EUROPEISKA
KOMMISSIONEN

Bryssel den 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

BILAGOR

till

Förslag till EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV

om unionsregler för humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/83/EG och direktiv 2009/35/EG

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

BILAGA I

INFORMATION SOM AVSES I ANSÖKAN

(1) Sökandens namn eller firma och stadigvarande adress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren.

(2) Läkemedlets benämning.

(3) Kvantitativa och kvantitativa uppgifter om läkemedlets samtliga beståndsdelar, inklusive hänvisning till det internationella generiska namn (INN-namn) som rekommenderas av Världshälsoorganisationen, om det finns ett INN-namn på läkemedlet, eller uppgift om det kemiska namnet.

(4) En miljöriskbedömning i enlighet med kraven i artiklarna 22 och 23.

(5) För humanläkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer, en miljöriskbedömning som identifierar och karakteriserar möjliga faror för människors hälsa, djur och miljön. Bedömningen ska utföras i enlighet med de delar som beskrivs i artikel 8 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004] och kraven i bilaga II till detta direktiv, som bygger på principerna i bilaga II till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG[1], med hänsyn till läkemedlens särskilda egenskaper.

(6) Beskrivning av tillverkningsmetoden.

(7) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

(8) Dosering, läkemedelsform, administreringsmetod, administreringsväg och förväntad hållbarhet.

(9) Skälen för eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som ska vidtas vid förvaring av läkemedlet, administrering till patienter och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.

(10) Beskrivning av de kontrollmetoder som tillverkaren använder.

(11) En skriftlig bekräftelse att tillverkaren av läkemedlet, genom revisioner, har kontrollerat att tillverkaren av den aktiva substansen följer principerna för god tillverkningssed i enlighet med artikel 160. Den skriftliga bekräftelsen ska innehålla en hänvisning till datum för revisionen och en försäkran om att resultatet av revisionen bekräftar att tillverkningen följer principerna för god tillverkningssed.

(12) Resultat av

- (a) farmaceutiska tester (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),
- (b) prekliniska tester (toxikologiska och farmakologiska),
- (c) kliniska prövningar.

(13) I förekommande fall, evidens från andra kliniska uppgiftskällor (icke-interventionsstudier, register).

(14) En sammanfattning av sökandens system för farmakovigilans där följande ska ingå:

[1] Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG – Kommissionens uttalande (EGT L 106, 17.4.2001, s. 1).

(a) Bevis för att sökanden till sitt förfogande har en sakkunnig person som ansvarar för farmakovigilansen.

(b) Namn på de medlemsstater där den sakkunniga personen är bosatt och verksam.

(c) Kontaktuppgifter för den sakkunniga personen.

(d) En undertecknad försäkran från sökanden om att sökanden har de resurser som krävs för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i kapitel VI.

(e) En hänvisning till den plats där masterfilen för systemet för farmakovigilans med avseende på läkemedlet förvaras.

(15) Den riskhanteringsplan som beskriver det riskhanteringssystem som sökanden kommer att inrätta för det berörda läkemedlet, samt en sammanfattning av denna.

(16) Ett uttalande om att de kliniska prövningar som genomförts utanför Europeiska unionen uppfyller de etiska kraven i förordning (EU) nr 536/2014.

(17) En produktresumé i enlighet med artikel 62, en modell av den yttre förpackningen med de uppgifter som anges i bilaga IV, en modell av läkemedelsbehållaren med de uppgifter som anges i artikel 66 och en bipacksedel i enlighet med artikel 64.

(18) Ett dokument som visar att tillverkaren är har tillstånd att tillverka läkemedel i sitt hemland.

(19) Kopior av följande:

(a) Eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i ett tredjeland för utsläppande av läkemedlet på marknaden, en sammanfattning av säkerhetsuppgifterna inklusive de uppgifter som ingår i den periodiska säkerhetsrapporten, i förekommande fall, och rapporter om misstänkta biverkningar, samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning som lämnats in i enlighet med detta direktiv.

(b) Den produktresumé som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 62 eller som medlemsstatens behöriga myndigheter godkänt i enlighet med artikel 43 och den bipacksedel som föreslagits i enlighet med artikel 64 eller som godkänts av medlemsstatens behöriga myndigheter i enlighet med artikel 76.

(c) Uppgifter om eventuella beslut om att avslå ett godkännande för försäljning som fattats inom unionen eller i ett tredjeland, samt skälen till ett sådant beslut.

(20) En kopia av varje klassificering av läkemedlet som särläkemedel enligt definitionen i artikel 63 i [reviderad förordning (EG) nr 726/2004], åtföljd av en kopia av det relevanta yttrandet från läkemedelsmyndigheten.

(21) Om ansökan gäller ett antimikrobiellt medel ska ansökan även innehålla följande:

a) En strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling som särskilt ska innehålla

(i) information om riskreducerande åtgärder för att begränsa utvecklingen av antimikrobiell resistens till följd av läkemedlets användning, förskrivning och administrering,

(ii) uppgift om hur innehavaren av godkännandet för försäljning avser att övervaka och till den behöriga myndigheten rapportera resistens mot det antimikrobiella medlet.

b) En beskrivning av de särskilda informationskrav som anges i artikel 58.

c) Uppgifter om den förpackningsstorlek som överensstämmer med den vanliga doseringen och behandlingstiden.

(22) Om en ansökan gäller godkännandet för försäljning av en radionuklidgenerator ska den, utöver de krav som anges i artiklarna 6 och 9, även innehålla följande:

(a) En allmän beskrivning av systemet tillsammans med en detaljerad beskrivning av de komponenter i systemet som kan inverka på dotternuklidpreparatets sammansättning eller kvalitet.

(b) Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.

(23) Intyg om god tillverkningssed.

BILAGA II

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

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

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 råmaterial

3.2.1.2 Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substans/-erna

3.2.1.3 Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna

3.2.1.4 Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna

3.2.1.5 Referensstandarder och -material
3.2.1.6 Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.
3.2.1.7 De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet
3.2.2 Färdigt läkemedel
3.2.2.1 Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet
3.2.2.2 Farmaceutiskt utvecklingsarbete
3.2.2.3 Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet
3.2.2.4 Kontroll av hjälpämnen
3.2.2.5 Kontroll av det färdiga läkemedlet
3.2.2.6 Referensstandarder och -material
3.2.2.7 Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet
3.2.2.8 Det färdiga läkemedlets hållbarhet
4. Modul 4: Icke-kliniska rapporter
4.1 Format och disposition
4.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav
4.2.1 Farmakologi
4.2.2 Farmakokinetik
4.2.3 Toxikologi
5. Modul 5: Kliniska studierapporter
5.1 Format och disposition
5.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav
5.2.1 Bio-farmaceutiska försöksrapporter
5.2.2 Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial
5.2.3 Rapporter om farmakokinetiska humanstudier
5.2.4 Rapporter om farmakodynamiska humanstudier
5.2.5 Försöksrapporter om effekt och säkerhet
5.2.5.1 Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen
5.2.5.2 Rapporter om okontrollerade kliniska försöksrapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska försöksrapporter.
5.2.6 Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras
5.2.7 Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter

Del II: Särskilda krav på förenklad ansökan om försäljningstillstånd
1. Väletablerad medicinsk användning
2. Väsentligen jämförbara läkemedel
3. Kompletterande uppgifter som krävs i särskilda fall

4. Jämförbara biologiska läkemedel
5. Kombinationsläkemedel
6. Dokumentation vid ansökningar i undantagsfall
7. Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd

Del III: Krav på ansökan om försäljningstillstånd i särskilda fall
1. Biologiska läkemedel
1.1 Plasmaderiverade läkemedel
1.2 Vaccin
2. Radioaktiva läkemedel och prekursorer
2.1 Radioaktiva läkemedel
2.2 Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning
3. Homeopatika
4. Växtbaserade läkemedel
5. Särläkemedel

Del IV: Läkemedel för avancerad terapi
1. Inledning
2. Definitioner
2.1 Läkemedel för genterapi
2.2 Läkemedel för somatisk cellterapi
3. Särskilda krav med hänsyn till modul 3
3.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi
3.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi
3.2.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial
3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus
3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler
3.2.2 Särskilda krav
3.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter
3.3.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial
3.3.2 Särskilda krav
3.3.2.1 Utgångsmaterial
3.3.2.2 Tillverkningsprocess
3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi
3.3.2.4 Hjälpämnen
3.3.2.5 Utvecklingsstudier

3.3.2.6 Referensmaterial

3.4 Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter

3.4.1 Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007

3.4.2 Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007

4. Särskilda krav med hänsyn till modul 4

4.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

4.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

4.2.1 Farmakologi

4.2.2 Farmakokinetik

4.2.3 Toxikologi

4.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

4.3.1 Farmakologi

4.3.2 Farmakokinetik

4.3.3 Toxikologi

5. Särskilda krav med hänsyn till modul 5

5.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

5.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

5.2.1 Farmakokinetiska studier på människa

5.2.2 Farmakodynamiska studier på människa

5.2.3 Säkerhetsstudier

5.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.1 Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler

5.3.2 Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.3 Säkerhetsstudier

5.4 Särskilda krav för vävnadstekniska produkter

5.4.1 Farmakokinetiska studier

5.4.2 Farmakodynamiska studier

5.4.3 Säkerhetsstudier

Inledning och allmänna principer

(1) De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8 och artikel 10.1 skall redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och den vägledning som kommissionen har offentliggjort i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 2 B, Anvisning för sökande, Läkemedel för humant bruk, Redovisning och innehåll, CTD (*Common Technical Document*: Enhetlig teknisk handling).

(2) De särskilda uppgifterna och handlingarna skall redovisas i fem moduler enligt följande: Modul 1 med Eu-specifika administrativa, modul 2 med kvalitetssammandrag och icke-kliniska och kliniska sammanfattningar, modul 3 med kemisk, farmaceutisk och biologisk information, modul 4 med icke-kliniska rapporter och modul 5 med kliniska försöksrapporter. Denna uppställning innebär att samma format tillämpas i alla ICH-regioner ([2]) (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 ([3]) 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

[2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

[3] EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.

eller inte slutförda farmakologiska och toxikologiska eller kliniska prövningar eller försök, som har samband med produkten, och/eller fullständiga prövningar om terapeutiska indikationer som inte omfattas av ansökan.

(8) Alla kliniska prövningar som görs i EU måste följa bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel ([4]). 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 tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ([5]) ämnen och 88/320/EEG om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) ([6]).

(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 ([7]) och (EG) nr 1085/2003 ([8]) 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,

[4] EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.
[5] EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.
[6] EGT L 145, 11.6.1988, s. 35.
[7] Se sidan 1 i denna tidning.
[8] Se sidan 1 i denna tidning.

jämförbara biologiska produkter, undantagsfall och blandansökningar (baserade både på litteratur och på egna undersökningar).

– Del III gäller ”särskilda ansökningskrav” för biologiska läkemedel (huvuddokument plasma och vaccinantigen), radioaktiva läkemedel, homeopatika, örtmediciner och särläkemedel.

– Del IV behandlar ”läkemedel för avancerad terapi” och gäller särskilda krav för gentekniska läkemedel (baserade på humana autologa eller allogena system, alternativt xenogena system) läkemedel för cellterapi med hjälp av mänskligt eller animaliskt ursprungsmaterial samt xenogen transplantationsläkemedel.

DEL I

KRAV PÅ STANDARDANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

1.1 Innehåll

En utförlig innehållsförteckning över modulerna 1-5 i ansökan om försäljningstillstånd skall tillhandahållas.

