäller farmakodynamisk läkemedelsinteraktion kan undersökningar av aktiva substanser i kombination vara berättigade att göra antingen på farmakologiska grunder eller på grund av angiven terapeutisk effekt. I det första fallet skall den farmakodynamiska studien påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen av värde vid terapeutisk användning. I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom terapeutiska försök, skall det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas hos djur och betydelsen av eventuella sidoeffekter skall åtminstone undersökas.

4.2.2. *Farmakokinetik*

Med farmakokinetik avses studiet av de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i organismen, vilket innefattar studiet av substansernas absorption, distribution, metabolism (biotransformation) och utsöndring.

Undersökningar av dessa olika faser kan utföras med hjälp av främst fysikaliska, kemiska och biologiska metoder samt genom observation av den farmakodynamiska aktivitet som substansen besitter.

Uppgifter om distribution och elimination skall vara obligatoriska i samtliga fall där sådana data krävs för att fastställa doseringen hos människor och i fråga om kemoterapeutiska substanser (antibiotika etc.) samt substanser vilkas användning betingas av att de saknar farmakodynamiska effekter (t.ex. många diagnostika).

In vitro-undersökningar kan också med fördel göras för jämförelser mellan humant och animaliskt material (dvs. proteinbindning, metabolism, interaktion mellan läkemedel).

▼M2

Farmakokinetisk undersökning av alla farmakologiskt aktiva substanser är nödvändig. I fråga om nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna i detta direktiv kan farmakokinetiska studier utelämnas om toxicitetsstudierna och de kliniska försöken motiverar detta.

Det farmakokinetiska programmet skall utformas så att jämförelser och extrapolering mellan djur och människa kan utföras.

4.2.3. *Toxikologi*

a) Toxicitet efter engångsdos

Undersökning av toxicitet efter engångsdos är en kvalitativ och kvantitativ studie av de toxiska reaktioner som kan uppträda efter tillförsel av en enstaka dos av den aktiva substansen eller av de substanser som ingår i läkemedlet i de proportioner och i det fysikalisk-kemiska tillstånd i vilka de ingår i den aktuella produkten.

En undersökning av toxicitet efter en engångsdos måste utföras enligt relevanta riktlinjer utfärdade av läkemedelsmyndigheten.

b) Toxicitet efter upprepade doser

Undersökningarna av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa de fysiologiska och/eller anatomisk-patologiska förändringar som kan framkallas genom upprepad administrering av den aktiva substansen eller den kombination av aktiva substanser som är föremål för undersökning och att fastställa sambandet mellan dessa förändringar och doseringen.

I allmänhet är det önskvärt att två undersökningar utförs, en korttidsstudie omfattande två till fyra veckor och en långtidsstudie. Längden av den senare skall anpassas till den avsedda kliniska användningen. Dess syfte är att beskriva sådana potentiella biverkningar som måste iakttas i kliniska undersökningar. Längden anges i relevanta anvisningar från läkemedelsmyndigheten.

c) Genotoxicitet

Syftet med undersökningen av mutagen och clastogen potential är att upptäcka vilka förändringar en substans kan förorsaka i det genetiska materialet hos individer eller celler. Mutagena ämnen kan vara en hälsorisk eftersom de kan framkalla mutationer i könsstamcellerna, vilket innebär en risk för ärftliga sjukdomstillstånd samt för somatiska mutationer, inklusive sådana som leder till cancer. Denna typ av studier är obligatorisk för samtliga nya substanser.

d) Carcinogenicitet

Undersökningar för att spåra cancerframkallande egenskaper skall normalt krävas i följande fall:

1. Dessa undersökningar skall utföras på alla läkemedel som kommer att användas kliniskt under en längre period i en patients liv, antingen kontinuerligt eller återkommande i perioder.

2. Dessa undersökningar rekommenderas för vissa läkemedel om det finns misstankar om carcinogenetisk effekt, t.ex. på grund av produkter av samma kategori eller med liknande struktur, alternativt på grund av resultaten från undersökningar av toxicitet efter upprepade doser.

▼M2

3. Undersökningar med uppenbart genotoxiska föreningar krävs inte, eftersom de förutsätts vara cancerframkallande oberoende av art och därmed riskfaktorer för människor. Om ett sådant läkemedel skall administreras stadigvarande till människor krävs eventuellt en långtidsstudie för att upptäcka tidiga tumörframkallande effekter.

e) Toxicitet på fortplantningsfunktion och tidiga utvecklingsstadier

Undersökningar av eventuella störningar av den hanliga eller honliga fortplantningsförmågan eller skadliga effekter på avkomman skall göras med hjälp av lämpliga studier.

Proven skall omfatta undersökningar av verkan på vuxna hanars och honors fortplantningsfunktion, undersökningar av toxiska och teratogena effekter under alla utvecklingsskeden från befruktning till sexuell mognad, även latenta effekter, när den undersökta substansen har tillförts honan under dräktigheten.

Utelämnande av dessa undersökningar måste motiveras tillbörligen.

Beroende på avsedd användning kan det krävas kompletterande undersökningar av läkemedlets effekt på utveckling när det administreras till avkomman.

Studier av toxicitet på embryo och foster skall normalt utföras på två däggdjursarter av vilka den ena inte skall vara en gnagare. Peri- och postnatala undersökningar skall utföras på minst en djurart. Om det är känt att ett läkemedels metabolism hos en särskild art liknar metabolismen hos människa, är det önskvärt att denna art medtas i undersökningen. Det är även önskvärt att en av arterna är densamma som i studierna av toxicitet vid upprepad dosering.

Undersökningarna skall utföras med hänsyn taget till de vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in.

f) Lokal tolerans

Syftet med studier av lokal tolerans är att säkerställa att läkemedel (såväl aktiva substanser som hjälpämnen) kan tolereras av de delar av kroppen som kan komma i kontakt med läkemedlen till följd av administrering vid klinisk användning. Uppläggningen av försöken skall vara sådan att eventuella mekaniska effekter vid administreringen och de rent fysikalisk-kemiska verkningar som produkterna kan ha kan särskiljas från toxikologiska och farmakodynamiska effekter.

Undersökningar av lokal tolerans skall göras med beredningar som utvecklats för humant bruk, varvid vehikeln och/eller hjälpämnena skall användas i kontrollgruppen. Om nödvändigt skall positiva kontroller/referenssubstanser ingå.

De lokala toleransprovens utformning (val av djurarter, provperiod, doseringsfrekvens, administreringssätt, dosstorlek) skall bero på vilket problem som skall undersökas och vilka administreringssätt som föreslås för kliniskt bruk. Om det är relevant skall undersökningar om lokala skadors reversibilitet utföras.

Djurförsök kan ersättas med validerade in vitro-undersökningar förutsatt att resultaten har lika hög kvalitet och kan lika bra ligga till grund för en säkerhetsbedömning.

▼M2

Sensibiliseringsframkallande verkan av kemiska preparat som appliceras direkt på huden (t.ex. produkter för hud, ändtarm, vagina) skall bedömas med hjälp av minst ett av de nu tillgängliga testprogrammen (marsvinsprov eller LLNA-prov).

5. Modul 5: Kliniska Studierapporter

5.1. **Format och disposition**

Modul 5 skall disponeras enligt följande:

— Innehållsförteckning för kliniska studierapporter

— Tabellförteckning över alla kliniska studier

— Kliniska studierapporter

— *Bio-farmaceutiska Studierapporter*

— Studierapporter över biotillgänglighet

— Studierapporter om jämförande biotillgänglighet och bioekvivalens

— Studierapporter angående in vivo-in vitro korrelation

— Rapporter om bioanalytiska och analytiska metoder

— *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med användning av mänskligt biomaterial*

— Studierapporter om plasmaproteinbindning

— Studierapporter om levermetabolism och interaktion

— Rapporter om studier med annat mänskligt biomaterial

— *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos friska försökspersoner och om inledande tolerans

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos patienter och om inledande tolerans

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för endogen faktor

— Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för exogen faktor

— Studierapporter om farmakokinetiska populationsundersökningar

— *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

— Farmakodynamik och farmakokinetik hos friska försökspersoner / Försöksrapporter om farmakodynamik

— Farmakodynamik och farmakokinetik hos patienter / Försöksrapporter om farmakodynamik

— *Försöksrapporterberäffande effekt och säkerhet*

— Rapporter om kontrollerade kliniska studier med relevans för den sökta indikationen

▼M2

— Rapporter avseende öppna kliniska studier

— Rapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning, bl.a. eventuella formella integrerade analyser, metaanalyser och bridging-analyser.

— Andra försöksrapporter

— *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*

— Litteraturhänvisningar

5.2. **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

a) De kliniska uppgifter som skall lämnas enligt artikel 8.3 i och artikel 10.1 måste göra det möjligt att på tillräckligt goda grunder och med vetenskapligt giltiga skäl ta ställning till om läkemedlet uppfyller kriterierna för att ett godkännande för försäljning skall kunna beviljas. Därav följer att det är ett väsentligt krav att resultaten av samtliga kliniska prövningar meddelas, såväl de som är gynnsamma för produkten som de som är ogynnsamma.

b) Kliniska prövningar måste alltid föregås av tillräckliga farmakologiska och toxikologiska djurförsök enligt kraven i modul 4 i bilagan. Försöksledaren måste göra sig förtrogen med de slutsatser som har dragits av de farmakologiska och toxikologiska försöken och därför måste den sökande förse honom åtminstone med en försöksledarbroschyr som innehåller alla uppgifter av betydelse som är kända innan den kliniska prövningen inleds och som innefattar kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter, toxikologiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter för djur och resultat av tidigare kliniska prövningar tillsammans med de uppgifter som behövs för att motivera den föreslagna prövningens art, omfattning och längd. Fullständiga farmakologiska och toxikologiska rapporter skall finnas tillgängliga vid anfordran. Beträffande material av animaliskt ursprung eller från människa skall alla tillgängliga resurser utnyttjas för att säkerställa skydd mot överföring av infektiösa agens innan prövningen inleds.

c) Innehavare av försäljningstillstånd skall tillse att all nödvändig dokumentation om kliniska försök (inklusive rapportblanketter för fallstudier), utom patientjournaler, förvaras av dem som äger uppgifterna:

— i minst 15 år efter det att försöket har slutförts eller avbrutits

— eller i minst två år efter beviljandet av det senaste försäljningstillståndet i Europeiska gemenskapen och tills det inte längre finns några pågående eller planerade ansökningar om försäljningstillstånd i EG

— eller i minst två år efter det att den kliniska utvecklingen av den undersökta produkten formellt har avbrutits.

Patientjournaler skall förvaras i enlighet med tillämplig lagstiftning och under den längsta tid som tillåts av sjukhuset, institutionen eller privatpraktiken.