1.2 Ansökningsformulär

Det läkemedel som ansökan gäller skall anges med namn och namn på aktiv/-a substans/-er samt läkemedelsform, administreringssätt, styrka och produktpresentation samt förpackning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de platser där olika tillverkningssteg sköts (inbegripandes tillverkaren av slutprodukten och en eller flera tillverkare av den/de aktiva substansen/-erna) och, om det är relevant, importörens namn och adress.

Typ av ansökan skall anges och vilka varuprover som eventuellt bifogas.

Till de administrativa uppgifterna skall bifogas kopior av det tillverkningstillstånd som avses i artikel 40 samt en förteckning över de länder i vilka tillstånd har beviljats, kopior av samtliga produktresuméer enligt artikel 11 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

På grundval av ansökningsformuläret skall information tillhandahållas om bl.a. det läkemedel ansökan gäller, rättslig grund för ansökan, vem som skall inneha det sökta försäljningstillståndet, vem eller vilka som tillverkar läkemedlet, om

huruvida det är ett särläkemedel, om vetenskapliga råd och pediatriskt utvecklingsprogram.

1.3 Produktresumé, förpackningstext och bipacksedel

1.3.1 *Sammanfattning av produktens egenskaper*

Den sökande skall föreslå en produktresumé enligt artikel 11.

1.3.2 *Förpackningstext och bipacksedlar*

Den sökande skall tillhandahålla ett förslag till texter på ytter- och innerförpackningen samt på bipacksedlarna. De skall uppfylla alla krav i avdelning V om märkning av humanläkemedel (artikel 63) och om bipacksedeln (artikel 59).

1.3.3 *Modeller och prover*

Den sökande skall tillhandahålla prover på eller modeller av inner- och ytterförpackning, etiketter och bipacksedlar för läkemedlet.

1.3.4 *Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna*

Om tillämpligt skall, som bilaga till de administrativa uppgifterna i ansökningsformuläret, kopior lämnas på alla produktresuméer enligt artiklarna 11 och 21, såsom de godkänts av medlemsstaterna, samt en förteckning över de länder där en ansökan lämnats in.

1.4 Upplysningar om experter

Enligt artikel 12.2 skall sakkunniga lämna utförliga rapporter om sina iakttagelser om de uppgifter och handlingar som ingår i ansökan om försäljningstillstånd och särskilt om modulerna 3, 4 och 5 (kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation, icke-klinisk dokumentation respektive klinisk dokumentation). Experterna skall ta ställning till centrala frågor om läkemedlets kvalitet och till de undersökningar som har utförts på djur och människa och visa på sådant som är av betydelse för bedömningen.

Dessa krav skall uppfyllas med hjälp av ett övergripande kvalitetssammandrag, en icke-klinisk översikt (uppgifter från djurförsök) och en klinisk översikt som skall ingå i modul 2 i ansökan om försäljningstillstånd. I modul 1 skall det finnas en försäkran som skall vara undertecknad av experterna och kortfattad information om experternas utbildning och erfarenhet. Deras fackkunskaper och yrkeserfarenhet skall vara ändamålsenlig. Experternas yrkesrelation till sökanden skall redovisas.

1.5 Särskilda krav för olika typer av ansökningar

Särskilda krav för olika typer av ansökningar behandlas i del II i bilagan.

1.6 Miljöriskbedömning

Om det är tillämpligt skall ansökningar om försäljningstillstånd innehålla en bedömning av de miljörisker som kan uppstå på grund av att läkemedlet används och/eller kastas och förslag till lämplig märkning. Miljörisker som är knutna till utsläpp av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG ([9]) skall beaktas.

Information om miljörisker skall ligga som bilaga till modul 1.

Informationen skall redovisas enligt vad som anges i direktiv 2001/18/EG, varvid eventuella anvisningar från kommissionen i samband med genomförandet av direktivet skall beaktas.

Informationen skall bestå av följande:

– En inledning.

– En kopia av ett eller flera skriftliga samtycken till avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade organismer för forsknings- eller utvecklingsändamål, i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG.

– Den information som efterfrågas i bilagorna II-IV i direktiv 2001/18/EG, bl. a. detekterings- och identifieringsmetoder och en unik kod för den genmodifierade organismen, plus eventuell ytterligare information om den genmodifierade organismen eller produkten som kan vara relevant för bedömningen av miljörisker.

– En rapport som utgör en bedömning av miljöriskerna, baserad på den information som specificeras i bilagorna III och IV i direktiv 2001/18/EG och i enlighet med bilaga II i direktiv 2001/18/EG.

– Mot bakgrund av informationen ovan och miljöriskbedömningen, en slutsats som skall omfatta ett förslag till en lämplig riskhanteringsstrategi som skall inbegripa, om det är relevant för den genmodifierade organismen och produkten i fråga, en övervakningsplan för produkten efter det att den

[9] EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

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.

För biologiska läkemedel gäller att det skall finnas en bedömning av överensstämmelsen mellan å ena sidan det material som användes i de icke-kliniska och de kliniska försöken, å andra sidan det läkemedel som skall saluföras.

Eventuella nya hjälpämnen skall underställas en särskild säkerhetsbedömning.

Läkemedlets egenskaper enligt de icke-kliniska försöken skall definieras och resultatens betydelse för läkemedlets säkerhet vid avsett kliniskt bruk på människor skall diskuteras.

2.5 Klinisk översikt

Den kliniska översikten skall ge en kritisk analys av de kliniska uppgifter som ingår i det kliniska sammandraget i modul 5. En redogörelse för den kliniska utvecklingen av läkemedlet, inbegripandes en kritisk försöksuppläggning, beslut i samband med försöken och försöksprestanda, skall tillhandahållas.

En kort översikt över kliniska resultat, inbegripandes viktiga begränsningar liksom en utvärdering av nyttan och riskerna baserad på slutsatserna från de kliniska försöken skall tillhandahållas. En tolkning av hur uppgifter om effekt och säkerhet stödjer den föreslagna doseringen och målindikationerna samt en utvärdering av hur produktresumén och andra infallsvinklar kommer att optimera nyttan och hantera riskerna skall tillhandahållas.

En förklaring skall ges till frågor om effekt och säkerhet som förekommit under utvecklingsarbetet och till olösta frågor.

2.6 Icke-kliniskt sammandrag

Resultat från farmakologiska, farmakokinetiska och toxikologiska djurförsök/in vitro skall lämnas i form av skrivna faktasammandrag med tabeller och de skall disponeras enligt följande:

– Inledning

– Farmakologi Skriftligt sammandrag

– Farmakologi Tabellsammandrag

– Farmakokinetik Skriftligt sammandrag

– Farmakokinetik Tabellsammandrag

– Toxikologi Skriftligt sammandrag

– Toxikologi Tabellsammandrag

2.7 Kliniskt sammanfattning

Ett detaljerat faktasammandrag av den kliniska information om läkemedlet som finns i modul 5 skall tillhandahållas. Den skall innehålla resultaten av alla biofarmaceutiska försök, kliniska farmakologiska försök och kliniska försök om effekt och säkerhet. En kort beskrivning av varje försök krävs.

Sammandraget av den kliniska informationen skall disponeras enligt följande:

– Sammandrag av biofarmaceutiska försök och därtill kopplade analysmetoder

– Sammandrag av kliniska farmakologiska försök

– Sammandrag av klinisk effekt

– Sammandrag av klinisk säkerhet

– Kort beskrivning av varje försök

3. MODUL 3: KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK INFORMATION FÖR LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER KEMISKA OCH/ELLER BIOLOGISKA AKTIVA SUBSTANSER

3.1 Format och disposition

Modul 3 skall disponeras enligt följande:

– Innehåll

– Uppgiftsredovisning

– *Aktiv substans*

Allmän information

– Nomenklatur

– Struktur

– Allmänna egenskaper

Tillverkning

– Tillverkare

– Beskrivning av tillverkningsprocess och processtyrning

– Materialkontroll

– Kontroll av kritiska moment och intermediat

– Processvalidering och/eller -utvärdering

– Utveckling av tillverkningsmetoden

Karakterisering

– Klarläggande av struktur och andra egenskaper

– Föroreningar

Kontroll av den aktiva substansen

– Specifikation

– Analytiska förfaranden

– Validering av analytiska förfaranden

– Satsanalyser

– Motivering för specifikationen

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

– Sammandrag och slutsatser om hållbarhet

– Stabilitetsprotokoll och stabilitetsgarant för tiden efter godkännandet

– Stabilitetsuppgifter

– *Färdigt läkemedel*

Beskrivning och sammansättning av läkemedlet

Farmaceutiskt utvecklingsarbete

– Läkemedlets beståndsdelar

– Aktiv substans

– Hjälpämnen

– Läkemedel

– Utveckling av formulering

– Översatsningar

– Fysikal-kemiska och biologiska egenskaper

– Utveckling av tillverkningsmetoden

– Förslutningssystem för behållare

– Mikrobiologiska egenskaper

– Kompatibilitet

Tillverkning

– Tillverkare

– Satsformel

– Beskrivning av tillverkningsmetod och processtyrning

– Kontroll av kritiska moment och mellanprodukter

– Processvalidering och/eller -utvärdering

Kontroll av hjälpämnen

– Specifikationer

– Analytiska förfaranden

– Validering av analytiska förfaranden

– Motivering för specifikationerna

– Hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung

– Nya hjälpämnen

Kontroll av det färdiga läkemedlet

– Specifikation/-er

– Analytiska förfaranden

– Validering av analytiska förfaranden

– Satsanalyser

– Karakterisering av föroreningar

– Motivering för specifikation/-er

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

– Sammanfattning och slutsatser om hållbarhet

– Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet

– Stabilitetsuppgifter

– *Bilagor*

– Anläggningar och utrustning (endast för biologiska läkemedel)

– Säkerhetsbedömning rörande främmande agens

– Hjälpämnen

– *Ytterligare upplysningar för EU*

– Processvalideringsschema för läkemedlet

– Medicintekniskt hjälpmedel

– Certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet

– Läkemedel som innehåller eller tillverkas under användning av material av animaliskt och/eller humant ursprung (TSE-förfarandet)

– Litteraturhänvisningar

3.2 **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

1) De kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter som skall lämnas skall, när det gäller aktiv/-a substans/-er och det färdiga läkemedlet, innehålla all relevant information om utvecklingsarbetet, tillverkningsmetoden, beskrivning och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning dels av kompositionen dels av det färdiga läkemedlet.

2) Två uppsättningar av informationen skall lämnas, en om aktiv/-a substans/-er, en om det färdiga läkemedlet.

3) Denna modul skall dessutom innehålla utförlig information om de utgångs- eller råmaterial som används vid tillverkning av de/-n aktiva substansen/-erna och de hjälpämnen som ingår i det färdiga läkemedlets komposition.

4) Alla förfaranden och metoder som används vid tillverkning och kontroll av den aktiva substansen och det färdiga läkemedlet skall beskrivas så noggrant att de kan upprepas i kontrollförsök som kan komma att utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Samtliga provningsmetoder skall överensstämma med vetenskaplig praxis vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas. Om

provningsmetoderna finns i Europeiska farmakopén skall beskrivningen ersättas med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel.

5) Monografierna i Europeiska farmakopén skall gälla för alla substanser, beredningar och läkemedelsformer som förekommer där. Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat kräva att de skall motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Om ett material i Europeiska farmakopén eller i en nationell farmakopé har framställts med hjälp av en metod som kan lämna föroreningar som inte finns med i farmakopéns monografi skall emellertid dessa föroreningar och deras maximala toleransnivåer uppges och ett lämpligt testförfarande beskrivas. I de fall då specifikationen i monografin i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats nationella farmakopé är otillräcklig för att garantera substansens kvalitet, kan de behöriga myndigheterna begära bättre anpassade specifikationer från innehavaren av försäljningstillståndet. De behöriga myndigheterna skall informera de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén. Innehavaren av försäljningstillståndet skall förse dessa myndigheter med information om de uppgifter som uppgetts vara otillräckliga och med de ytterligare specifikationer som tillämpats.