Dokumenten får dock sparas en längre tid, om det krävs enligt tillämpligt regelverk eller enligt avtal med sponsorn. Det åligger sponsorn att informera sjukhuset, institutionen eller praktiken om när dokumenten inte längre behöver sparas.

▼M2

Den som bekostar prövningen eller annan person som är i besittning av uppgifterna skall bevara all annan dokumentation som rör prövningen under hela den tid som läkemedlet är godkänt. Dokumentationen skall omfatta: Försöksplan, inklusive rational, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som undersöktes, referensläkemedlet och/eller det placebopreparat som användes; standardförfaranden vid genomförandet; alla skriftliga yttranden om försöksplan och metoder; försöksledarens broschyr: formulär med fallstudier för varje försöksperson; slutrapport; granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns. Den som bekostar prövningen eller den följande ägaren skall bevara slutrapporten i fem år efter det att läkemedlet har upphört att vara godkänt.

När det gäller kliniska prövningar som görs i EU skall den som innehar försäljningstillståndet dessutom se till att dokumentationen arkiveras enligt bestämmelserna i direktiv 2001/20/EG och att utförliga riktlinjer tillämpas.

Varje förändring av äganderätten till uppgifterna skall dokumenteras skriftligt.

Samtliga uppgifter och dokument skall på begäran göras tillgängliga för behöriga myndigheter.

d) Uppgifterna om varje klinisk prövning måste vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning

— Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som användes vid undersökningen.

— Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.

— En förteckning över försöksledarna som samtliga skall uppge namn, adress, uppdrag, kvalifikationer och kliniska uppgifter samt ange var prövningen utfördes och sammanställa uppgifter individuellt för varje patient inklusive formulär för fallbeskrivning för varje försöksperson.

— Slutrapporten, undertecknad av försöksledaren och, vid prövning på flera centra, av samtliga försöksledare eller den samordnande (ansvarige) försöksledaren.

e) De uppgifter om de kliniska prövningarna som avses ovan skall lämnas till de behöriga myndigheterna. Den sökande kan dock efter överenskommelse med de behöriga myndigheterna utelämna en del av dessa upplysningar. På begäran skall fullständig dokumentation lämnas utan dröjsmål.

Försöksledaren skall i de allmänna slutsatserna, som kan dras av de experimentella data, avge ett utlåtande om läkemedlets säkerhet under normala användningsbetingelser, dess kompatibilitet, tolerans och effekt samt all information av värde vad beträffar indikationer och kontraindikationer, dosering och behandlingens genomsnittliga varaktighet tillsammans med eventuella särskilda försiktighetsmått som bör iakttas under behandlingen och de kliniska symptomen vid överdosering. Vid rapportering av resultat av en studie som har utförts vid flera centra skall den ansvarige försöksledaren i sin sammanfattning ge ett utlåtande om det undersökta läkemedlets säkerhet och effekt på samtliga centras vägnar.

▼M2

f) De kliniska observationerna skall sammanfattas för varje prövning med uppgift om följande:

1) Antal försökspersoner med uppgift om kön.

2) Urvalsprinciper och åldersfördelning för de patientgrupper som har undersökts och för kontrollgrupperna de jämförande prövningarna.

3) Antal patienter som har skilts från prövningarna i förtid och orsakerna till detta.

4) Om kontrollerade prövningar utfördes under ovannämnda betingelser, uppgift om kontrollgruppen

— inte fick någon behandling,

— fick placebo,

— fick ett annat läkemedel med känd effekt,

— fick en annan behandling än läkemedelsterapi.

5) De iakttagna biverkningarnas frekvens.

6) Uppgifter om patienter, som löper förhöjd risk, t.ex. äldre personer, barn, kvinnor under graviditets- eller menstruationsperiod eller patienter, vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskilt övervägande.

7) Parametrar eller utvärderingskriterier för effekten och resultaten uttryckta med dessa parametrar.

8) En statistisk utvärdering av resultaten om detta är befogat med hänsyn till prövningarnas utformning och de variabler som ingår.

g) Dessutom skall den för prövningen ansvarige klinikern alltid meddela sina iakttagelser i fråga om

1) tecken på vanebildning, tillvänjning eller svårigheter vid utsättande,

2) eventuella interaktioner som observerats med andra läkemedel som givits samtidigt,

3) vilka kriterier som har legat till grund för att utesluta patienter från prövningen,

4) eventuella dödsfall som har inträffat under prövningen eller uppföljningsperioden.

h) Uppgifter om en ny kombination av läkemedelssubstanser måste vara identiska med dem som krävs för ett nytt läkemedel och måste styrka kombinationens säkerhet och effekt.

i) Om uppgifter utelämnas helt eller delvis måste detta förklaras. Om oväntade resultat uppträder under prövningarna måste ytterligare prekliniska undersökningar företas och granskas.

j) Om läkemedlet är avsett för långvarig användning skall uppgifter ges om eventuella förändringar av den farmakologiska verkan efter upprepad administrering samtidigt som en dosering vid långvarigt bruk upprättas.

5.2.1. *Bio-farmaceutiska försöksrapporter*

Försöksrapporter om biotillgänglighet, jämförande biotillgänglighet, bioekvivalens, korrelation mellan in vitro och in vivo samt om bioanalytiska och analytiska metoder skall tillhandahållas.

Om det är nödvändigt skall dessutom en bedömning av biotillgängligheten göras för att bestämma bioekvivalensen för de läkemedel som avses i artikel 10.1 a.

▼M2

5.2.2. *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial*

För denna bilagas ändamål skall mänskligt biomaterial betyda proteiner, celler, vävnader och närstående material som härrör från människa och används in vitro eller ex vivo för att undersöka farmakokinetiska egenskaper hos en medicinsk substans.

I detta hänseende skall rapporter om undersökningar av plasmaproteinbindning, levermetabolism och den aktiva substansens interaktion gjorda med hjälp av annat mänskligt biomaterial tillhandahållas.

5.2.3. *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

a) Följande farmakokinetiska egenskaper skall beskrivas:

— Absorption (hastighet och omfattning).

— Distribution.

— Metabolism.

— Utsöndring.

Kliniskt signifikanta händelser, även de kinetiska resultatens betydelse för doseringen, skall beskrivas, särskilt för riskgrupper. Skillnaderna mellan människor och de djurarter som har använts i de prekliniska försöken skall beskrivas.

Förutom sedvanlig multipelprovtagning kan populationsundersökningar baserade på sparsam provtagning under kliniska försök vara ett bra sätt att angripa frågor om hur endogena och exogena faktorer påverkar variationerna i den farmakokinetiska reaktionen på doseringen. Rapporter om undersökningar av farmakokinetisk tolerans och inledande tolerans hos friska försökspersoner och hos patienter, av farmakokinetisk reaktion på endogena och exogena faktorer samt populationsundersökningar av farmakokinetik skall tillhandahållas.

b) Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel, skall information tillhandahållas om försök med kombinerad tillförsel för att utröna eventuella förändringar i farmakologisk verkan.

Farmakokinetisk interaktion mellan den aktiva substansen och andra läkemedel eller substanser skall undersökas.

5.2.4. *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

a) Den farmakodynamiska verkan som har samband med effekten skall visas med uppgift om

— förhållandet dos-respons och tidsförloppet för detta,

— motivering av doseringen och administreringsbetingelserna,

— om möjligt, verkningsmekanism.

Den farmakodynamiska verkan som inte har samband med effekten skall beskrivas.

Att farmakodynamiska effekter påvisats hos människa skall inte i sig vara tillräckligt för att motivera slutsatser om någon särskild potentiell terapeutisk effekt.

b) Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel, skall information tillhandahållas om försök med kombinerad tillförsel för att utröna eventuella förändringar i farmakologisk verkan.

▼M2

Farmakodynamisk interaktion mellan den aktiva substansen och andra läkemedel eller substanser skall undersökas.

5.2.5. *Försöksrapporter om effekt och säkerhet*

5.2.5.1. Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen

I allmänhet skall kliniska prövningar utföras som ”kontrollerade kliniska prövningar” om det är möjligt, göras slumpmässigt och, där så är tillämpligt, jämföras med placebon och etablerade läkemedel med visat terapeutiskt värde. För varje annan uppläggning skall en motivering lämnas. Behandlingen av kontrollgruppen varierar från fall till fall och är också avhängig av etiska överväganden och terapeutiskt område. Därför kan det i vissa fall vara lämpligare att jämföra ett nytt läkemedels effekt med den som ett etablerat läkemedel med visat terapeutiskt värde har än med en placeboeffekt.

1) Så långt som det är möjligt, och särskilt i prövningar där produktens effekt inte kan mätas objektivt, skall åtgärder vidtas för att undvika en partisk bedömning bland annat genom slumpmässighet och blindtester.

2) I planen för prövningen måste en grundlig beskrivning av de statistiska metoder som skall användas ingå samt antalet patienter och grunderna för urvalet (inklusive beräkning av prövningens statistiska värde), den signifikansnivå som skall tillämpas och en beskrivning av den statistiska enheten. Åtgärderna för att undvika en partisk bedömning, i synnerhet randomiseringsmetoder, skall dokumenteras. Att ett stort antal försökspersoner medtas i en prövning skall inte betraktas som en tillfredsställande ersättning för en korrekt kontrollerad prövning.

Uppgifter om produktens säkerhet skall bedömas med beaktande av riktlinjer från kommissionen. Särskild uppmärksamhet skall ägnas händelser som leder till ändringar i dosering eller behov av ytterligare läkemedel, allvarliga biverkningar, händelser som leder till att produkten dras tillbaka eller till dödsfall. Patienter eller patientgrupper med förhöjd risk skall urskiljas och särskild uppmärksamhet skall ägnas potentiellt ömtåliga patienter som kan förekomma i litet antal, t.ex. barn, gravida, bräckliga äldre, människor med ämnesomsättningsstörningar etc.

5.2.5.2. Rapporter om okontrollerade kliniska försöksrapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska försöksrapporter.

Sådana rapporter skall tillhandahålls.

5.2.6. *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*

Om läkemedlet redan är godkänt i andra länder skall upplysningar lämnas beträffande biverkningar för läkemedlet i fråga och för läkemedel som innehåller samma aktiva substans/-er, om möjligt med hänsyn till doseringsmängden.

▼M2

5.2.7. *Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter*

När fallrapporter och uppgifter över enskilda patienter lämnas in enligt relevanta riktlinjer från läkemedelsmyndigheten skall de tillhandahållas och disponeras i samma ordning som de kliniska försöksrapporterna och förtecknas per försök.

DEL II

SÄRSKILDA KRAV PÅ FÖRENKLAD ANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

Vissa läkemedel har sådana särdrag att alla de lagstadgade krav på en ansökan om försäljningstillstånd som anges i del I i denna bilaga behöver anpassas. I dessa särskilda fall skall sökanden lämna in en anpassad och ändamålsenlig ansökan.

1. VÄLETABLERAD MEDICINSK ANVÄNDNING

Om läkemedlets aktiva substans eller substanser har ”väletablerad medicinsk användning” enligt vad som sägs i artikel 10.1 a led ii, med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal skall följande regler gälla.

Sökanden skall lämna in modulerna 1, 2 och 3 enligt beskrivningen i del I i denna bilaga.

När det gäller modulerna 4 och 5 skall en utförlig vetenskaplig litteraturförteckning lämnas avseende icke-kliniska och kliniska egenskaper.

Följande särskilda regler skall tillämpas för att påvisa en väletablerad medicinsk användning:

a) För att det skall gå att fastställa att beståndsdelarna i ett läkemedel har väletablerad medicinsk användning måste följande faktorer övervägas:

— Den tid substansen har använts.

— Kvantitativa aspekter på användningen av substansen.

— Vetenskapligt intresse för användningen av substansen (vilket skall visas med vetenskapliga litteraturhänvisningar).

— Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

Det kan därför krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om beståndsdelar med väletablerad användning. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en medicinsk produkt skall anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av beståndsdelen inom gemenskapen dokumenterats.

b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar måste lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om ”väletablerad medicinsk användning” är det särskilt nödvändigt att klargöra att en ”bibliografisk hänvisning” till andra styrkande källor (undersökningar efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska undersökningar osv.), och inte bara till undersökningar och försök, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om den sökande på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.

▼M2

c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka en godtagbar säkerhetsmarginal och/eller effekt trots att vissa undersökningar saknas.

d) I den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som ansökan om försäljningstillstånd gäller.

e) Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför de sökande bör ägna detta särskild uppmärksamhet.

2. VÄSENTLIGEN JÄMFÖRBARA LÄKEMEDEL

a) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led i (väsentligen jämförbara produkter) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga förutsatt att sökanden har fått tillstånd av innehavaren av det ursprungliga försäljningstillståndet att korshänvisa till innehållet i dennes moduler 4 och 5.

b) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led iii (jämförbara produkter, dvs. generika) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga samt uppgifter som visar på biotillgänglighet och bioekvivalens med originalprodukten, varvid denna dock inte får vara ett biologiskt läkemedel (se del II, avsnitt 4: Jämförbara biologiska läkemedel).

När det gäller dessa läkemedelsprodukter skall de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna särskilt inriktas på följande aspekter:

— Grund för att åberopa jämförbarhet.

— Resumé av föroreningar i produktionssatser av de/-n aktiva substansen/-erna och det färdiga läkemedlet (samt av nedbrytningsprodukter som kan bildas under lagring, om detta är relevant) som skall användas i det salufördа läkemedel, samt en bedömning av dessa föroreningar.

— Bedömning av undersökningarna om bioekvivalens eller en motivering till varför sådana undersökningar inte gjorts med hänvisning till riktlinjerna i Investigation of Bio-availability and Bio-equivalence.

— Aktuell förteckning över publicerad litteratur över substansen och dess nuvarande tillämpning. Artiklar ur ”*peer review*-tidskrifter” kan godtas.

— Varje påstående i produktresumén som inte redan är känt eller kan härledas ur egenskaperna hos läkemedlet och/eller den terapeutiska grupp det tillhör bör diskuteras i de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna och stöttas med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande försök.

— Om det är relevant bör sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans i samband med att jämförbarhet med denna aktiva substans hävdas.

3. KOMPLETTERANDE UPPGIFTER SOM KRÄVS I SÄRSKILDA FALL

Om den aktiva substansen i ett väsentligen jämförbart läkemedel innehåller samma terapeutiska del som den godkända originalprodukten men i förening med ett annat salt eller en annan ester, ett annat komplex/derivat skall det beläggas att delen inte leder till några förändringar när det gäller farmakokinetik, farmakodynamik och/eller toxicitet som skulle kunna ändra säkerhets-/effektprofilen. Om detta inte är fallet, skall föreningen betraktas som en ny aktiv substans.

▼M2

När läkemedlet är avsett för ett annat terapeutiskt ändamål eller tillhandahålls i en annan läkemedelsform eller om det är avsett att administreras på annan väg eller i andra doser eller enligt annan posologi, måste resultaten av lämpliga toxikologiska och farmakologiska undersökningar och/eller kliniska prövningar läggas fram.

4. JÄMFÖRBARA BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

Det kan vara så att bestämmelserna i artikel 10.1 a led iii är otillräckliga för biologiska läkemedel. Om den information som krävs för väsentligen jämförbara läkemedel (generika) inte räcker för att visa att två biologiska läkemedel är väsentligen lika måste kompletterande uppgifter, särskilt om toxikologisk och klinisk profil tillhandahållas.

När ett biologiskt läkemedel, enligt definitionen i del I punkt 3.2 i denna bilaga, anknyter till ett originalläkemedel som beviljats försäljningstillstånd i gemenskapen, och en fristående sökande begär försäljningstillstånd med hänvisning till det tidigare läkemedlet, för vilket skyddsperioden gått ut, skall följande tillvägagångssätt användas.

— De uppgifter som krävs inskränker sig inte till modulerna 1, 2 och 3 (farmaceutisk, kemisk och biologisk information) med kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra icke-kliniska och tillämpliga kliniska uppgifter) skall fastställas från fall till fall.

— På grund av att biologiska läkemedel är en så heterogen grupp skall, när det gäller de undersökningar som fastställs i modul 4 och 5, den behöriga myndigheten meddela vad som krävs, varvid hänsyn skall tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

De allmänna principer som skall tillämpas finns i riktlinjerna från läkemedelsmyndigheten där varje berört biologiskt läkemedels egenskaper beaktas. Om det godkända originalläkemedlet gäller för flera indikationer, måste effekt och säkerhet när det gäller det påstått likvärdiga läkemedlet kunna styrkas eller, om det är nödvändigt, skall effekten och säkerheten beläggas separat för varje krävd indikation.

5. KOMBINATIONSLÄKEMEDEL

Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 b skall gälla nya läkemedel som innehåller en fast kombination av minst två aktiva substanser och som inte tidigare blivit godkänd som kombinationspreparat.

Vid sådana ansökningar skall alla moduler (1-5) tillhandahållas för kombinationsläkemedlet. Om det är tillämpligt skall information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

6. DOKUMENTATION VID ANSÖKNINGAR I UNDANTAGSFALL

Om den sökande kan visa att han, enligt vad som anges i artikel 22, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser, på grund av att

— de indikationer för vilka produkten i fråga är avsedd uppträder så sällan att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna tillhandahålla fullständig bevisning, eller

— den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte medger ullständiga upplysningar, eller

— det skulle strida mot allmänt vedertagna medicinskt-etiska principer att insamla sådana uppgifter

▼M2

får försäljningstillstånd beviljas på villkor att vissa särskilda krav uppfylls.

Kraven kan omfatta följande:

— Den sökande skall fullgöra en fastställd undersökningsserie inom en period som har fastställts av den behöriga myndigheten och resultaten av dessa försök skall läggas till grund för en förnyad bedömning av läkemedlets nytta/risk-förhållande.

— Läkemedlet i fråga kan göras receptbelagt och i vissa fall endast få administreras. under sträng medicinsk kontroll, eventuellt på sjukhus och beträffande radioaktiva äkemedel av en behörig person.

— Bipacksedeln och eventuell annan medicinsk information skall fästa den praktiserande läkarens uppmärksamhet på att uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu är otillräckliga i vissa angivna avseenden.

7. Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd

Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd skall betyda sådana ansökningar där modulerna 4 och/eller 5 består av en kombination av rapporter om begränsade icke-kliniska och/eller kliniska försök, som sökanden utfört, och litteraturhänvisningar. Alla övriga moduler skall vara enligt vad som beskrivs i del I i denna bilaga. Den behöriga myndigheten skall från fall till fall bestämma om den uppläggning sökanden föreslår kan godtas.

DEL III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND I SÄRSKILDA FALL

I denna del fastställs speciella krav för vissa läkemedel på grund av deras särart.

1. Biologiska läkemedel

1.1. **Plasmaderiverade läkemedel**

För läkemedel framställda från mänskligt blod eller plasma skall, genom undantag från bestämmelserna i modul 3 kan de krav på dokumentation som anges i ”Information om utgångs- och råmaterial”, för utgångsmaterial framställda från mänskligt blod eller plasma, ersättas av en Plasma Master File (PMF), som certifierats enligt bestämmelserna i denna del.

a) Principer

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

— Med PMF skall menas en fristående dokumentation, som inte ingår i ansökan om försäljningstillstånd och som innehåller all relevant information om egenskaperna hos all den mänskliga plasma som används som utgångsmaterial och/eller som råmaterial för att tillverka halvfabrikat, beståndsdelar till hjälpämnen eller aktiva substanser som ingår i läkemedel eller medicintekniska hjälpmedel enligt Europarådets och rådets direktiv 2000/70/EG av den 16 november 2000 om ändring av rådets direktiv 93/42/EEG när det gäller medicintekniska produkter som innehåller stabila derivat av blod eller plasma från människa.

▼M2

— Varje central eller anläggning som fraktionerar/bearbetar mänsklig plasma skall sammanställa och kontinuerligt uppdatera den uppsättning av utförlig relevant information som avses i PMF.

— PMF skall lämnas till läkemedelsmyndigheten av den som ansöker om eller innehar försäljningstillståndet. Om den som söker eller innehar ett försäljningstillstånd och innehavaren av PMF inte är samma person, skall PMF ställas till sökandens eller innehavarens förfogande så att det kan lämnas till den behöriga myndigheten. Under alla förhållanden förblir den som söker eller innehar ett försäljningstillstånd ansvarig för läkemedlet.

— Den behöriga myndighet som beslutar om försäljningstillståndet skall vänta med att fatta beslut tills läkemedelsmyndigheten har utfärdat ett intyg.

— I en ansökan om försäljningstillstånd för en produkt som innehåller en beståndsdel framställd av mänsklig plasma skall det hänvisas till den PMF som gäller den plasma vilken använts som utgångs-/råmaterial.

b) I n n e h å l l

Enligt bestämmelserna i artikel 109, ändrad genom direktiv 2002/98/EG ([1]), som tar upp de krav som ställs på blodgivare och blodgivningskontrollen, skall PMFt innehålla information om den plasma som används som utgångs-/råmaterial, och då särskilt följande:

1) Plasmans ursprung

i) Information om centraler eller anläggningar, där blod/plasma samlas in, inbegripandes inspektioner och godkännandestatus för verksamheten samt epidemiologiska uppgifter blodburen smitta.

ii) Information om centraler eller anläggningar där analys av blod och plasma sker, inbegripandes inspektioner och godkännande av verksamheten.

iii) Urvals- och exklusionskriterier vid val av givare.

iv) Beskrivning av det system som används för spårbarhet för varje bloddonation från insamlingsstället och hela vägen till den färdiga produkten, samt omvänt.