Om de analytiska förfarandena finns i Europeiska farmakopén kan beskrivningen ersättas i varje relevant avsnitt med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel.

6) Om utgångsmaterial eller råmaterial, aktiv/-a substans/-er eller hjälpämne/-n varken finns beskrivna i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialen motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och valideringen av de analytiska förfaranden som nämns i monografin samt en översättning om det är lämpligt.

7) Om den aktiva substansen och/eller ett råmaterial, utgångsmaterial eller hjälpämne behandlas i en monografi i Europeiska farmakopén, får sökanden begära ett Certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet, som beviljas av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och skall fogas till relevant avsnitt i denna modul. Sådana lämplighetsintyg med anknytning till en monografi i Europeiska farmakopén ersätter relevanta uppgifter i motsvarande avsnitt i denna modul. Tillverkaren skall lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan lämplighetsintyget beviljades av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalite.

8) Om den aktiva substansen är väldefinierad får tillverkaren eller sökanden lämna

i) en utförlig beskrivning av tillverkningsmetoden,

ii) kvalitetsstyrning under tillverkningen, och

iii) processvalidering

i en separat handling direkt till de behöriga myndigheterna genom tillverkarens försorg, varvid denna handling skall betraktas som huvuddokument för den aktiva substansen.

I så fall måste tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningssatsernas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna. Dessa dokument och uppgifter kommer även att lämnas till sökanden om de berör den öppna delen av huvuddokumentet.

9) Särskilda skyddsåtgärder för att förhindra överföring av animal spongiform encefalopati (material från idisslare): För varje moment i tillverkningsprocessen måste sökanden visa att det material som används uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i Europeiska unionens officiella tidning. Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen med hjälp av ett certifikat över tillämplighet för relevant monografi i Europeiska farmakopén, varvid detta skall ha utfärdats av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet, eller genom vetenskaplig bevisning.

10) För främmande agens gäller att information om hur riskerna för eventuell förorening från virala eller andra främmande agens bedöms skall tillhandahållas enligt relevanta riktlinjer och relevant allmän monografi och allmänt kapitel i Europeiska farmakopén.

11) All särskild utrustning som eventuellt används under något moment i tillverkningsmetoden eller processtyrningen skall beskrivas tillräckligt utförligt.

12) Om en artikel omfattas av detta direktiv i enlighet med artikel 1.8 andra stycket eller 1.9 andra stycket i Europaparlamentets och rådets förordning

(EU) 2017/745 ([10]) ska ansökan om försäljningstillstånd i de fall då uppgifterna finns tillgängliga innehålla resultatet av bedömningen av om den ingående medicintekniska delen överensstämmer med relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda enligt bilaga I till den förordningen som tillverkarens EU-försäkran om överensstämmelse innehåller eller det relevanta intyg som utfärdats av ett anmält organ och som ger tillverkaren rätt att CE-märka den medicintekniska produkten.

Om ansökan inte innehåller resultaten av den bedömning av överensstämmelse som avses i första stycket och om det för bedömningen av produktens överensstämmelse, om denna används separat, krävs att ett anmält organ deltar enligt förordning (EU) 2017/745, ska myndigheten ålägga sökanden att tillhandahålla ett yttrande om den ingående medicintekniska delens överensstämmelse med de relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda som anges i bilaga I till den förordningen, ett yttrande som utfärdats av ett anmält organ som utsetts i enlighet med den förordningen för den berörda produkttypen.

3.2.1 *De/-n aktiva substansen/-erna*

3.2.1.1 Allmän information och information om

utgångs- och råmaterialen

a) Information om den aktiva substansens nomenklatur skall tillhandahållas, inbegripandes rekommenderat internationellt generiskt namn (INN), namn enligt Europeiska farmakopén om det är relevant, kemisk benämning eller benämningar.

Strukturformel, inbegripandes relativ och absolut stereokemi, molekylformel och relativ molekylmassa skall tillhandahållas. För biotekniska läkemedel skall en schematisk aminosyrasekvens och relativ molekylmassa tillhandahållas om det är lämpligt.

En förteckning skall tillhandahållas över fysikal-kemiska och andra relevanta egenskaper hos den aktiva substansen, inbegripandes biologisk aktivitet för biologiska läkemedel.

b) För denna bilagas ändamål skall utgångsmaterial betyda allt material som den aktiva substansen tillverkas av eller utvinns ur.

När det gäller biologiska läkemedel skall utgångsmaterial betyda alla substanser av biologiskt ursprung, t.ex. mikroorganismer, organ och vävnader av växt- eller djurursprung, celler eller vätskor (inklusive blod

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

och plasma) från människor eller djur och konstruktioner för bioteknisk modifiering av celler (cellsubstrat, antingen de är rekombinanta eller ej, inklusive primärceller).

Ett biologiskt läkemedel är en produkt vars aktiva substans utgörs av en biologisk substans. En biologisk substans är en substans som framställs eller extraheras från en biologisk källa, och för vilken en kombination av fysikal-kemisk-biologisk testning och produktionsprocessen och kontrollen av denna krävs för dess karakteristik och kvalitetsbestämning. Följande produkter skall därför anses vara biologiska läkemedel: immunologiska läkemedel och läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor enligt definition i artikel 1.4 och 1.10, läkemedel som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93 samt läkemedel för avancerad terapi enligt definition i del IV i denna bilaga.

Alla andra ämnen som används för att tillverka eller utvinna de/-n aktiva substansen/-erna, men som denna aktiva substans inte direkt härrör ur, t.ex. reagenser, odlingssubstrat, serum från kalvfoster, tillsatser samt buffertämnen som används vid kromatografi osv., skall kallas råmaterial.

3.2.1.2 Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substans/-erna

a) Beskrivningen av hur den aktiva substansen tillverkas utgör ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. För att tillverkningsmetoden och processtyrningen skall kunna beskrivas riktigt måste lämplig information enligt riktlinjer från läkemedelsmyndigheten tillhandahållas.

b) Alla material som används för att tillverka de/-n aktiva substansen/-erna skall förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Information om dessa materials kvalitet och hur de kontrolleras skall tillhandahållas. Information som visar att materialen uppfyller sådana kvalitetskrav som är lämpliga för det avsedda ändamålet skall tillhandahållas.

Råmaterialen skall förtecknas och information om deras kvalitet och hur den kontrolleras skall tillhandahållas.

Information om namn, adress och ansvarsområde för varje tillverkare, även underleverantörer, och om varje produktionsplats eller anläggning som förväntas delta i tillverkningen och analyserna skall tillhandahållas.

c) För biologiska läkemedel skall följande ytterligare krav gälla:

Utgångsmaterialens ursprung och bakgrundshistoria skall beskrivas och dokumenteras.

När det gäller de särskilda skyddsåtgärderna mot överföring av animal spongiform encefalopati, måste den sökande visa att den aktiva substansen uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och de uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i Europeiska unionens officiella tidning.

Om cellbanker används skall det kunna visas att cellernas egenskaper inte förändrats vid den nivå då de används i tillverkningen och därefter.

Ympmaterial, cellbanker, pooler för sera eller plasma och andra material av biologiskt ursprung och, så vitt möjligt, materialen som de utvunnits från skall undersökas med avseende på eventuella främmande agens.

Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall kunna styrkas.

Produktionen av vacciner skall så långt möjligt baseras på ett lotsystem för ympkulturer och på etablerade cellbanker. För bakteriella vacciner och virusvacciner skall smittämnets egenskaper visas på ympkulturen. För levande vacciner ska dessutom de försvagande egenskapernas stabilitet visas på ympkulturen. Om denna bevisning inte är tillräcklig skall de försvagande egenskaperna även verifieras under produktionsstadiet.

För läkemedel som beretts av humant blod eller human plasma skall ursprunget och kriterierna och metoderna vid insamling, transport och lagring av utgångsmaterialet beskrivas och dokumenteras enligt bestämmelserna i del III i bilagan.

Anläggningar och utrustning vid tillverkningen skall beskrivas.

d) Provningar och krav för godkännande i varje kritisk fas, information om intermediatens kvalitet och hur de kontrolleras samt processvaliderings- och/eller utvärderingsstudier skall tillhandahållas om det är lämpligt.

e) Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process

säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall kunna styrkas i det avsnitt som behandlar utvärderingen av skyddet mot virus.

f) En beskrivning och diskussion om viktiga förändringar i tillverkningsprocessen under utvecklingsarbetet och/eller tillverkningen av den aktiva substansen skall tillhandahållas.

3.2.1.3 Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna

Uppgifter som klargör de/-n aktiva substansen/-ernas struktur och andra egenskaper skall tillhandahållas.

Bekräftelse av de/-n aktiva substansens/-ernas struktur baserad på någon fysikal-kemisk och/eller immuno-kemisk och/eller biologisk metod, liksom även information om föroreningar skall tillhandahållas.

3.2.1.4 Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna

Utförlig information om de specifikationer som används för rutinkontroller av de/-n aktiva substansen/erna, motivering till valet av dessa specifikationer, analysmetoder och deras validering skall tillhandahållas.

Resultaten av den kontroll som utförts på enskilda satser under utvecklingsarbetet skall tillhandahållas.

3.2.1.5 Referensstandarder eller -material

Referensberedningar och referensstandarder skall identifieras och utförligt beskrivas. Om det är relevant skall kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén användas.

3.2.1.6 Behållare och förslutningsanordningar för den aktiva substansen

En beskrivning av behållaren och förslutningsanordningen, inbegripandes angivande av alla primära förpackningsmaterial och specifikationerna för dessa, skall tillhandahållas.

3.2.1.7 De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet

a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilka protokoll som använts och vad försöken gett för resultat skall tillhandahållas.

b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsundersökningarna, samt information om de analytiska metoder som använts för att generera

uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format.

c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

3.2.2 *Färdigt läkemedel*

3.2.2.1 Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet

En beskrivning av det färdiga läkemedlet och dess sammansättning skall tillhandahållas. Informationen skall omfatta en beskrivning av läkemedelsform och komposition med alla beståndsdelar i det färdiga läkemedlet, mängd angiven på enhetsbasis och funktion för följande beståndsdelar:

– De/-n aktiva substansen/-erna.

– Hjälpämnet/-enas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen osv.

– Beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till patienten, vilka ingår i läkemedlets hölje (hårda kapslar, mjuka kapslar, rektalkapslar, dragerade tabletter, filmdragerade tabletter osv.).

– Dessa uppgifter skall kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de anordningar som krävs vid användningen eller administreringen av läkemedlet och som skall levereras tillsammans med läkemedlet.

Utan att tillämpningen av övriga bestämmelser i artikel 8.3 c påverkas skall den ”gängse terminologin” vid beskrivningen av beståndsdelarna i läkemedel vara följande:

– För substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – den benämning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé.

– För andra substanser, det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av WHO eller, om inget sådant finns, den exakta vetenskapliga benämningen. För substanser som saknar internationellt

generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och tillverkningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer.

– Vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den ”E”-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG(94) av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel ([11]) och/eller Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG av den 30 juni 1994 om färgämnen för användning i livsmedel ([12]).

Vad gäller ”kvantitativ sammansättning” för de/-n aktiva substansen/-erna i ett färdigt läkemedel måste, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans anges vikt eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per mass- eller volymenhet.

Aktiva substanser som föreligger i form av föreningar eller derivat skall anges kvantitativt genom totalvikten och, om så är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylen.

För läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken försäljningstillstånd söks för första gången i någon medlemsstat, skall den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylen. För alla läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna skall den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

Enheter för biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras molekylärt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av WHO skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats skall enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om ämnenas aktivitet, och detta görs genom att enheterna i Europeiska farmakopén används där så är tillämpligt.

3.2.2.2 Farmaceutiskt utvecklingsarbete

Detta kapitel skall ägnas åt information om det utvecklingsarbete som bedrivits för att fastställa att läkemedelsform, komposition, tillverkningsmetod, behållarens förslutningsanordning, mikrobiologiska egenskaper och bruksanvisningen är lämpliga för det avsedda bruk som ansökan om försäljningstillstånd gäller.

[11] EGT L 11, 14.1.1978, s. 18.
[12] EGT L 237, 10.9.1994, s. 13.

De försök som beskrivs i detta kapitel är fristående från de rutinprovningar som genomförs enligt specifikationerna. Kritiska parametrar i beredningen och inslag i processen som kan inverka på möjligheterna att serietillverka läkemedlet, på dess prestanda eller kvalitet skall klarläggas och beskrivas. Om det är lämpligt skall genom hänvisning kompletterande uppgifter fogas till relevanta kapitel i modul 4 (Icke-kliniska undersökningsrapporter) och modul 5 (Kliniska undersökningsrapporter) i ansökan om försäljningstillstånd.

a) Den aktiva substansens kompatibilitet med hjälpämnena samt sådana fysikal-kemiska nyckelegenskaper hos den aktiva substansen som kan påverka det färdiga läkemedlets prestanda eller olika aktiva substansers kompatibilitet sinsemellan om läkemedlet är en kombinationsprodukt skall dokumenteras.

b) Val av hjälpämnen, särskilt med hänsyn till deras respektive funktioner och koncentration, skall dokumenteras.

c) En beskrivning av utvecklingsarbetet bakom det färdiga läkemedlet skall tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och bruk skall beaktas.

d) Eventuella översatsningar i kompositionen eller kompositionerna skall motiveras.

e) När det gäller fysikal-kemiska och biologiska egenskaper, skall alla parametrar med bäring på det färdiga läkemedlets prestanda diskuteras och dokumenteras.

f) Information om val och optimering av tillverkningsmetoden liksom skillnader mellan en eller flera tillverkningsmetoder som använts för att producera centrala kliniska satser och den tillverkningsmetod som används för det föreslagna färdiga läkemedlet skall tillhandahållas.

g) Vald behållares och förslutningsanordnings lämplighet för lagring, frakt och användning av det färdiga läkemedlet skall dokumenteras. Hänsyn skall tas till en eventuell interaktion mellan läkemedlet och dess behållare.

h) Mikrobiologiska betingelser kopplade till administreringssättet med hänsyn till icke-sterila och sterila produkter skall överensstämma med och dokumenteras enligt vad som anges i Europeiska farmakopén.

i) Det färdiga läkemedlets kompatibilitet med upplösningsmedel eller doseringsanordningar skall dokumenteras och användas som informationsunderlag till märkningen.

3.2.2.3 Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet

a) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som skall ingå i ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8.3 d skall utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Den skall därför omfatta minst följande:

– Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen, t.ex. processtyrning och motsvarande krav för godkännande, så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av den läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.

– Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om garantier för att den färdiga produkten är homogen.

– Experiment som styrker valet av tillverkningsprocess, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.

– För sterila läkemedel, detaljer om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

– En noggrant beskriven satsformel.

Information om namn, adress och ansvarsområde för varje tillverkare, även underleverantörer, och om varje produktionsplats eller anläggning som förväntas delta i tillverkningen och analyserna skall tillhandahållas.

b) Uppgifter om de kontrollprov på produkten som kan utföras vid valfritt intermediat i tillverkningsmetoden och som visar att processen är tillförlitlig skall inkluderas.

Dessa prov är väsentliga för att göra det möjligt att kontrollera att läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av den färdiga produkten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser (eller av samtliga hjälpsubstanser som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna).

Detsamma gäller när kontrollen av den färdiga produktens kvalitet beror på provtagning under själva framställningsprocessen, särskilt i de fall då läkemedlet huvudsakligen definieras genom framställningssättet.

c) Beskrivning, dokumentation och resultat från valideringsprov av kritiska moment eller kritiska test som används under tillverkningsprocessen skall tillhandahållas.

3.2.2.4 Kontroll av hjälpämnen

a) Alla material som används för att tillverka ett eller flera hjälpämnen skall förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Information om dessa materials kvalitet och hur de kontrolleras skall tillhandahållas. Information som visar att materialen uppfyller sådana kvalitetskrav som är lämpliga för det avsedda ändamålet skall tillhandahållas.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG och/eller direktiv 94/36/EG. Dessutom skall färgämnena uppfylla renhetskraven enligt direktiv 95/45/EG i dess ändrade lydelse.

b) Specifikationerna och motiveringen för dessa skall vara utförlig för varje hjälpämne. De analytiska metoderna skall beskrivas och vara tillbörligt validerade.

c) Särskild uppmärksamhet skall ägnas hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung.

När det gäller de särskilda skyddsåtgärderna mot överföring av animal spongiform encefalopati, måste sökanden för varje moment i tillverkningsmetoden visa att även hjälpämnena uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i Europeiska unionens officiella tidning.

Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen företrädesvis med hjälp av ett lämplighetsintyg för relevant monografi om överförbar spongiform encefalopati i Europeiska farmakopén eller med hjälp av vetenskapliga uppgifter som styrker överensstämmelse.

d) Nya hjälpämnen

När ett eller flera hjälpämnen används för första gången i ett läkemedel eller skall administreras på ett nytt sätt skall fullständig dokumentation om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till underbyggande data om säkerhet, både icke-kliniska och kliniska, tillhandahållas i samma format som föreskrivs ovan för den aktiva substansen.

En handling som omfattar detaljerad kemisk, farmaceutisk och biologisk information skall tillhandahållas. Informationen skall disponeras enligt samma format som kapitlet om de/-n aktiva substansen/-erna i modul 3.

Information om nya hjälpämnen får tillhandahållas som separat handling i samma format som anges i föregående stycken. Om sökanden inte själv tillverkar det nya hjälpämnet skall den separata handlingen ställas till sökandens förfogande så att den kan lämnas till den behöriga myndigheten.

Kompletterande information om toxicitetsförsök med det nya hjälpmedlet skall tillhandahållas i modul 4 i ansökan.

Kliniska försök skall tillhandahållas i modul 5.

3.2.2.5 Kontroll av det färdiga läkemedlet

Vid kontrollen av det färdiga läkemedlet skall en tillverkningssats av ett läkemedel omfatta samtliga enheter av en läkemedelsform som har producerats av samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av produktions- och/eller steriliseringsprocesser eller, i fråga om en kontinuerlig produktionsprocess, alla de enheter som har tillverkats under en viss tidsperiod.

Högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i den färdiga produkten skall inte överstiga ± 5 % vid tillverkningstillfället, såvida inte någon godtagbar förklaring kan lämnas till en större avvikelse.

Utförlig information om specifikationerna, (vid frisläppning och under hållbarhetstiden) motivering till varför de valts, analysmetoder och validering av dessa skall tillhandahållas.

3.2.2.6 Referensstandarder eller -material

Referensberedningar och referensstandarder som används för att pröva det färdiga läkemedlet skall anges och utförligt beskrivas, om de inte tillhandahållits tidigare i det avsnitt som handlar om den aktiva substansen.

3.2.2.7 Behållare och förslutningsanordningar för det färdiga läkemedlet

En beskrivning av behållaren och förslutningsanordningen, inbegripandes angivande av varje primärt förpackningsmaterial samt specifikationer, skall tillhandahållas. Specifikationerna skall omfatta beskrivning och identifikation. Metoder som inte kommer från någon farmakopé skall, efter validering, inkluderas om det är lämpligt.

Icke-funktionella ytterförpackningsmaterial behöver bara beskrivas helt kort. Funktionella ytterförpackningsmaterial skall dokumenteras mera ingående.

3.2.2.8 Det färdiga läkemedlets hållbarhet

a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilka protokoll som använts och vad försöken gett för resultat skall tillhandahållas.

b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsundersökningarna, samt information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format. För vacciner skall information om kumulativ stabilitet tillhandahållas, när detta är tillämpligt-

c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

4. MODUL 4: ICKE-KLINISKA RAPPORTER

4.1 **Format och disposition**

Modul 4 skall disponeras enligt följande:

– Innehåll

– Försöksrapporter

  – *Farmakologi*

    – Primär farmakodynamik

    – Sekundär farmakodynamik

    – Säkerhetsfarmakologi

    – Farmakodynamiska interaktioner

  – *Farmakokinetik*

    – Analysmetoder och valideringsrapporter

    – Absorption

    – Distribution

    – Metabolism

– Utsöndring

– Farmakokinetiska interaktioner (icke-kliniska)

– Andra farmakokinetiska försök

– *Toxikologi*

– Toxicitet efter en engångsdos (akut toxicitet)

– Toxicitet efter upprepad dosering

– Genotoxicitet

– In vitro

– In vivo (inbegripandes understödjande toxikokinetiska bedömningar)

– Cancerogenicitet

– Långtidsstudier

– Studier på kort eller medellång tid

– Övriga studier

– Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

– Fertilitet och tidig embryonal utveckling

– Embryofetal utveckling

– Pre- och postnatal utveckling

– Försök där avkomman (unga djur) tillförs doser och/eller bedöms ytterligare

– Lokal tolerans

– *Andra toxicitetsförsök*

– Antigenicitet

– Immunotoxicitet

– Mekanistiska försök

– Beroende

– Metaboliter

– Föroreningar

– Övrigt

– Litteraturhänvisningar

4.2 **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

1) Av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna måste följande framgå:

a) Den potentiella toxiciteten hos läkemedlet och dess eventuella farliga och oönskade toxiska effekter när det används till människor enligt föreskrift. Dessa effekter skall bedömas med hänsyn taget till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som skall behandlas.

b) Läkemedlets farmakologiska egenskaper både i kvalitativt och kvantitativt avseende satt i relation till dess föreslagna användning på människor. Alla resultat måste vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt skall matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten.

Dessutom är det nödvändigt att läkarna får upplysningar om läkemedlets terapeutiska och toxikologiska användbarhet.

2) För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa kan kraven i denna modul behöva anpassas till enskilda produkter. Därför skall den sökande motivera valet av provningsprogram.

När provningsprogrammet upprättas skall följande beaktas:

Alla prov som kräver en upprepad administrering av produkten skall utformas så att eventuell induktion av, och interferens genom, antikroppar beaktas.

Undersökningar av fortplantningsfunktionen, av toxiciteten på embryon och foster och perinatal toxicitet samt av eventuella potentiellt mutationsframkallande eller cancerframkallande egenskaper skall beaktas. Om andra substanser än den eller de som är aktiva tillskrivs den skadliga egenskapen kan bevis för att dessa substanser har avlägsnats ersätta undersökningen.

3) Om ett hjälpämne används för första gången inom det farmaceutiska området skall dess toxicitet och farmakokinetik undersökas.

4) Om det finns risk för betydande nedbrytning under lagringen av läkemedlet måste nedbrytningsprodukternas toxikologi beaktas.