2) Plasmans kvalitet och säkerhet

i) Överensstämmelse med monografierna i Europeiska farmakopén.

ii) Kontroll av infektiösa agens i blod-/plasmadonationer eller -pooler, inbegripandes information om analysmetoder och, när det gäller plasmapooler, valideringsdata för använda analysmetoder.

iii) Tekniska specifikationer för blod- och plasma-påsar, inbegripandes information om antikoaguleringsmedel.

iv) Förvarings- och tranportförhållanden för plasma.

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

▼M2

v) Förfaringssätt vid eventuell uppehållstid i lager och/eller karantän för insamling av ytterligare uppgifter.

vi) Beskrivning av plasmapoolen.

3) Beskrivning av det system som används för samverkan mellan å ena sidan tillverkaren av det plasmabaserade läkemedlet och/eller plasmafraktioneraren, å andra sidan centraler eller anläggningar för insamling och analys av blod/plasma, varvid beskrivningen skall visa vilka villkor som gäller och vilka specifikationer de avtalat.

PMF skall vidare omfatta en förteckning över vilka läkemedel den gäller, antingen dessa läkemedel har beviljats försäljningstillstånd eller är föremål för en ansökan om tillstånd, och även läkemedel enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

c) Bedömning och certifiering

— För läkemedel som ännu inte har godkänts för försäljning skall den sökande lämna in en fullständig ansökan till den behöriga myndigheten, tillsammans med en separat PMF, om ett sådant inte redan finns.

— PMF skall granskas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten. En positiv bedömning skall leda till ett intyg om att PMF överensstämmer med gemenskapsrätten. Intyget skall åtföljas av bedömningsrapporten. Det utfärdade intyget är giltigt i hela gemenskapen.

— PMF skall årligen uppdateras och omcertifieras.

— Ändringar vid ett senare tillfälle i en PMFmåste göras enligt förfarandet i kommissionens förordning (EG) nr 542/95 ([1]) om prövning av ändringar av villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 ([2]). Regler för hur ändringarna skall prövas fastställs i kommissionens förordning (EG) nr 1085/2003.

— Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, skall den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat försäljningstillståndet ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av PMF som föreligger för det eller de aktuella läkemedlen.

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

▼M2

— Genom undantag från bestämmelserna i den andra strecksatsen i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av PMF göras av den behöriga myndigheten i berörd medlemsstat om en viss PMF endast rör blod-/plasmabaserade läkemedel med försäljningstillstånd i en medlemsstat.

1.2. **Vaccin**

På vaccin för humant bruk skall, genom undantag från bestämmelserna i modul 3 om en eller flera aktiva substanser, följande krav tillämpas när vaccinerna baserar sig på ett system med Vaccine Antigen *Master File* (VAMF).

Till ansökan om försäljningstillstånd för ett annat vaccin än influensavaccin för människor skall en VAMF för varje antigen som är aktiv substans i vaccinet läggas.

a) Principer

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

— Med VAMF menas en fristående del av ansökan om försäljningstillstånd för ett vaccin, och detta dokument skall innehålla all relevant biologisk, farmaceutisk och kemisk information om var och en av de aktiva substanser som ingår i läkemedlet. Huvuddokumentet kan vara gemensamt för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en sökande eller en tillståndsinnehavare.

— Ett vaccin kan innehålla en eller flera skilda antigen. Det finns lika många aktiva substanser i ett vaccin som det finns antigen.

— Ett kombinationsvaccin innehåller minst två skilda vaccinantigen som skyddar mot en eller flera infektionssjukdomar.

— Ett monovalent vaccin är ett vaccin som innehåller ett vaccinantig som skyddar mot en enda infektionssjukdom.

b) Innehåll

VAMF skall innehålla följande information ur den relevanta delen (aktiv substans) i modul 3 om kvalitetsuppgifter enligt vad som anges i del I i denna bilaga.

Aktiv substans

1. Allmän information, bl.a. angående överensstämmelse med en eller flera relevanta monografier i Europeiska farmakopén.

2. Information om tillverkningen av den aktiva substansen: Här skall information tillhandahållas om tillverkningsmetoden, utgångs- och råmaterial, särskilda skyddsåtgärder mot TSE, säkerhetsbedömning med hänsyn till främmande agens samt om anläggningar och utrustning.

3. Karakterisering av den aktiva substansen

4. Kvalitetskontroll av den aktiva substansen

5. Referensstandarder och -material

6. Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.

7. Den aktiva substansens hållbarhet.

▼M2

c) Bedömning och certifiering

— När det gäller nya vacciner som innehåller ett nytt vaccinantigen skall sökanden tillställa den behöriga myndigheten en komplett ansökan om försäljningstillstånd med en VAMF för varje vaccinantigen som ingår i det nya vaccinet och för vilket det inte redan finns ett sådant dokument. Läkemedelsmyndigheten skall göra en vetenskaplig och teknisk bedömning av VAMF. En positiv bedömning skall leda till att ett intyg om att VAMF för varje vaccinantigen överensstämmer med gemenskapsrätten. Intyget skall åtföljas av bedömningsrapporten Det intyg som utfärdas skall gälla i hela gemenskapen.

— Vad som sägs i strecksatsen ovan skall också gälla varje vaccin som består av en ny kombination av vaccinantigen, oberoende om huruvida ett eller flera av vaccinantigenen ingår i vaccin som redan är godkända i gemenskapen.

— Ändringar i innehållet i VAMF för ett vaccin som är godkänt i gemenskapen skall bedömas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten enligt det förfarande som fastställs i kommissionen förordning (EG) nr 1085/2003. Faller bedömningen ut positivt skall läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med gemenskapsrätten för VAMF. Det intyg som utfärdas skall gälla i hela gemenskapen. I en andra fas skall den behöriga myndighet som har meddelat det ursprungliga försäljningstillståndet bedöma följderna för vaccinet av förändringen i VAMF.

— Genom undantag från bestämmelserna i första, andra och tredje strecksatserna i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av en VAMF göras av den behöriga myndigheten i den medlemsstat som har beviljat försäljningstillståndet, om VAMF enbart gäller ett vaccin som inte har eller inte kommer att beviljas försäljningstillstånd av gemenskapen och inte har bedömts av gemenskapen.

— Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, skall den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat försäljningstillståndet att ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av VAMF för det eller de aktuella läkemedlet/-en.

2. Radioaktiva läkemedel och prekursorer

2.1. **Radioaktiva läkemedel**

I kraft av detta avsnitt skall ansökningar enligt artiklarna 6.2 och 9 omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande:

Modul 3

a) För radiofarmaceutiska beredningssatser som skall märkas radioaktivt efter att de har levererats av tillverkaren, gäller att den aktiva substansen skall anses vara den del av kompositionen som är avsedd att bära eller binda radionukliden. Beskrivningen av tillverkningsmetoden för radiofarmaceutiska beredningssatser skall innehålla uppgifter om tillverkningen av beredningssatsen och dess rekommenderade slutbearbetning för att framställa det radioaktiva läkemedlet. Om det är relevant skall de specifikationer som skall tillhandahållas om radionukliden följa vad som anges i den allmänna monografin eller i särskilda monografier i Europeiska farmakopén. Dessutom skall samtliga ämnen som är nödvändiga för den radioaktiva märkningen beskrivas, samt även strukturen för det radioaktivt märkta preparatet.

▼M2

För radionuklider skall de kärnreaktioner som ingår diskuteras.

I en generator skall såväl moder- som dotterradionukliden betraktas som aktiv substans.

b) Information om radionuklidens art, isotopens beteckning, sannolika föroreningar, bäraren, användning och specifik aktivitet skall tillhandahållas.

c) Även targetmaterial skall räknas som utgångsmaterial.

d) Information om kemisk/strålningskemisk renhet och dess förhållande till fördelningen i organismen skall tillhandahållas.

e) Radionuklidrenhet, strålningskemisk renhet och specifik aktivitet skall beskrivas

f) För generatorer krävs uppgifter om undersökningarna av moder- och dotterradionuklider. För generatoreluat skall undersökningar av moderradionuklider och andra delar av generatorsystemet tillhandahållas.

g) Kravet att ange innehållet av aktiva substanser med de aktiva molekyldelarnas massa skall inte tillämpas på radioaktiva läkemedel. För radionuklider skall radioaktiviteten anges i becquerel vid ett visst datum och, om det är nödvändigt, klockslag med angivande av tidszon. Typen av strålning skall anges.

h) För beredningssatser skall specifikationerna för den färdiga produkten även innehålla undersökningar av produkternas ändamålsenlighet efter märkning med radioaktiv isotop. Lämpliga kontroller av strålningskemisk renhet och radionuklidrenhet hos den radioaktivt märkta föreningen skall ingå. Varje material som är av avgörande betydelse för den radioaktiva märkningen skall identifieras och mängdbestämmas.

i) Information om stabilitet skall tillhandahållas om radionuklidgeneratorer, radionuklidberedningssatser och produkter märkta som radioaktiva. Hållbarheten under användning skall dokumenteras för radioaktiva läkemedel i flerdosbehållare.

Modul 4

Toxiciteten anses vara förknippad med en strålningsdos. Vid diagnos är detta en följd av användningen av radioaktiva farmaka- vid terapi är det den önskvärda egenskapen. Bedömningen av de radioaktiva farmakas oskadlighet och effektivitet skall därför inriktas på krav för läkemedlen och på strålningsdosimetriska aspekter. Organs och vävnaders exponering för strålning skall dokumenteras. Uppskattningar av den absorberade strålningsdosen skall beräknas med ett angivet, internationellt erkänt system via en bestämd administreringsväg.

Modul 5

Resultaten av de kliniska prövningarna skall tillhandahållas om det behövs, annars skall de motiveras i de kliniska sammanställningarna.

2.2. **Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning**

När det gäller specialfallet radioaktiva prekursorer som används endast för att märka radionuklider, skall huvudsyftet vara att tillhandahålla den information som behövs om radionuklidmärkningen inte är tillräckligt effektiv eller om det radioaktivt märkta konjugatet dissocieras in vivo, dvs. frågor kopplade till hur fria radionuklider påverkar patienterna. Det är vidare nödvändigt att tillhandahålla lämplig information med hänsyn till yrkesrisker, dvs. strålningsrisker för sjukhuspersonal och miljöexponering.