4.2.1 *Farmakologi*

Farmakologiundersökningen skall utföras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

– För det första skall åtgärder som hänför sig till den föreslagna terapeutiska användningen undersökas och beskrivas tillbörligt. Om det är möjligt skall erkända och validerade provmetoder, både in vivo och in vitro, användas. Nya försökstekniker måste beskrivas såpass ingående att de kan upprepas. Resultaten skall uttryckas kvantitativt med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc. Om möjligt skall jämförelser göras med data som hänför sig till en substans eller substanser med liknande terapeutisk effekt.

– För det andra skall sökanden undersöka substansens potentiella oönskade farmakodynamiska effekter på fysiologiska funktioner. Undersökningarna skall göras i ett förväntat terapeutiskt exponeringsintervall eller däröver. Försökstekniken skall, om det inte är fråga om standardförfaranden, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. Varje misstänkt förändring i reaktionen efter upprepad administrering av substansen skall undersökas. SIC

När det gäller farmakodynamisk läkemedelsinteraktion kan undersökningar av aktiva substanser i kombination vara berättigade att göra antingen på farmakologiska grunder eller på grund av angiven terapeutisk effekt. I det första fallet skall den farmakodynamiska studien påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen av värde vid terapeutisk användning. I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom terapeutiska försök, skall det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas hos djur och betydelsen av eventuella sidoeffekter skall åtminstone undersökas.

4.2.2 *Farmakokinetik*

Med farmakokinetik avses studiet av de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i organismen, vilket innefattar studiet av substansernas absorption, distribution, metabolism (biotransformation) och utsöndring.

Undersökningar av dessa olika faser kan utföras med hjälp av främst fysikaliska, kemiska och biologiska metoder samt genom observation av den farmakodynamiska aktivitet som substansen besitter.

Uppgifter om distribution och elimination skall vara obligatoriska i samtliga fall där sådana data krävs för att fastställa doseringen hos människor och i fråga om kemoterapeutiska substanser (antibiotika etc.) samt substanser vilkas användning betingas av att de saknar farmakodynamiska effekter (t.ex. många diagnostika).

In vitro-undersökningar kan också med fördel göras för jämförelser mellan humant och animaliskt material (dvs. proteinbindning, metabolism, interaktion mellan läkemedel).

Farmakokinetisk undersökning av alla farmakologiskt aktiva substanser är nödvändig. I fråga om nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna i detta direktiv kan farmakokinetiska studier utelämnas om toxicitetsstudierna och de kliniska försöken motiverar detta.

Det farmakokinetiska programmet skall utformas så att jämförelser och extrapolering mellan djur och människa kan utföras.

4.2.3 *Toxikologi*

a) Toxicitet efter engångsdos

Undersökning av toxicitet efter engångsdos är en kvalitativ och kvantitativ studie av de toxiska reaktioner som kan uppträda efter tillförsel av en enstaka dos av den aktiva substansen eller av de substanser som ingår i läkemedlet i de proportioner och i det fysikalisk-kemiska tillstånd i vilka de ingår i den aktuella produkten.

En undersökning av toxicitet efter en engångsdos måste utföras enligt relevanta riktlinjer utfärdade av läkemedelsmyndigheten.

b) Toxicitet efter upprepade doser

Undersökningarna av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa de fysiologiska och/eller anatomisk-patologiska förändringar som kan framkallas genom upprepad administrering av den aktiva substansen eller den kombination av aktiva substanser som är föremål för undersökning och att fastställa sambandet mellan dessa förändringar och doseringen.

I allmänhet är det önskvärt att två undersökningar utförs, en korttidsstudie omfattande två till fyra veckor och en långtidsstudie. Längden av den senare skall anpassas till den avsedda kliniska användningen. Dess syfte är att beskriva sådana potentiella biverkningar som måste iakttas i kliniska undersökningar. Längden anges i relevanta anvisningar från läkemedelsmyndigheten.

c) Genotoxicitet

Syftet med undersökningen av mutagen och clastogen potential är att upptäcka vilka förändringar en substans kan förorsaka i det genetiska materialet hos individer eller celler. Mutagena ämnen kan vara en hälsorisk eftersom de kan framkalla mutationer i könsstamcellerna, vilket innebär en risk för ärftliga sjukdomstillstånd samt för somatiska mutationer, inklusive sådana som leder till cancer. Denna typ av studier är obligatorisk för samtliga nya substanser.

d) Carcinogenicitet

Undersökningar för att spåra cancerframkallande egenskaper skall normalt krävas i följande fall:

1. Dessa undersökningar skall utföras på alla läkemedel som kommer att användas kliniskt under en längre period i en patients liv, antingen kontinuerligt eller återkommande i perioder.

2. Dessa undersökningar rekommenderas för vissa läkemedel om det finns misstankar om carcinogenetisk effekt, t.ex. på grund av produkter av samma kategori eller med liknande struktur, alternativt på grund av resultaten från undersökningar av toxicitet efter upprepade doser.

3. Undersökningar med uppenbart genotoxiska föreningar krävs inte, eftersom de förutsätts vara cancerframkallande oberoende av art och därmed riskfaktorer för människor. Om ett sådant läkemedel skall administreras stadigvarande till människor krävs eventuellt en långtidsstudie för att upptäcka tidiga tumörframkallande effekter.

e) Toxicitet på fortplantningsfunktion och tidiga utvecklingsstadier

Undersökningar av eventuella störningar av den hanliga eller honliga fortplantningsförmågan eller skadliga effekter på avkomman skall göras med hjälp av lämpliga studier.

Proven skall omfatta undersökningar av verkan på vuxna hanars och honors fortplantningsfunktion, undersökningar av toxiska och teratogena effekter under alla utvecklingsskeden från befruktning till sexuell mognad, även latenta effekter, när den undersökta substansen har tillförts honan under dräktigheten.

Utelämnande av dessa undersökningar måste motiveras tillbörligen.

Beroende på avsedd användning kan det krävas kompletterande undersökningar av läkemedlets effekt på utveckling när det administreras till avkomman.

Studier av toxicitet på embryo och foster ska normalt utföras på två däggdjursarter, av vilka den ena inte ska vara en gnagare. Peri- och postnatala undersökningar skall utföras på minst en djurart. Om det är känt att ett läkemedels metabolism hos en särskild art liknar metabolismen hos människa, är det önskvärt att denna art medtas i undersökningen. Det är även önskvärt att en av arterna är densamma som i studierna av toxicitet vid upprepad dosering.

Undersökningarna skall utföras med hänsyn taget till de vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in.

f) Lokal tolerans

Syftet med studier av lokal tolerans är att säkerställa att läkemedel (såväl aktiva substanser som hjälpämnen) kan tolereras av de delar av kroppen som kan komma i kontakt med läkemedlen till följd av administrering vid klinisk användning. Uppläggningen av försöken skall vara sådan att eventuella mekaniska effekter vid administreringen och de rent fysikalisk-kemiska verkningar som produkterna kan ha kan särskiljas från toxikologiska och farmakodynamiska effekter.

Undersökningar av lokal tolerans skall göras med beredningar som utvecklats för humant bruk, varvid vehikeln och/eller hjälpämnena skall användas i kontrollgruppen. Om nödvändigt skall positiva kontroller/referenssubstanser ingå.

De lokala toleransprovens utformning (val av djurarter, provperiod, doseringsfrekvens, administreringssätt, dosstorlek) skall bero på vilket problem som skall undersökas och vilka administreringssätt som föreslås för kliniskt bruk. Om det är relevant skall undersökningar om lokala skadors reversibilitet utföras.

Djurförsök kan ersättas med validerade in vitro-undersökningar förutsatt att resultaten har lika hög kvalitet och kan lika bra ligga till grund för en säkerhetsbedömning.

Sensibiliseringsframkallande verkan av kemiska preparat som appliceras direkt på huden (t.ex. produkter för hud, ändtarm, vagina) skall bedömas

med hjälp av minst ett av de nu tillgängliga testprogrammen (marsvinsprov eller LLNA-prov).

5. MODUL 5: KLINISKA STUDIERAPPORTER

5.1 Format och disposition

Modul 5 skall disponeras enligt följande:

– Innehållsförteckning för kliniska studierapporter

– Tabellförteckning över alla kliniska studier

– Kliniska studierapporter

– *Bio-farmaceutiska Studierapporter*

– Studierapporter över biotillgänglighet

–Studierapporter om jämförande biotillgänglighet och bioekvivalens

– Studierapporter angående in vivo-in vitro korrelation

– Rapporter om bioanalytiska och analytiska metoder

– *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med användning av mänskligt biomaterial*

– Studierapporter om plasmaproteinbindning

– Studierapporter om levermetabolism och interaktion

– Rapporter om studier med annat mänskligt biomaterial

– *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

– Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos friska försökspersoner och om inledande tolerans

– Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos patienter och om inledande tolerans

– Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för endogen faktor

– Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för exogen faktor

– Studierapporter om farmakokinetiska populationsundersökningar

– *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

– Farmakodynamik och farmakokinetik hos friska försökspersoner / Försöksrapporter om farmakodynamik

– Farmakodynamik och farmakokinetik hos patienter / Försöksrapporter om farmakodynamik

– *Försöksrapporterbeträffande effekt och säkerhet*

– Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen

– Rapporter avseende öppna kliniska studier

– Rapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning, bl.a. eventuella formella integrerade analyser, metaanalyser och bridging-analyser.

– Andra försöksrapporter

– *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*

– Litteraturhänvisningar

5.2 **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

a) De kliniska uppgifter som skall lämnas enligt artikel 8.3 i och artikel 10.1 måste göra det möjligt att på tillräckligt goda grunder och med vetenskapligt giltiga skäl ta ställning till om läkemedlet uppfyller kriterierna för att ett godkännande för försäljning skall kunna beviljas. Därav följer att det är ett väsentligt krav att resultaten av samtliga kliniska prövningar meddelas, såväl de som är gynnsamma för produkten som de som är ogynnsamma.

b) Kliniska prövningar måste alltid föregås av tillräckliga farmakologiska och toxikologiska djurförsök enligt kraven i modul 4 i bilagan. Försöksledaren måste göra sig förtrogen med de slutsatser som har dragits av de farmakologiska och toxikologiska försöken och därför måste den sökande förse honom åtminstone med en försöksledarbroschyr som innehåller alla uppgifter av betydelse som är kända innan den kliniska prövningen inleds och som innefattar kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter, toxikologiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter för djur och resultat av tidigare kliniska prövningar tillsammans med de uppgifter som behövs för att motivera den föreslagna prövningens art, omfattning och längd. Fullständiga farmakologiska och toxikologiska rapporter skall finnas tillgängliga vid anfordran. Beträffande material av animaliskt ursprung eller från människa skall alla tillgängliga resurser utnyttjas för att säkerställa skydd mot överföring av infektiösa agens innan prövningen inleds.

c) Innehavare av försäljningstillstånd skall tillse att all nödvändig dokumentation om kliniska försök (inklusive rapportblanketter för fallstudier), utom patientjournaler, förvaras av dem som äger uppgifterna:

– i minst 15 år efter det att försöket har slutförts eller avbrutits

– eller i minst två år efter beviljandet av det senaste försäljningstillståndet i Europeiska gemenskapen och tills det inte längre finns några pågående eller planerade ansökningar om försäljningstillstånd i EG

– eller i minst två år efter det att den kliniska utvecklingen av den undersökta produkten formellt har avbrutits.

Patientjournaler skall förvaras i enlighet med tillämplig lagstiftning och under den längsta tid som tillåts av sjukhuset, institutionen eller privatpraktiken.

Dokumenten får dock sparas en längre tid, om det krävs enligt tillämpligt regelverk eller enligt avtal med sponsorn. Det åligger sponsorn att informera sjukhuset, institutionen eller praktiken om när dokumenten inte längre behöver sparas.

Den som bekostar prövningen eller annan person som är i besittning av uppgifterna skall bevara all annan dokumentation som rör prövningen under hela den tid som läkemedlet är godkänt. Dokumentationen skall omfatta: Försöksplan, inklusive rational, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som undersöktes, referensläkemedlet och/eller det placebopreparat som användes; standardförfaranden vid genomförandet; alla skriftliga yttranden om försöksplan och metoder; försöksledarens broschyr: formulär med fallstudier för varje försöksperson; slutrapport; granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns. Den som bekostar prövningen eller den följande ägaren skall bevara slutrapporten i fem år efter det att läkemedlet har upphört att vara godkänt.

När det gäller kliniska prövningar som görs i EU skall den som innehar försäljningstillståndet dessutom se till att dokumentationen arkiveras enligt bestämmelserna i direktiv 2001/20/EG och att utförliga riktlinjer tillämpas.

Varje förändring av äganderätten till uppgifterna skall dokumenteras skriftligt.

Samtliga uppgifter och dokument skall på begäran göras tillgängliga för behöriga myndigheter.

d) Uppgifterna om varje klinisk prövning måste vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning

– Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som användes vid undersökningen.

– Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.

– En förteckning över försöksledarna som samtliga skall uppge namn, adress, uppdrag, kvalifikationer och kliniska uppgifter samt ange var prövningen utfördes och sammanställa uppgifter individuellt för varje patient inklusive formulär för fallbeskrivning för varje försöksperson.

– Slutrapporten, undertecknad av försöksledaren och, vid prövning på flera centra, av samtliga försöksledare eller den samordnande (ansvarige) försöksledaren.

e) De uppgifter om de kliniska prövningarna som avses ovan skall lämnas till de behöriga myndigheterna. Den sökande kan dock efter överenskommelse med de behöriga myndigheterna utelämna en del av dessa upplysningar. På begäran skall fullständig dokumentation lämnas utan dröjsmål.

Försöksledaren skall i de allmänna slutsatserna, som kan dras av de experimentella data, avge ett utlåtande om läkemedlets säkerhet under normala användningsbetingelser, dess kompatibilitet, tolerans och effekt samt all information av värde vad beträffar indikationer och kontraindikationer, dosering och behandlingens genomsnittliga varaktighet tillsammans med eventuella särskilda försiktighetsmått som bör iakttas under behandlingen och de kliniska symptomen vid överdosering. Vid rapportering av resultat av en studie som har utförts vid flera centra skall den ansvarige försöksledaren i sin sammanfattning ge ett utlåtande om det undersökta läkemedlets säkerhet och effekt på samtliga centras vägnar.

f) De kliniska observationerna skall sammanfattas för varje prövning med uppgift om följande:

1) Antal försökspersoner med uppgift om kön.

2) Urvalsprinciper och åldersfördelning för de patientgrupper som har undersökts och för kontrollgrupperna de jämförande prövningarna.

3) Antal patienter som har skilts från prövningarna i förtid och orsakerna till detta.

4) Om kontrollerade prövningar utfördes under ovannämnda betingelser, uppgift om kontrollgruppen

– inte fick någon behandling,

– fick placebo,

– fick ett annat läkemedel med känd effekt,

– fick en annan behandling än läkemedelsterapi.

5) De iakttagna biverkningarnas frekvens.

6) Uppgifter om patienter, som löper förhöjd risk, t.ex. äldre personer, barn, kvinnor under graviditets- eller menstruationsperiod eller patienter, vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskilt övervägande.

7) Parametrar eller utvärderingskriterier för effekten och resultaten uttryckta med dessa parametrar.

8) En statistisk utvärdering av resultaten om detta är befogat med hänsyn till prövningarnas utformning och de variabler som ingår.

g) Dessutom skall den för prövningen ansvarige klinikern alltid meddela sina iakttagelser i fråga om

1) tecken på vanebildning, tillvänjning eller svårigheter vid utsättande,

2) eventuella interaktioner som observerats med andra läkemedel som givits samtidigt,

3) vilka kriterier som har legat till grund för att utesluta patienter från prövningen,

4) eventuella dödsfall som har inträffat under prövningen eller uppföljningsperioden.

h) Uppgifter om en ny kombination av läkemedelssubstanser måste vara identiska med dem som krävs för ett nytt läkemedel och måste styrka kombinationens säkerhet och effekt.

i) Om uppgifter utelämnas helt eller delvis måste detta förklaras. Om oväntade resultat uppträder under prövningarna måste ytterligare prekliniska undersökningar företas och granskas.

j) Om läkemedlet är avsett för långvarig användning skall uppgifter ges om eventuella förändringar av den farmakologiska verkan efter upprepad administrering samtidigt som en dosering vid långvarigt bruk upprättas.

5.2.1 *Bio-farmaceutiska försöksrapporter*

Försöksrapporter om biotillgänglighet, jämförande biotillgänglighet, bioekvivalens, korrelation mellan in vitro och in vivo samt om bioanalytiska och analytiska metoder skall tillhandahållas.

Om det är nödvändigt skall dessutom en bedömning av biotillgängligheten göras för att bestämma bioekvivalensen för de läkemedel som avses i artikel 10.1 a.

5.2.2 *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial*

För denna bilagas ändamål skall mänskligt biomaterial betyda proteiner, celler, vävnader och närstående material som härrör från människa och används in vitro eller ex vivo för att undersöka farmakokinetiska egenskaper hos en medicinsk substans.

I detta hänseende skall rapporter om undersökningar av plasmaproteinbindning, levermetabolism och den aktiva substansens interaktion gjorda med hjälp av annat mänskligt biomaterial tillhandahållas.

5.2.3 *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

a) Följande farmakokinetiska egenskaper skall beskrivas:

– Absorption (hastighet och omfattning).

– Distribution.

– Metabolism.

– Utsöndring.

Kliniskt signifikanta händelser, även de kinetiska resultatens betydelse för doseringen, skall beskrivas, särskilt för riskgrupper. Skillnaderna mellan människor och de djurarter som har använts i de prekliniska försöken skall beskrivas.

Förutom sedvanlig multipelprovtagning kan populationsundersökningar baserade på sparsam provtagning under kliniska försök vara ett bra sätt att angripa frågor om hur endogena och exogena faktorer påverkar variationerna i den farmakokinetiska reaktionen på doseringen. Rapporter om studier av farmakokinetik och inledande tolerans hos friska försökspersoner och hos patienter, om studier av farmakokinetik för att bedöma effekterna av endogena och exogena faktorer samt om farmakokinetika populationsstudier ska tillhandahållas.

b) Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel, skall information tillhandahållas om försök med kombinerad tillförsel för att utröna eventuella förändringar i farmakologisk verkan.

Farmakokinetisk interaktion mellan den aktiva substansen och andra läkemedel eller substanser skall undersökas.

5.2.4 *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

a) Den farmakodynamiska verkan som har samband med effekten skall visas med uppgift om

– förhållandet dos-respons och tidsförloppet för detta,

– motivering till doseringen och administreringsbetingelserna,

– om möjligt, verkningsmekanism.

Den farmakodynamiska verkan som inte har samband med effekten skall beskrivas.

Att farmakodynamiska effekter påvisats hos människa skall inte i sig vara tillräckligt för att motivera slutsatser om någon särskild potentiell terapeutisk effekt.

b) Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel, skall information tillhandahållas om försök med kombinerad tillförsel för att utröna eventuella förändringar i farmakologisk verkan.

Farmakodynamisk interaktion mellan den aktiva substansen och andra läkemedel eller substanser skall undersökas.

5.2.5 *Försöksrapporter om effekt och säkerhet*

5.2.5.1 Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen

I allmänhet ska kliniska prövningar utföras som kontrollerade kliniska prövningar om det är möjligt, vara randomiserade och, där så är lämpligt, jämföras med placebopreparat eller med etablerade läkemedel med fastställt terapeutiskt värde. För varje annan uppläggning skall en motivering lämnas. Behandlingen av kontrollgruppen kommer att variera från fall till fall och är också avhängig av etiska överväganden och terapeutiskt område. Därför kan det i vissa fall vara lämpligare att jämföra ett nytt läkemedels effekt med den som ett etablerat läkemedel med visat terapeutiskt värde har än med en placeboeffekt.

1) Så långt som det är möjligt, och särskilt i prövningar där produktens effekt inte kan mätas objektivt, skall åtgärder vidtas för att undvika en partisk bedömning bland annat genom slumpmässighet och blindtester.

2) I planen för prövningen måste en grundlig beskrivning av de statistiska metoder som skall användas ingå samt antalet patienter och grunderna för urvalet (inklusive beräkning av prövningens statistiska värde), den signifikansnivå som skall tillämpas och en beskrivning av den statistiska enheten. Åtgärderna för att undvika en partisk bedömning, i synnerhet randomiseringsmetoder, skall dokumenteras. Att ett stort antal försökspersoner medtas i en prövning skall inte betraktas som en tillfredsställande ersättning för en korrekt kontrollerad prövning.

Uppgifter om produktens säkerhet skall bedömas med beaktande av riktlinjer från kommissionen. Särskild uppmärksamhet skall ägnas händelser som leder till ändringar i dosering eller behov av ytterligare läkemedel, allvarliga biverkningar, händelser som leder till att produkten dras tillbaka eller till dödsfall. Patienter eller patientgrupper med förhöjd risk skall urskiljas och särskild uppmärksamhet skall ägnas potentiellt ömtåliga patienter som kan förekomma i litet antal, t.ex. barn, gravida, bräckliga äldre, människor med ämnesomsättningsstörningar etc.

5.2.5.2 Rapporter om okontrollerade kliniska försöksrapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska försöksrapporter

Sådana rapporter skall tillhandahålls.

5.2.6 *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*

Om läkemedlet redan är godkänt i andra länder skall upplysningar lämnas beträffande biverkningar för läkemedlet i fråga och för läkemedel som innehåller samma aktiva substans/-er, om möjligt med hänsyn till doseringsmängden.

5.2.7 *Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter*

När fallrapporter och uppgifter över enskilda patienter lämnas in enligt relevanta riktlinjer från läkemedelsmyndigheten skall de tillhandahållas och disponeras i samma ordning som de kliniska försöksrapporterna och förtecknas per försök.

DEL II

SÄRSKILDA KRAV PÅ FÖRENKLAD ANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

Vissa läkemedel har sådana särdrag att alla de lagstadgade krav på en ansökan om försäljningstillstånd som anges i del I i denna bilaga behöver anpassas. I dessa särskilda fall skall sökanden lämna in en anpassad och ändamålsenlig ansökan.

1. VÄLETABLERAD MEDICINSK ANVÄNDNING

Om läkemedlets aktiva substans eller substanser har ”väletablerad medicinsk användning” enligt vad som sägs i artikel 10.1 a led ii, med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal skall följande regler gälla.

Sökanden skall lämna in modulerna 1, 2 och 3 enligt beskrivningen i del I i denna bilaga.

När det gäller modulerna 4 och 5 skall en utförlig vetenskaplig litteraturförteckning lämnas avseende icke-kliniska och kliniska egenskaper.

Följande särskilda regler skall tillämpas för att påvisa en väletablerad medicinsk användning:

a) För att det skall gå att fastställa att beståndsdelarna i ett läkemedel har väletablerad medicinsk användning måste följande faktorer övervägas:

– Den tid substansen har använts.

– Kvantitativa aspekter på användningen av substansen.

– Vetenskapligt intresse för användningen av substansen (vilket skall visas med vetenskapliga litteraturhänvisningar).

– Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

Det kan därför krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om beståndsdelar med väletablerad användning. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en medicinsk produkt skall anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av beståndsdelen inom gemenskapen dokumenterats.

b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar måste lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om ”väletablerad medicinsk användning” är det särskilt nödvändigt att klargöra att en ”bibliografisk hänvisning” till andra styrkande källor (undersökningar efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska undersökningar osv.), och inte bara till undersökningar och försök, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om den sökande på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.

c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka en godtagbar säkerhetsmarginal och/eller effekt trots att vissa undersökningar saknas.

d) I den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som ansökan om försäljningstillstånd gäller.

e) Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför de sökande bör ägna detta särskild uppmärksamhet.

2. VÄSENTLIGEN JÄMFÖRBARA LÄKEMEDEL

a) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led i (väsentligen jämförbara produkter) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga förutsatt att sökanden har fått tillstånd av innehavaren av det ursprungliga försäljningstillståndet att korshänvisa till innehållet i dennes moduler 4 och 5.

b) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led iii (jämförbara produkter, dvs. generika) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga samt uppgifter som visar på biotillgänglighet och bioekvivalens med originalprodukten, varvid denna dock inte får vara ett biologiskt läkemedel (se del II, avsnitt 4: Jämförbara biologiska läkemedel).

När det gäller dessa läkemedelsprodukter skall de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna särskilt inriktas på följande aspekter:

– Grunderna för att åberopa jämförbarhet.

– Resumé av föroreningar i produktionssatser av de/-n aktiva substansen/-erna och det färdiga läkemedlet (samt av nedbrytningsprodukter som kan bildas under lagring, om detta är relevant) som skall användas i det salufördа läkemedel, samt en bedömning av dessa föroreningar.

– Bedömning av undersökningarna om bioekvivalens eller en motivering till varför sådana undersökningar inte gjorts med hänvisning till riktlinjerna i Investigation of Bio-availability and Bio-equivalence.

– Aktuell förteckning över publicerad litteratur över substansen och dess nuvarande tillämpning. Artiklar ur ”peer review-tidskrifter” kan godtas.

– Varje påstående i produktresumén som inte redan är känt eller kan härledas ur egenskaperna hos läkemedlet och/eller den terapeutiska grupp det tillhör bör diskuteras i de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna och stöttas med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande försök.

– Om det är relevant bör sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans i samband med att jämförbarhet med denna aktiva substans hävdas.

3. KOMPLETTERANDE UPPGIFTER SOM KRÄVS I SÄRSKILDA FALL

Om den aktiva substansen i ett väsentligen jämförbart läkemedel innehåller samma terapeutiska del som den godkända originalprodukten men i förening med ett annat salt eller en annan ester, ett annat komplex/derivat skall det beläggas att delen inte leder till några förändringar när det gäller

farmakokinetik, farmakodynamik och/eller toxicitet som skulle kunna ändra säkerhets-/effektprofilen. Om detta inte är fallet, skall föreningen betraktas som en ny aktiv substans.

När läkemedlet är avsett för ett annat terapeutiskt ändamål eller tillhandahålls i en annan läkemedelsform eller om det är avsett att administreras på annan väg eller i andra doser eller enligt annan posologi, måste resultaten av lämpliga toxikologiska och farmakologiska undersökningar och/eller kliniska prövningar läggas fram.

4. JÄMFÖRBARA BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

Det kan vara så att bestämmelserna i artikel 10.1 a led iii är otillräckliga för biologiska läkemedel. Om den information som krävs för väsentligen jämförbara läkemedel (generika) inte räcker för att visa att två biologiska läkemedel är väsentligen lika måste kompletterande uppgifter, särskilt om toxikologisk och klinisk profil tillhandahållas.

När ett biologiskt läkemedel, enligt definitionen i del I punkt 3.2 i denna bilaga, anknyter till ett originalläkemedel som beviljats försäljningstillstånd i gemenskapen, och en fristående sökande begär försäljningstillstånd med hänvisning till det tidigare läkemedlet, för vilket skyddsperioden gått ut, skall följande tillvägagångssätt användas.

– De uppgifter som krävs inskränker sig inte till modulerna 1, 2 och 3 (farmaceutisk, kemisk och biologisk information) med kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra icke-kliniska och tillämpliga kliniska uppgifter) skall fastställas från fall till fall.

– På grund av att biologiska läkemedel är en så heterogen grupp skall, när det gäller de undersökningar som fastställs i modul 4 och 5, den behöriga myndigheten meddela vad som krävs, varvid hänsyn skall tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

De allmänna principer som skall tillämpas finns i riktlinjerna från läkemedelsmyndigheten där varje berört biologiskt läkemedels egenskaper beaktas. Om det godkända originalläkemedlet gäller för flera indikationer, måste effekt och säkerhet när det gäller det påstått likvärdiga läkemedlet kunna styrkas eller, om det är nödvändigt, skall effekten och säkerheten beläggas separat för varje krävd indikation.

5. KOMBINATIONSLÄKEMEDEL

Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 b skall gälla nya läkemedel som innehåller en fast kombination av minst två aktiva substanser och som inte tidigare blivit godkänd som kombinationspreparat.

Vid sådana ansökningar skall alla moduler (1-5) tillhandahållas för kombinationsläkemedlet. Om det är tillämpligt skall information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

6. DOKUMENTATION VID ANSÖKNINGAR I UNDANTAGSFALL

Om den sökande kan visa att han, enligt vad som anges i artikel 22, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser, på grund av att

– de indikationer för vilka produkten i fråga är avsedd uppträder så sällan att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna tillhandahålla fullständig bevisning, eller

– den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte medger ullständiga upplysningar, eller

– det skulle strida mot allmänt vedertagna medicinskt-etiska principer att insamla sådana uppgifter

får försäljningstillstånd beviljas på villkor att vissa särskilda krav uppfylls.

Kraven kan omfatta följande:

– Den sökande skall fullgöra en fastställd undersökningsserie inom en period som har fastställts av den behöriga myndigheten och resultaten av dessa försök skall läggas till grund för en förnyad bedömning av läkemedlets nytta/risk-förhållande.

– Läkemedlet i fråga kan göras receptbelagt och i vissa fall endast få administreras. under sträng medicinsk kontroll, eventuellt på sjukhus och beträffande radioaktiva äkemedel av en behörig person.

– Bipacksedeln och eventuell annan medicinsk information skall fästa den praktiserande läkarens uppmärksamhet på att uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu är otillräckliga i vissa angivna avseenden.

7. TYPBLANDADE ANSÖKNINGAR OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd skall betyda sådana ansökningar där modulerna 4 och/eller 5 består av en kombination av rapporter om begränsade icke-kliniska och/eller kliniska försök, som sökanden utfört,

och litteraturhänvisningar. Alla övriga moduler skall vara enligt vad som beskrivs i del I i denna bilaga. Den behöriga myndigheten skall från fall till fall bestämma om den uppläggning sökanden föreslår kan godtas.

DEL III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND I SÄRSKILDA FALL

I denna del fastställs speciella krav för vissa läkemedel på grund av deras särart.

1. Biologiska läkemedel

1.1 **Plasmaderiverade läkemedel**

För läkemedel framställda från mänskligt blod eller plasma skall, genom undantag från bestämmelserna i modul 3 kan de krav på dokumentation som anges i ”Information om utgångs- och råmaterial”, för utgångsmaterial framställda från mänskligt blod eller plasma, ersättas av en Plasma Master File (PMF), som certifierats enligt bestämmelserna i denna del.

a) Principer

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

– Med PMF skall menas en fristående dokumentation, som inte ingår i ansökan om försäljningstillstånd och som innehåller all relevant information om egenskaperna hos all den mänskliga plasma som används som utgångsmaterial och/eller som råmaterial för att tillverka halvfabrikat, beståndsdelar till hjälpämnen eller aktiva substanser som ingår i läkemedel eller medicintekniska hjälpmedel enligt Europarådets och rådets direktiv 2000/70/EG av den 16 november 2000 om ändring av rådets direktiv 93/42/EEG när det gäller medicintekniska produkter som innehåller stabila derivat av blod eller plasma från människa ([13]).

– 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.

[13] EGT L 313, 13.12.2000, s. 22.

– Den behöriga myndighet som beslutar om försäljningstillståndet skall vänta med att fatta beslut tills läkemedelsmyndigheten har utfärdat ett intyg.

– I en ansökan om försäljningstillstånd för en produkt som innehåller en beståndsdel framställd av mänsklig plasma skall det hänvisas till den PMF som gäller den plasma vilken använts som utgångs-/råmaterial.

b) Innehåll

Enligt bestämmelserna i artikel 109, ändrad genom direktiv 2002/98/EG, som tar upp de krav som ställs på blodgivare och blodgivningskontrollen, skall PMFt innehålla information om den plasma som används som utgångs-/råmaterial, och då särskilt följande:

1) Plasmans ursprung

i) Information om centraler eller anläggningar, där blod/plasma samlas in, inbegripandes inspektioner och godkännandestatus för verksamheten samt epidemiologiska uppgifter blodburen smitta.

ii) Information om centraler eller anläggningar där analys av blod och plasma sker, inbegripandes inspektioner och godkännande av verksamheten.

iii) Urvals- och exklusionskriterier vid val av givare.

iv) Beskrivning av det system som används för spårbarhet för varje bloddonation från insamlingsstället och hela vägen till den färdiga produkten, samt omvänt.

2) Plasmans kvalitet och säkerhet

i) Överensstämmelse med monografierna i Europeiska farmakopén.

ii) Kontroll av infektiösa agens i blod-/plasmadonationer eller -pooler, inbegripandes information om analysmetoder och, när det gäller plasmapooler, valideringsdata för använda analysmetoder.

iii) Tekniska specifikationer för blod- och plasma-påsar, inbegripandes information om antikoaguleringsmedel.

iv) Förvarings- och tranportförhållanden för plasma.

v) Förfaringssätt vid eventuell uppehållstid i lager och/eller karantän för insamling av ytterligare uppgifter.

vi) Beskrivning av plasmapoolen.

3) Beskrivning av det system som används för samverkan mellan å ena sidan tillverkaren av det plasmabaserade läkemedlet och/eller plasmafraktioneraren, å andra sidan centraler eller anläggningar för insamling och analys av blod/plasma, varvid beskrivningen skall visa vilka villkor som gäller och vilka specifikationer de avtalat.

PMF skall vidare omfatta en förteckning över vilka läkemedel den gäller, antingen dessa läkemedel har beviljats försäljningstillstånd eller är föremål för en ansökan om tillstånd, och även läkemedel enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel.

c) Bedömning och certifiering

– För läkemedel som ännu inte har godkänts för försäljning skall den sökande lämna in en fullständig ansökan till den behöriga myndigheten, tillsammans med en separat PMF, om ett sådant inte redan finns.

– PMF skall granskas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten. En positiv bedömning skall leda till ett intyg om att PMF överensstämmer med gemenskapsrätten. Intyget skall åtföljas av bedömningsrapporten. Det utfärdade intyget är giltigt i hela gemenskapen.

– PMF skall årligen uppdateras och omcertifieras.

– Ändringar vid ett senare tillfälle i en PMFmåste göras enligt förfarandet i kommissionens förordning (EG) nr 542/95 ([14]) om prövning av ändringar av villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 ([15]). 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

[14] EGT L 55, 11.3.1995, s. 15.
[15] EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

försäljningstillståndet ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av PMF som föreligger för det eller de aktuella läkemedlen.

– Genom undantag från bestämmelserna i den andra strecksatsen i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av PMF göras av den behöriga myndigheten i berörd medlemsstat om en viss PMF endast rör blod-/plasmabaserade läkemedel med försäljningstillstånd i en medlemsstat.