▼**M2**

Om tillämpligt skall särskilt följande information tillhandahållas:

Modul 3

Om tillämpligt skall bestämmelserna i modul 3 gälla registrering av radioaktiva prekursorer i den omfattning som anges ovan (punkterna a-i).

Modul 4

För toxicitet efter enstaka dos eller upprepad dosering gäller att resultaten av försök som skall göras enligt bestämmelserna om god laboratoriesed i rådets direktiv 87/18/EEG(4) och 88/320/EEG skall tillhandahållas, om inte likvärdig information lämnas på annat sätt.

Mutagenicitetsundersökningar av radionukliden anses inte ändamålsenliga i detta särskilda fall.

Information om den relevanta ”kalla” nuklidens kemiska toxicitet och egenskaper skall tillhandahållas.

Modul 5

Klinisk information som härrör från kliniska försök av den ifrågavarande prekursorn anses inte relevant i det speciella fall när en radioaktiv prekursor skall användas uteslutande för radionuklidmärkning.

Men information om den kliniska nytta en radioaktiv prekursor har när den är bunden till relevanta bärarmolekyler skall tillhandahållas.

3. Homeopatika

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur modulerna 3 och 4 skall tillämpas på homeopatika enligt definitionen i artikel 1.5.

Modul 3

Bestämmelserna i modul 3 skall gälla för dokument som lämnats in i enlighet med artikel 15 i den förenklade registreringen av homeopatika enligt artikel 14.1 liksom för dokument för godkännande av annan homeopatika enligt artikel 16.1, dock med följande anpassningar.

a) Termval

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i ansökan om försäljningstillstånd måste överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, med en officiell farmakopé i en medlemsstat. Om det är relevant skall traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

b) Kontroll av utgångsmaterial

De uppgifter och den dokumentation, dvs. allt använt material inbegripandes råmaterial och mellanprodukter fram till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet, som åtföljer ansökan skall kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

▼**M2**

De allmänna kvalitetskraven skall gälla såväl alla utgångs- och råmaterial som mellanliggande tillverkningssteg fram till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet. Om möjligt skall en haltbestämning utföras om den innehåller toxiska komponenter och om den slutliga utspädningsproduktens kvalitet inte kan kontrolleras på grund av för hög utspädningsgrad Varje steg i tillverkningsprocessen, från utgångsmaterialet till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet, skall beskrivas ingående.

Om spädningsmoment ingår måste dessa moment utföras enligt de homeopatiska tillverkningsmetoder som fastställs i den relevanta monografin i Europeiska farmakopén eller i brist på sådan enligt en medlemsstats officiella farmakopé.

c) Kontroll av det färdiga läkemedlet

De allmänna kvalitetskraven gäller för färdiga homeopatiska produkter och eventuella undantag måste motiveras av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta komponenter skall identifieras och mängdbestämmas. Om det finns en rimlig motivering till att alla de toxikologiskt relevanta komponenterna inte går att identifiera eller mängdbestämma, t.ex. på grund av utspädningsgraden i det färdiga läkemedlet, skall kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och utspädningsförfarandet.

d) Hållbarhetsundersökningar

Det färdiga läkemedlets hållbarhet måste styrkas. Stabilitetsuppgifter om homeopatiska stamprodukter gäller som regel även efter dilution/trituration. Om det inte går att identifiera eller mängdbestämma den aktiva substansen på grund av spädningsgraden substansen på grund av spädningsgraden kan information om läkemedelsformens hållbarhet beaktas.

Modul 4

Bestämmelserna i modul 4 skall tillämpas på förenklad registrering av homeopatika enligt artikel 14.1, dock med följande specifikationer.

Eventuella luckor i dokumentationen måste motiveras. Det krävs t.ex. en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa undersökningar saknas.

4. Växtbaserade läkemedel

Ansökningar om försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel skall omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande.

Modul 3

Bestämmelserna i modul 3, också inbegripandes de som gäller överensstämmelse med en eller flera relevanta monografier i Europeiska farmakopén, skall gälla för försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel. De vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in skall beaktas.

▼M2

Följande aspekter med särskild bäring på växtbaserade läkemedel skall beaktas:

1) Växtbaserade material och växtbaserade beredningar

För denna bilagas ändamål skall uttrycken ”växtbaserade material och växtbaserad beredning” anses likvärdiga med ”växtdroger och beredningar av växtdroger”, så som de definieras i Europeiska farmakopén.

Information om det växtbaserade materialets nomenklatur skall tillhandahållas och omfatta den vetenskapliga binomiala benämningen (släkte, art, sort, auktor) och kemotyp (om tillämpligt), växtdelar, definition av det växtbaserade materialet, andra namn (synonymer som används i andra farmakopéer) och laboratoriekod.

Information om växtpreparatets nomenklatur skall tillhandahållas och omfatta den vetenskapliga binomiala benämningen (släkte, art, sort, auktor) och kemotyp (om tillämpligt), växtdelar, definition av växtpreparatet, det växtbaserade materialets andel av växtpreparatet, en eller flera extraktionslösningsmedel, andra namn (synonymer som används i andra farmakopéer) och laboratoriekod.

För det avsnitt som behandlar växtbaserat materials och växtbaserade beredningars struktur skall information tillhandahållas om vilken form dessa har, om beståndsdelar med känd terapeutisk aktivitet eller markörer (molekylformel, relativ molekylmassa, strukturformel inbegripandes relativ och absolut stereokemi) och om andra beståndsdelar.

För det avsnitt som handlar om tillverkningen av det växtbaserade materialet skall information tillhandahållas om varje leverantörs namn, adress och ansvarsområde, även underleverantörer, och om varje ställe eller anläggning som förväntas ingå i produktion/insamling eller analysav det växtbaserade materialet, om det är lämpligt.

För det avsnitt som handlar om tillverkningen av den växtbaserade beredningen skall information tillhandahållas om varje tillverkares namn, adress och ansvarsområde, även underleverantörer, och om varje tillverkningsställe eller -anläggning som förväntas ingå i tillverkningen eller provningen av växtpreparatet, om det är lämpligt.

Med hänsyn till beskrivningen av tillverkningsmetod och processkontroll för det växtbaserade materialet, skall information tillhandahållas som ger en fullgod beskrivning av produktion och insamling av växter, inbegripandes geografiskt ursprung för medicinalväxten samt odlings- och skördemetoder, torknings- och lagringsförhållanden.

Med hänsyn till beskrivningen av tillverkningsmetod och processkontroll för den växtbaserade beredningen, skall information tillhandahållas som ger en fullgod beskrivning av hur beredningen tillverkas, inbegripandes en beskrivning av förfarandet, lösnings- och reagensmedel, reningssteg och standardisering.

Med hänsyn till hur tillverkningsmetoden utvecklats, om tillämpligt skall en kort sammanfattning om hur det växtbaserat materialet och den växtbaserade beredningen utvecklats tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och användning skall beaktas. Om tillämpligt skall resultat diskuteras som jämför den fytokemiska sammansättningen hos det växtbaserade materialet respektive de växtbaserade beredningar som beskrivs i litteraturen med de växtbaserade material respektive växtbaserade beredningar som utgör aktiv substans i det växtbaserade läkemedel ansökan gäller.

▼M2

För att klarlägga struktur och andra egenskaper hos det växtbaserade materialet skall information om botaniska, makroskopiska, mikroskopiska och kemiska egenskaper, samt om biologisk aktivitet om det behövs, tillhandahållas.

För att klarlägga struktur och andra egenskaper hos växtpreparatet skall information om fyto- och fysikal-kemiska egenskaper, samt om biologisk aktivitet om det behövs, tillhandahållas.

Om tillämpligt skall specifikationer för ett eller flera växtbaserade material och ett eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall metoder som används vid analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall valideringen av analysmetoderna redovisas genom att information om analysvalideringen tillhandahålls, samt även de försöksdata som hör till de metoder som används vid analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar.

Om tillämpligt skall satsanalyser ur tillverkningen redovisas med hjälp av en beskrivning av satserna och av resultaten från analyserna av de växtbaserade materialen och växtpreparaten, inbegripandes dem för substanser ur en farmakopé.

Om tillämpligt skall en motivering till specifikationerna för ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall information om referensstandarder eller -material som används för analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar skall tillhandahållas.

Om det växtbaserade materialet eller den växtbaserade beredningen behandlas i en monografi, kan sökanden begära ett lämplighetsintyg, som beviljas av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet.

2) Växtbaserade läkemedel

En kort sammanfattning skall tillhandahållas om det utvecklingsarbete som lett fram till det växtbaserade läkemedlet, varvid även föreslaget administreringssätt och användning skall beaktas. Om tillämpligt skall resultat som jämför fytokemisk sammansättning hos produkter som beskrivs i litteraturen och hos det växtbaserade läkemedel ansökan gäller diskuteras.

5. Särläkemedel

— När det gäller produkter som klassificeras som särläkemedel enligt förordning (EG) nr 141/2000, kan de allmänna bestämmelserna i del II avsnitt 6 (undantagsfall) tillämpas. Sökanden skall i de icke-kliniska och kliniska sammanställningarna ange orsakerna till att det inte är möjligt att tillhandahålla fullständig information och ge en motivering till särläkemedlets nytta/risk-förhållande.

— Om den som söker försäljningstillstånd för ett särläkemedel åberopar bestämmelserna i artikel 10.1 a led ii och del II avsnitt 1 i denna bilaga (väletablerad medicinsk användning), kan systematisk och dokumenterad användning av substansen i undantagsfall innebära användning av den substansen enligt bestämmelserna i artikel 5 i detta direktiv.

▼M9

DEL IV

LÄKEMEDEL FÖR AVANCERAD TERAPI

1. INLEDNING

Ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i artikel 2.1 a i förordning (EG) nr 1394/2007, ska uppfylla formkraven (modulerna 1, 2, 3, 4 och 5) i del I i denna bilaga.

De tekniska kraven i modulerna 3, 4 och 5 för biologiska läkemedel, enligt beskrivningen i del I i denna bilaga, ska gälla. I de särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som beskrivs i avsnitten 3, 4 och 5 i denna del förklaras det hur kraven i del I ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. Dessutom har det när så är lämpligt och med beaktande av de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi fastställts ytterligare krav.

På grund av den särskilda karaktären hos läkemedel för avancerad terapi kan en riskbaserad metod användas för att avgöra i vilken omfattning kvalitetsdata, icke-kliniska och kliniska data ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning, i enlighet med de vetenskapliga riktlinjer om läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som avses i led 4 i ”Inledning och allmänna principer”.

Riskanalysen kan omfatta hela utvecklingsprocessen. Riskfaktorer som bör övervägas är bl.a. cellernas ursprung (autologa, allogena eller xenogena celler), deras förmåga att dela sig och/eller differentiera och sätta igång en immunrespons, graden av cellmanipulation, cellernas kombination med bioaktiva molekyler eller strukturella material, genterapiläkemedlets beskaffenhet, graden av replikationsförmåga hos virus eller mikroorganismer i människa, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrering i genomet, funktionaliteten på lång sikt, risken för onkogenitet samt administreringssättet eller användningssättet.

Relevanta icke-kliniska och kliniska data eller erfarenheter med andra relaterade läkemedel för avancerad terapi kan också beaktas i riskanalysen.

Eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga ska motiveras vetenskapligt i modul 2 i ansökningshandlingarna. Ovan beskrivna riskanalys ska, när den används, också ingå och beskrivas i modul 2. I detta fall ska den använda metoden, arten av identifierade risker och den riskbaserade metodens inverkan på utvecklings- och utvärderingsprogrammet diskuteras, och eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga till följd av riskanalysen ska beskrivas.

2. DEFINITIONER

Utöver de definitioner som anges i förordning (EG) nr 1394/2007 gäller definitionerna i avsnitten 2.1 och 2.2.

2.1 **Läkemedel för genterapi**

läkemedel för genterapi: biologiskt läkemedel

a) vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en gensekvens,

▼M9

b) vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

Läkemedel för genterapi ska inte omfatta vaccin mot infektionssjukdomar.

2.2 **Läkemedel för somatisk cellterapi**

läkemedel för somatisk cellterapi: biologiskt läkemedel

a) som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren,

b) som tillhandahålls med uppgift om att det har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnosticera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

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

3. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 3

3.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

En beskrivning ska ges av det spårbarhetssystem som innehavaren av ett godkännande för försäljning avser att inrätta och upprätthålla för att säkerställa att den enskilda produkten och dess utgångs- och råmaterial, inklusive alla ämnen som kommer i kontakt med de vävnader eller celler som den kan innehålla, kan spåras med avseende på ursprung, tillverkning, förpackning, lagring, transport och leverans till det sjukhus eller den institution eller privatpraktik där produkten används.

Spårbarhetssystemet ska komplettera och uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG ([1]) när det gäller mänskliga celler och vävnader utom blodceller, och i direktiv 2002/98/EG när det gäller mänskliga blodceller.

3.2 **Särskilda krav för läkemedel för genterapi**

3.2.1 *Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial*

3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus

Det färdiga läkemedlet för genterapi ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

([1]) EUT L 102, 7.4.2004, s. 48.

▼M9

Den aktiva substansen ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus.

3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler

Det färdiga läkemedlet ska bestå av genetiskt modifierade celler i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av celler som modifierats genetiskt av en av de produkter som beskrivs i avsnitt 3.2.1.1 ovan.

3.2.1.3 När det gäller produkter som består av virus eller virala vektorer ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som den virala vektorn framställs av, dvs. mastervirusvektorympmaterialet eller de plasmider som används för transfektion av packningsceller, och packningscellinjens mastercellbank.

3.2.1.4 När det gäller produkter som består av plasmider, icke-virala vektorer och genetiskt modifierade mikroorganismer utom virus och virala vektorer, ska utgångsmaterialen vara de beståndsdelar som används för att generera den producerande cellen, dvs. plasmiden, värdbakterien och de rekombinanta mikrobiella cellernas mastercellbank.

3.2.1.5 I fråga om genetiskt modifierade celler ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som används för att framställa de genetiskt modifierade cellerna, dvs. utgångsmaterialen för att framställa vektorn, vektorcellerna och mänskliga celler eller djurceller. Principerna för god tillverkningssed ska tillämpas med början i det banksystem som används för att framställa vektorn.

3.2.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

a) Det ska lämnas information om alla utgångsmaterial som används för tillverkning av den aktiva substansen, inklusive de produkter som behövs för genetisk modifiering av mänskliga celler eller djurceller och i förekommande fall för odling och konservering av de genetiskt modifierade cellerna, med beaktande av att rening eventuellt inte förekommer.

b) För produkter som innehåller en mikroorganism eller ett virus ska det lämnas data om genetisk modifiering, sekvensanalys, försvagad virulens, tropism för särskilda cell- och vävnadstyper, mikroorganismens eller virusets avhängighet av cellcykeln, patogenicitet och moderstammens egenskaper.

c) Processrelaterade föroreningar och produktrelaterade föroreningar ska beskrivas i relevant del av dokumentationen, särskilt kontaminering med replikationskompetenta virus om vektorn är utformad för att vara replikationsinkompetent.

d) För plasmider ska det göras en kvantifiering av de olika plasmidformerna under produktens hela hållbarhetstid.

e) För genetiskt modifierade celler ska cellens egenskaper före och efter den genetiska modifieringen undersökas, både före och efter eventuell frysning/förvaring.

För genetiskt modifierade celler gäller, förutom de särskilda kraven för läkemedel för genterapi, även kvalitetskraven för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter (se avsnitt 3.3).

▼M9

3.3 **Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter**

3.3.1 *Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial*

Det färdiga läkemedlet ska bestå av den aktiva substansen i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk och i slutgiltig form för kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

Den aktiva substansen ska bestå av bearbetade celler och/eller vävnader.

Andra ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med modifierade celler som de är en integrerad del av ska anses vara utgångsmaterial, även om de inte har biologiskt ursprung.

Material som används vid framställning av den aktiva substansen (odlingssubstrat, tillväxtfaktorer) och som inte är avsedda att utgöra en del av den aktiva substansen ska anses vara råmaterial.

3.3.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

3.3.2.1 Utgångsmaterial

a) Det ska lämnas kortfattad information om donation, tillvaratagande och kontroll av mänskliga celler och celler som används som utgångsmaterial och som görs i enlighet med direktiv 2004/23/EG. Om sjuka celler eller vävnader (t.ex. cancervävnad) används som utgångsmaterial ska detta motiveras.

b) Om allogena cellpopulationer poolas ska poolningstrategierna och åtgärderna för att garantera spårbarheten beskrivas.

c) Den potentiella variabilitet som införs via vävnader och/eller celler från människor eller djur ska beaktas vid valideringen av tillverkningsprocessen, beskrivningen av den aktiva substansen och slutprodukten, utvecklingen av testmetoder samt fastställandet av specifikationer och av stabilitet.

d) När det gäller produkter baserade på xenogena celler ska det lämnas information om djurens ursprung (t.ex. geografiskt ursprung, djurhållning och ålder), specifika acceptanskriterier, åtgärder för att förebygga och övervaka infektioner i källdjuret/givardjuret och testning av djuren med avseende på infektiösa agens, däribland vertikalt överförda mikroorganismer och virus, samt dokumentation om djuranläggningarnas lämplighet.

e) När det gäller cellbaserade produkter som härrör från genetiskt modifierade djur ska det ges en beskrivning av de specifika egenskaper hos cellerna som rör den genetiska modifieringen. En detaljerad beskrivning ska lämnas av utvecklingsmetoden och karakteriseringen av det transgena djuret.

f) För genetisk modifiering av cellerna gäller de tekniska kraven i avsnitt 3.2.

g) Det ska ges en beskrivning och motivering av testprogrammen för eventuella ytterligare ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med bearbetade celler som de är en integrerad del av.

▼M9

h) I fråga om stödstrukturer, matrixer och andra produkter som omfattas av definitionen av medicintekniska produkter eller av aktiva medicintekniska produkter för implantation ska sådan information lämnas som enligt avsnitt 3.4 krävs för utvärdering av kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

3.3.2.2 Tillverkningsprocess

a) Tillverkningsprocessen ska valideras för att garantera oföränderliga tillverkningssatser och processer, cellernas funktionella integritet under tillverkning och transport fram till applikation eller administrering samt korrekt differentieringsnivå.

b) Om cellerna odlas direkt inne i eller på en matrix, stödstruktur eller annan produkt ska det lämnas information om valideringen av cellodlingsprocessen med avseende på celltillväxt, funktion och kombinationens integritet.

3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi

a) Dokumentation om den utvalda cellpopulationen eller cellblandningen ska lämnas, med all information som är relevant för karakteriseringen av dess identitet, renhet (t.ex. främmande mikrobiella agens och cellkontaminanter), viabilitet, styrka, karyologi, tumorigenicitet och ändamålsenlighet för avsett medicinskt bruk. Cellernas genetiska stabilitet ska styrkas.

b) Det ska lämnas kvalitativ och om möjligt kvantitativ information om produktrelaterade och processrelaterade föroreningar och om alla material som kan föra med sig nedbrytningsprodukter under produktionen. Omfattningen för bestämning av föroreningar ska motiveras.

c) Om vissa tester för frisläppande inte kan utföras på den aktiva substansen eller slutprodukten, utan bara på viktiga intermediat och/eller i form av processkontroller, ska det motiveras.

d) Om biologiskt aktiva molekyler (som tillväxtfaktorer och cytokiner) ingår som beståndsdelar i den cellbaserade produkten ska deras inverkan och interaktion med andra beståndsdelar i den aktiva substansen beskrivas.

e) Om en tredimensionell struktur ingår i den avsedda funktionen, ska differentieringsnivån, cellernas strukturella och funktionella organisation och i förekommande fall den genererade extracellulära matrixen vara en del av karakteriseringen av dessa cellbaserade produkter. Vid behov ska icke-kliniska undersökningar komplettera den fysikalisk-kemiska karakteriseringen.

3.3.2.4 Hjälpämnen

För hjälpämnen som används i produkter baserade på celler eller vävnader (t.ex. transportmediets beståndsdelar) gäller kraven för nya hjälpämnen enligt del I i denna bilaga, om det inte finns uppgifter om att cellerna eller vävnaderna interagerar med hjälpämnena.

3.3.2.5 Utvecklingsstudier

I beskrivningen av utvecklingsprogrammet ska valet av material och processer tas upp. Särskilt ska cellpopulationens integritet i den slutliga formuleringen diskuteras.

3.3.2.6 Referensmaterial

En relevant standard som är specifik för den aktiva substansen och/eller slutprodukten ska dokumenteras och beskrivas.

▼M9

3.4 **Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter**

3.4.1 *Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007*

Det ska ges en beskrivning av produktens fysikaliska egenskaper och verkan samt en beskrivning av den metod som använts för utveckling av produkten.

Interaktionen och kompatibiliteten mellan gener, celler och/eller vävnader och de strukturella komponenterna ska beskrivas.

3.4.2 *Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007*

För cell- eller vävnadsdelen i kombinationsläkemedel för avancerad terapi gäller de särskilda kraven på läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter enligt avsnitt 3.3, och för genetiskt modifierade celler gäller de särskilda kraven för läkemedel för genterapi enligt avsnitt 3.2.

Den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kan utgöra en integrerad del av den aktiva substansen. Om den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kombineras med cellerna vid tidpunkten för tillverkning, applikation eller administrering av slutprodukterna, ska den anses utgöra en integrerad del av slutprodukten.

Det ska lämnas sådan information rörande den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation (som utgör en integrerad del av den aktiva substansen eller slutprodukten) som är relevant för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi. Denna information ska omfatta följande:

a) Information om val av och avsedd funktion för den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation, och styrkande av att produkten är kompatibel med produktens andra beståndsdelar.

b) Uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 93/42/EEG ([1]), eller att den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 90/385/EEG ([2]).

c) I tillämpliga fall uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller BSE-/TSE-kraven i kommissionens direktiv 2003/32/EG ([3]).

d) I förekommande fall resultaten av varje utvärdering som ett anmält organ i enlighet med direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG gjort av den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation.

Det anmälda organ som har gjort den utvärdering som avses i led d ska på begäran av den behöriga myndighet som bedömer ansökan tillhandahålla alla uppgifter som rör resultaten av utvärderingen enligt direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG. Detta kan omfatta information och dokumentation i den berörda ansökan om bedömning av överensstämmelse, om det behövs för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi i sin helhet.

([1]) EGT L 169, 12.7.1993, s. 1.
([2]) EGT L 189, 20.7.1990, s. 17.
([3]) EUT L 105, 26.4.2003, s. 18.

▼M9

4. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 4

4.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

Kraven i modul 4 i del I i denna bilaga rörande farmakologiska och toxikologiska undersökningar av läkemedel är kanske inte alltid lämpliga, eftersom läkemedel för avancerad terapi har unika och olikartade strukturella och biologiska egenskaper. I de tekniska kraven i avsnitten 4.1, 4.2 och 4.3 nedan redogörs det för hur kraven i del I i denna bilaga ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. När det är relevant och med hänsyn till de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi har det fastställts ytterligare krav.

Motiveringen till det icke-kliniska utvecklingsarbetet och de bedömningsgrunder som använts för att välja arter och modeller (in vitro och in vivo) ska diskuteras och motiveras i den icke-kliniska sammanfattningen. De valda djurmodellerna kan omfatta djur med nedsatt immunförsvar, knockout-djur, humaniserade djur eller transgena djur. Användning av homologa modeller (t.ex. musceller som analyseras i möss) eller sjukdomsmodeller ska övervägas, särskilt för studier av immunogenicitet och immunotoxicitet.

Utöver kraven i del I ska det styrkas att alla strukturella komponenter (som matrixer, stödstrukturer och andra produkter) och alla andra ämnen (som cellprodukter, biomolekyler, biomaterial och kemiska ämnen) som förekommer i slutprodukten är säkra, lämpliga och biokompatibla. Deras fysikaliska, mekaniska, kemiska och biologiska egenskaper ska beaktas.

4.2 **Särskilda krav för läkemedel för genterapi**

När omfattningen och typen av icke-kliniska studier för att bestämma lämplig nivå för icke-kliniska säkerhetsdata fastställs ska hänsyn tas till utformningen och typen av läkemedel för genterapi.

4.2.1 *Farmakologi*

a) Det ska tillhandahållas in vitro- och in vivo-studier av verkningar i samband med den föreslagna terapeutiska användningen, dvs. farmakodynamiska studier om läkemedlets effekt (proof of concept), med användning av modeller och relevanta djurarter för att visa att nukleinsyresekvensen når sitt tilltänkta mål (målorgan eller målceller) och har avsedd funktion (uttrycksnivå och funktionell aktivitet). Varaktigheten av nukleinsyresekvensens funktion och den föreslagna doseringen i de kliniska studierna ska anges.

b) Selektivitet: När ett läkemedel för genterapi är avsett att ha en selektiv eller målbegränsad funktionalitet ska det utföras studier som bekräftar specificiteten och varaktigheten hos funktionaliteten och aktiviteten i målceller och målvävnader.

4.2.2 *Farmakokinetik*

a) Biodistributionsstudierna ska omfatta undersökningar av varaktighet, clearance och mobilisering. Biodistributionsstudier ska dessutom behandla risken för överföring till könsceller.

b) Undersökningar om utsöndring och risken för överföring till tredje part ska tillhandahållas tillsammans med miljöriskbedömningen, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

▼M9

4.2.3 *Toxikologi*

a) Toxiciteten hos det färdiga läkemedlet för genterapi ska bedömas. Dessutom ska det beroende på typ av produkt tas hänsyn till individuell testning av aktiva substanser och hjälpämnen, och det ska göras en utvärdering av in vivo-effekten av genetiska sekvenser i vektorn som inte är avsedda för den fysiologiska funktionen.

b) Studier av toxicitet vid engångsdos kan kombineras med farmakologiska och farmakokinetiska säkerhetsstudier t.ex. för att undersöka beständighet.

c) Studier av toxicitet vid upprepad dosering ska göras vid multipel dosering hos människor. Administreringssätt och administreringsplan ska nära följa den planerade kliniska doseringen. I de fall där engångsdosering kan förlänga nukleinsyresekvensens funktionalitet hos människor ska studier av toxicitet vid upprepad dosering övervägas. Studierna kan pågå längre än standardstudier av toxicitet beroende på beständigheten hos läkemedlet för genterapi och de förväntade potentiella riskerna. Studiens varaktighet ska motiveras.

d) Det ska göras en studie av genotoxiciteten. Standardstudier av genotoxicitet ska dock endast utföras när de är nödvändiga för att testa en specifik förorening eller en komponent i överföringssystemet.

e) Det ska göras en studie av carcinogeniciteten. Det ska inte krävas standardstudier av carcinogenicitet hos gnagare under hela deras livstid. Beroende på typ av produkt ska dock den tumorogena potentialen utvärderas på relevanta in vivo-/in vitro-modeller.

f) Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet: Det ska göras studier av effekterna på fertiliteten och den allmänna fortplantningsförmågan. Det ska göras studier av toxicitet hos embryon och foster och av perinatal toxicitet samt studier av överföring till könsceller, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

g) Kompletterande toxicitetsstudier

— Integreringsstudier: Det ska göras integreringsstudier av alla läkemedel för genterapi, utom när det är vetenskapligt motiverat att inte göra sådana studier, t.ex. därför att nukleinsyresekvenserna inte kommer att ta sig in i cellkärnan. I fråga om läkemedel för genterapi som inte anses kapabla till genomisk integrering ska integreringsstudier utföras om biodistributionsdata visar på en risk för överföring till könsceller.

— Immunogenicitet och immunotoxicitet: Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

4.3 **Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter**

4.3.1 *Farmakologi*

a) De primära farmakologiska studierna ska vara lämpliga för att påvisa att läkemedlet har avsedd effekt (proof of concept). De cellbaserade produkternas interaktion med den omgivande vävnaden ska undersökas.

b) Den mängd av produkten som krävs för att uppnå den önskade effekten/den effektiva dosen ska fastställas, och dessutom, beroende på produkttyp, doseringsfrekvensen.

▼M9

c) Sekundära farmakologiska studier ska beaktas vid utvärdering av potentiella fysiologiska effekter som inte är relaterade till den önskade terapeutiska effekten av läkemedlet för somatisk cellterapi, av den vävnadstekniska produkten eller av andra ämnen, eftersom biologiskt aktiva molekyler förutom de berörda proteinerna skulle kunna utsöndras eller de berörda proteinerna skulle kunna ha verkan på oönskade ställen.

4.3.2 *Farmakokinetik*

a) Det ska inte krävas konventionella farmakokinetiska studier för att undersöka absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Parametrar som viabilitet, livslängd, distribution, tillväxt, differentiering och migration ska dock undersökas, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

b) I fråga om läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter, som producerar systemiskt aktiva biomolekyler, ska dessa molekylers distribution, varaktighet och uttrycksnivå undersökas.

4.3.3 *Toxikologi*

a) Slutproduktens toxicitet ska fastställas. Individuell testning av aktiva substanser, hjälpämnen, andra ämnen och eventuella processrelaterade föroreningar ska övervägas.

b) Observationstiden kan vara längre än i standardstudier av toxicitet, och läkemedlets förväntade livslängd tillsammans med dess farmakodynamiska och farmakokinetiska profil ska beaktas. Studiens varaktighet ska motiveras.

c) Det ska inte krävas konventionella studier av carcinogenicitet och genotoxicitet, utom när det gäller produktens tumorogena potential.

d) Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

e) I fråga om cellbaserade produkter som innehåller djurceller ska de särskilda säkerhetsproblemen hanteras, t.ex. överföring av xenogena patogener till människor.

5. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 5

5.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

5.1.1 De särskilda kraven i detta avsnitt av del IV kompletterar kraven i modul 5 i del I i denna bilaga.

5.1.2 Om den kliniska användningen av läkemedel för avancerad terapi kräver att annan terapi ges samtidigt och omfattar kirurgiska ingrepp ska den terapeutiska processen i sin helhet undersökas och beskrivas. Det ska lämnas information om standardisering och optimering av dessa processer under den kliniska utvecklingen.

Om de medicintekniska produkter som under kirurgiska ingrepp används för applikation, administrering eller implantation av läkemedlet för avancerad terapi kan inverka på läkemedlets effekt eller säkerhet, ska det lämnas information om dessa medicintekniska produkter.

Det ska anges vilken särskild sakkunskap som krävs för applikation, implantation, administrering eller uppföljning. Vid behov ska det lämnas en utbildningsplan för hälso- och sjukvårdspersonal avseende användning, applikation, implantation eller administrering av dessa produkter.

▼M9

5.1.3 Eftersom tillverkningsprocessen avseende läkemedel för avancerad terapi kan förändras under den kliniska utvecklingen på grund av läkemedlens karaktär, kan det bli nödvändigt med kompletterande studier för att styrka jämförbarheten.

5.1.4 Under den kliniska utvecklingen ska risker till följd av potentiella infektiösa agens eller användningen av material av animaliskt ursprung hanteras och åtgärder för att minska dessa risker ska behandlas.

5.1.5 Dosval och användningsfrekvens ska fastställas genom doseringsstudier.

5.1.6 Läkemedlets effekt vid de föreslagna indikationerna ska stödjas med relevanta resultat av kliniska studier där kliniskt meningsfulla resultatmått för den avsedda användningen har använts. Under vissa kliniska betingelser kan det krävas bevis på långtidseffekt. En strategi för utvärdering av långtidseffekten ska tillhandahållas.

5.1.7 En strategi för långtidsuppföljning av säkerhet och effekt ska ingå i riskhanteringsplanen.

5.1.8 När det gäller kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska studierna av säkerhet och effekt utformas för och genomföras med kombinationsläkemedlet i sin helhet.

5.2 **Särskilda krav för läkemedel för genterapi**

5.2.1 *Farmakokinetiska studier på människa*

Följande ska ingå i farmakokinetiska studier på människa:

a) Spridningsstudier för att belysa problemet med utsöndring av läkemedel för genterapi.

b) Biodistributionsstudier.

c) Farmakokinetiska studier av läkemedlet och vektorns DNA-sekvenser (t.ex. uttryckta proteiner eller genomsignaturer).

5.2.2 *Farmakodynamiska studier på människa*

Farmakodynamiska studier på människa ska inriktas på nukleinsyresekvensens uttryck och funktion efter administrering av läkemedlet för genterapi.

5.2.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

a) Uppkomst av replikationskompetenta vektorer.

b) Uppkomst av nya stammar.

c) Omsortering av befintliga genomsekvenser.

d) Neoplastisk proliferation till följd av insertionsmutagenes.

5.3 **Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi**

5.3.1 *Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler*

För läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler ska om möjligt den farmakokinetiska profilen (särskilt distribution, varaktighet och uttrycksnivå) för dessa molekyler undersökas.

▼M9

5.3.2 *Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi*

Biodistribution, beständighet och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi ska undersökas under det kliniska utvecklingsarbetet.

5.3.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

a) Distribution och implantation efter administrering.

b) Ektopisk implantation.

c) Onkogen transformation och att cellerna inte förändrar sin fenotyp.

5.4 **Särskilda krav för vävnadstekniska produkter**

5.4.1 *Farmakokinetiska studier*

Om konventionella farmakokinetiska studier inte är relevanta för vävnadstekniska produkter ska biodistribution, beständighet och nedbrytning av beståndsdelarna i den vävnadstekniska produkten undersökas under den kliniska utvecklingen.

5.4.2 *Farmakodynamiska studier*

Farmakodynamiska studier ska utformas och anpassas till de vävnadstekniska produkternas specifika egenskaper. En vetenskaplig motivering till stöd för läkemedlets effekt (proof of concept) när det gäller avsedd regenerering, återställande eller ersättning ska tillhandahållas. Det ska tas hänsyn till lämpliga farmakodynamiska markörer med koppling till den avsedda funktionen och strukturen.

5.4.3 *Säkerhetsstudier*

Avsnitt 5.3.3 ska tillämpas.

▼B

BILAGA II

DEL A

Upphävda direktiv och senare ändringar

(hänvisningar i artikel 128)

Rådets direktiv 65/65/EEG (EGT 22, 9.2.1965, s. 369/65).

Rådets direktiv 66/454/EEG (EGT 144, 5.8.1966, s. 2658/66).

Rådets direktiv 75/319/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13).

Rådets direktiv 83/570/EEG (EGT L 332, 28.11.1983, s. 1).

Rådets direktiv 87/21/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 36).

Rådets direktiv 89/341/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 11).

Rådets direktiv 92/27/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 8).

Rådets direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).

Rådets direktiv 75/318/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 1).

Rådets direktiv 83/570/EEG.

Rådets direktiv 87/19/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 31).

Rådets direktiv 89/341/EEG.

Kommissionens direktiv 91/507/EEG (EGT L 270, 26.9.1991, s. 32).

Rådets direktiv 93/39/EEG.

Kommissionens direktiv 1999/82/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 7)

Kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9)

Rådets direktiv 75/319/EEG.

Rådets direktiv 78/420/EEG (EGT L 123, 11.5.1978, s. 26).

Rådets direktiv 83/570/EEG.

Rådets direktiv 89/341/EEG.

Rådets direktiv 92/27/EEG.

Rådets direktiv 93/39/EEG.

Kommissionens direktiv 2000/38/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 28)

Rådets direktiv 89/342/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 14).

Rådets direktiv 89/343/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 16).

Rådets direktiv 89/381/EEG (EGT L 181, 28.6.1989, s. 44).

Rådets direktiv 92/25/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 1).

Rådets direktiv 92/26/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 5).

Rådets direktiv 92/27/EEG.

Rådets direktiv 92/28/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 13).

Rådets direktiv 92/73/EEG (EGT L 297, 13.10.1992, s. 8).

▼B

DEL B

Tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning

(hänvisningar i artikel 128)

Direktiv	Tidsgräns för genomförande
Direktiv 65/65/EEG	31 december 1966
Direktiv 66/454/EEG	—
Direktiv 75/318/EEG	21 november 1976
Direktiv 75/319/EEG	21 november 1976
Direktiv 78/420/EEG	—
Direktiv 83/570/EEG	31 oktober 1985
Direktiv 87/19/EEG	1 juli 1987
Direktiv 87/21/EEG	1 juli 1987 1 januari 1992 (1)
Direktiv 89/341/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/342/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/343/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/381/EEG	1 januari 1992
Direktiv 91/507/EEG	1 januari 1992 (2) 1 januari 1995 (3)
Direktiv 92/25/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/26/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/27/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/28/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/73/EEG	31 december 1993
Direktiv 93/39/EEG	1 januari 1994 (4) 1 januari 1998 (5)
Direktiv 1999/82/EG	1 januari 2000
Direktiv 1999/83/EG	1 mars 2000
Direktiv 2000/38/EG	5 december 2001

(1) Tidsgräns för genomförande i Grekland, Spanien och Portugal.
(2) Med undantag av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.
(3) Tidsgräns för genomförande av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.
(4) Med undantag av artikel 1.6.
(5) Tidsgräns för genomförande av artikel 1.7.

▼B

BILAGA III

JÄMFÖRELSETABELL

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 1.1-1.3	art 1.1-1.3										
art 1.4			bilaga	art 1.1 och 1.2							
art 1.5											art 1
art 1.6-1.9					art 1.2						
art 1.10						art 1.1					
art 1.11-1.16			art 29b st 1								
art 1.17 och 1.18							art 1.2				
art 1.19								art 1.2 andra meningen			
art 1.20-1.26									art 1.2		
art 1.27			art 8 st 1								
art 1.28			art 10.1								

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 2	art 2.1										
art 3.1-3.2	art 1.4-1.5 art 2.3 1:a streck										
art 3.3-3.4	art 2.3 2:a-3:e streck										
art 3.5					art 1.1						
art 3.6						art 1.2					
art 4.1					art 1.3						
art 4.2						art 1.3					
art 4.3	art 3 st 2										
art 4.4	art 6										
art 5	art 2.4										
art 6.1	art 3 st 1										
art 6.2					art 2 1:a meningen						

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 7					art 2 2:a meningen						
art 8.1-8.2	art 4 st 1-2										
art 8.3 a-8.3 e)	art 4 st 3 punkt 1-5	art 1 st 1									
art 8.3 f-8.3 i)	art 4 st 3 punkt 6-8.1										
art 8.3 j-8.3 l)	art 4 st 9-11										
art 9					art 3						
art 10.1	art 4 st 3 punkt 8.2										
art 10.2		art 1 st 2									
art 11.1-11.5.3	art 4a.1-1.5.3										
art 11.5.4	art 4a.5.4			art 3							

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 11.5.5-6.4	art 4a.5.5-4a.6.4										
art 11.6.5	art 4a.6.6										
art 11.7	art 4a.6.5										
art 11.8-11.9					art 4						
art 12.1			art 1								
art 12.2 och 3			art 2								
art 13											art 6.1 och 2
art 14.1-14.2											art 7.1 och 7.4
art 14.3											art 4 st 2
art 15											art 8
art 16											art 9
art 17	art 7										
art 18	art 7a										
art 19			art 4								
art 20			art 5								

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 21	art 4b										
art 22	art 10.2										
art 23	art 9a										
art 24	art 10.1										
art 25	art 9										
art 26	art 5										
art 27			art 8								
art 28.1			art 9.3								
art 28.2			art 9.1								
art 28.3			art 9.2								
art 28.4			art 9.4								
art 29			art 10								
art 30			art 11								
art 31			art 12								
art 32			art 13								
art 33			art 14.1								
art 34			art 14.2-14.4								
art 35			art 15								

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 36			art 15a								
art 37			art 15b								
art 38			art 15c								
art 39			art 14.5								
art 40			art 16								
art 41			art 17								
art 42			art 18								
art 43			art 20.1								
art 44			art 20.2								
art 45			art 20.3								
art 46			art 19								
art 47			art 19a								
art 48			art 21								
art 49			art 23								
art 50			art 24								
art 51.1-51.2			art 22.1								
art 51.3			art 22.2								
art 52			art 25								
art 53											art 3

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 54									art 2.1		
art 55									art 3		
art 56									art 4.1		
art 57									art 5.2		
art 58									art 6		
art 59									art 7.1-7.2		
art 60									art 5.1 och art 9		
art 61									art 10.1-10.4		
art 62									art 2.2 och art 7.3		
art 63.1									art 4.2		
art 63.2									art 8		
art 63.3									art 10.5		

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 64									art 11.1		
art 65									art 12		
art 66					art 5						
art 67					art 6.1						
art 68											art 2.2
art 69											art 7.2-7.3
art 70								art 2			
art 71								art 3			
art 72								art 4			
art 73								art 5.1			
art 74								art 5.2			
art 75								art 6.2			
art 76							art 2				
art 77							art 3				
art 78							art 4.1				
art 79							art 5				

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 80							art 6				
art 81							art 7				
art 82							art 8				
art 83							art 9				
art 84							art 10				
art 85											art 9
art 86										art 1.3-1.4	
art 87										art 2	
art 88										art 3.1-3.6 första meningen	
art 89										art 4	
art 90										art 5	
art 91										art 6	
art 92										art 7	
art 93										art 8	
art 94										art 9	
art 95										art 10	
art 96										art 11	
art 97.1-97.4										art 12.1-12.2	

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 97.5										art 12.4	
art 98										art 13	
art 99										art 14	
art 100											art 6.3
art 101			art 29e								
art 102			art 29a								
art 103			art 29c								
art 104			art 29d								
art 105			art 29f								
art 106.1			art 29g								
art 106.2			art 29b st 2								
art 107			art 29h								
art 108			art 29i								
art 109						art 3.1-3.3					
art 110						art 3.4					

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 111.1			art 26 st 1 och 2								
art 111.2				art 4.1							
art 111.3			art 26 st 3								
art 112	art 8		art 27								
art 113				art 4.2		art 4.2					
art 114.1				art 4.3							
art 114.2						art 4.3					
art 115						art 4.1					
art 116	art 11										
art 117			art 28								
art 118			art 29								
art 119											art 4 st 1
art 120		art 2a st 1									
art 121		art 2b	art 37a								

▼B

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 122			art 30								
art 123			art 33								
art 124											art 5
art 125	art 12		art 31				art 4.2		art 11.2	art 12.3	
art 126 st 1	art 21										
art 126 st 2			art 32								
art 127			art 28a								
art 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga I		bilaga									
bilaga II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—