1.2 **Vaccin**

På vaccin för humant bruk skall, genom undantag från bestämmelserna i modul 3 om en eller flera aktiva substanser, följande krav tillämpas när vaccinerna baserar sig på ett system med Vaccine Antigen Master File (VAMF).

Till ansökan om försäljningstillstånd för ett annat vaccin än influensavaccin för människor skall en VAMF för varje antigen som är aktiv substans i vaccinet läggas.

a) Principer

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

– Med VAMF menas en fristående del av ansökan om försäljningstillstånd för ett vaccin, och detta dokument skall innehålla all relevant biologisk, farmaceutisk och kemisk information om var och en av de aktiva substanser som ingår i läkemedlet. Huvuddokumentet kan vara gemensamt för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en sökande eller en tillståndsinnehavare.

– Ett vaccin kan innehålla en eller flera skilda antigen. Det finns lika många aktiva substanser i ett vaccin som det finns antigen.

– Ett kombinationsvaccin innehåller minst två skilda vaccinantigen som skyddar mot en eller flera infektionssjukdomar.

– Ett monovalent vaccin är ett vaccin som innehåller ett vaccinantig som skyddar mot en enda infektionssjukdom.

b) Innehåll

VAMF skall innehålla följande information ur den relevanta delen (aktiv substans) i modul 3 om kvalitetsuppgifter enligt vad som anges i del I i denna bilaga.

Aktiv substans

1. Allmän information, bl.a. angående överensstämmelse med en eller flera relevanta monografier i Europeiska farmakopén.

2. Information om tillverkningen av den aktiva substansen: Här skall information tillhandahållas om tillverkningsmetoden, utgångs- och råmaterial, särskilda skyddsåtgärder mot TSE, säkerhetsbedömning med hänsyn till främmande agens samt om anläggningar och utrustning.

3. Karakterisering av den aktiva substansen.

4. Kvalitetskontroll av den aktiva substansen.

5. Referensstandarder och -material

6. Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.

7. Den aktiva substansens hållbarhet.

c) Bedömning och certifiering

– När det gäller nya vacciner som innehåller ett nytt vaccinantigen skall sökanden tillställa den behöriga myndigheten en komplett ansökan om försäljningstillstånd med en VAMF för varje vaccinantigen som ingår i det nya vaccinet och för vilket det inte redan finns ett sådant dokument. Läkemedelsmyndigheten skall göra en vetenskaplig och teknisk bedömning av VAMF. En positiv bedömning skall leda till att ett intyg om att VAMF för varje vaccinantigen överensstämmer med gemenskapsrätten. Det intyg som utfärdas skall gälla i hela gemenskapen.

– Vad som sägs i strecksatsen ovan skall också gälla varje vaccin som består av en ny kombination av vaccinantigen, oberoende om huruvida ett eller flera av vaccinantigenen ingår i vaccin som redan är godkända i gemenskapen.

– Ändringar i innehållet i VAMF för ett vaccin som är godkänt i gemenskapen skall bedömas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten enligt det förfarande som fastställs i kommissionen förordning (EG) nr 1085/2003. Faller bedömningen ut positivt skall läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med gemenskapsrätten för VAMF. Det intyg som utfärdas ska gälla i hela gemenskapen.

– Genom undantag från bestämmelserna i första, andra och tredje strecksatserna i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av en VAMF göras av den behöriga myndigheten i den medlemsstat som har beviljat försäljningstillståndet, om VAMF enbart gäller ett vaccin som inte har eller inte kommer att beviljas försäljningstillstånd av gemenskapen och inte har bedömts av gemenskapen.

– Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, skall den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat försäljningstillståndet att ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av VAMF för det eller de aktuella läkemedlet/-en.

2. RADIOAKTIVA LÄKEMEDEL OCH PREKURSORER

2.1 **Radioaktiva läkemedel**

I kraft av detta avsnitt skall ansökningar enligt artiklarna 6.2 och 9 omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande:

Modul 3

a) För radiofarmaceutiska beredningssatser som skall märkas radioaktivt efter att de har levererats av tillverkaren, gäller att den aktiva substansen skall anses vara den del av kompositionen som är avsedd att bära eller binda radionukliden. Beskrivningen av tillverkningsmetoden för radiofarmaceutiska beredningssatser skall innehålla uppgifter om tillverkningen av beredningssatsen och dess rekommenderade slutbearbetning för att framställa det radioaktiva läkemedlet. Om det är relevant skall de specifikationer som skall tillhandahållas om radionukliden följa vad som anges i den allmänna monografin eller i särskilda monografier i Europeiska farmakopén. Dessutom skall samtliga ämnen som är nödvändiga för den radioaktiva märkningen beskrivas, samt även strukturen för det radioaktivt märkta preparatet.

   För radionuklider skall de kärnreaktioner som ingår diskuteras.

   I en generator skall såväl moder- som dotterradionukliden betraktas som aktiv substans.

b) Information om radionuklidens art, isotopens beteckning, sannolika föroreningar, bäraren, användning och specifik aktivitet skall tillhandahållas.

c) Även targetmaterial skall räknas som utgångsmaterial.

d) Information om kemisk/strålningskemisk renhet och dess förhållande till fördelningen i organismen skall tillhandahållas.

e) Radionuklidrenhet, strålningskemisk renhet och specifik aktivitet skall beskrivas

f) För generatorer krävs uppgifter om undersökningarna av moder- och dotterradionuklider. För generatoreluat skall undersökningar av moderradionuklider och andra delar av generatorsystemet tillhandahållas.

g) Kravet att ange innehållet av aktiva substanser med de aktiva molekyldelarnas massa skall inte tillämpas på radioaktiva läkemedel. För radionuklider skall radioaktiviteten anges i becquerel vid ett visst datum och, om det är nödvändigt, klockslag med angivande av tidszon. Typen av strålning skall anges.

h) För beredningssatser skall specifikationerna för den färdiga produkten även innehålla undersökningar av produkternas ändamålsenlighet efter märkning med radioaktiv isotop. Lämpliga kontroller av strålningskemisk renhet och radionuklidrenhet hos den radioaktivt märkta föreningen skall ingå. Varje material som är av avgörande betydelse för den radioaktiva märkningen skall identifieras och mängdbestämmas.

i) Information om stabilitet skall tillhandahållas om radionuklidgeneratorer, radionuklidberedningssatser och produkter märkta som radioaktiva. Hållbarheten under användning skall dokumenteras för radioaktiva läkemedel i flerdosbehållare.

Modul 4

Toxiciteten anses vara förknippad med en strålningsdos. Vid diagnos är detta en följd av användningen av radioaktiva farmaka- vid terapi är det den önskvärda egenskapen. Utvärderingen av radioaktiva läkemedels säkerhet och effekt ska därför inriktas på krav för läkemedel och på strålningsdosimetriska aspekter. Organs och vävnaders exponering för strålning skall dokumenteras. Uppskattningar av den absorberade strålningsdosen skall beräknas med ett angivet, internationellt erkänt system via en bestämd administreringsväg.

Modul 5

Resultaten av de kliniska prövningarna skall tillhandahållas om det behövs, annars skall de motiveras i de kliniska sammanställningarna.

2.2 **Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning**

När det gäller specialfallet radioaktiva prekursorer som används endast för att märka radionuklider, skall huvudsyftet vara att tillhandahålla den information som behövs om radionuklidmärkningen inte är tillräckligt effektiv eller om det radioaktivt märkta konjugatet dissocieras in vivo, dvs. frågor kopplade till hur fria radionuklider påverkar patienterna. Det är vidare nödvändigt att tillhandahålla lämplig information med hänsyn till yrkesrisker, dvs. strålningsrisker för sjukhuspersonal och miljöexponering.

Om tillämpligt skall särskilt följande information tillhandahållas:

Modul 3

Om tillämpligt skall bestämmelserna i modul 3 gälla registrering av radioaktiva prekursorer i den omfattning som anges ovan (punkterna a-i).

Modul 4

För toxicitet efter enstaka dos eller upprepad dosering gäller att resultaten av försök som skall göras enligt bestämmelserna om god laboratoriesed i rådets direktiv 87/18/EEG och 88/320/EEG skall tillhandahållas, om inte likvärdig information lämnas på annat sätt.

Mutagenicitetsundersökningar av radionukliden anses inte ändamålsenliga i detta särskilda fall.

Information om den relevanta ”kalla” nuklidens kemiska toxicitet och egenskaper skall tillhandahållas.

Modul 5

Klinisk information som härrör från kliniska försök av den ifrågavarande prekursorn anses inte relevant i det speciella fall när en radioaktiv prekursor skall användas uteslutande för radionuklidmärkning.

Men information om den kliniska nytta en radioaktiv prekursor har när den är bunden till relevanta bärarmolekyler skall tillhandahållas.

3. HOMEOPATIKA

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur modulerna 3 och 4 skall tillämpas på homeopatika enligt definitionen i artikel 1.5.

Modul 3

Bestämmelserna i modul 3 skall gälla för dokument som lämnats in i enlighet med artikel 15 i den förenklade registreringen av homeopatika enligt artikel 14.1 liksom för dokument för godkännande av annan homeopatika enligt artikel 16.1, dock med följande anpassningar.

a) Termval

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i ansökan om försäljningstillstånd måste överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, med en officiell farmakopé i en medlemsstat. Om det är relevant skall traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

b) Kontroll av utgångsmaterial

De uppgifter och den dokumentation, dvs. allt använt material inbegripandes råmaterial och mellanprodukter fram till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet, som åtföljer ansökan skall kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

De allmänna kvalitetskraven skall gälla såväl alla utgångs- och råmaterial som mellanliggande tillverkningssteg fram till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet. Om möjligt skall en haltbestämning utföras om den innehåller toxiska komponenter och om den slutliga utspädningsproduktens kvalitet inte kan kontrolleras på grund av för hög utspädningsgrad. Varje steg i tillverkningsprocessen, från utgångsmaterialet till den slutliga utspädningsprodukt som skall ingå i det färdiga läkemedlet, skall beskrivas ingående.

Om spädningsmoment ingår måste dessa moment utföras enligt de homeopatiska tillverkningsmetoder som fastställs i den relevanta monografin i Europeiska farmakopén eller i brist på sådan enligt en medlemsstats officiella farmakopé.

c) Kontroll av det färdiga läkemedlet

De allmänna kvalitetskraven gäller för färdiga homeopatiska produkter och eventuella undantag måste motiveras av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta komponenter skall identifieras och mängdbestämmas. Om det finns en rimlig motivering till att alla de toxikologiskt relevanta komponenterna inte går att identifiera eller mängdbestämma, t.ex. på grund av utspädningsgraden i det färdiga läkemedlet, skall kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och utspädningsförfarandet.

d) Hållbarhetsundersökningar

Det färdiga läkemedlets hållbarhet måste styrkas. Stabilitetsuppgifter om homeopatiska stamprodukter gäller som regel även efter dilution/trituration. Om det inte går att identifiera eller mängdbestämma den aktiva substansen på grund av spädningsgraden substansen på grund av spädningsgraden kan information om läkemedelsformens hållbarhet beaktas.

Modul 4

Bestämmelserna i modul 4 skall tillämpas på förenklad registrering av homeopatika enligt artikel 14.1, dock med följande specifikationer.

Eventuella luckor i dokumentationen måste motiveras. Det krävs t.ex. en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa undersökningar saknas.

4. VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL

Ansökningar om försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel skall omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande.

Modul 3

Bestämmelserna i modul 3, också inbegripandes de som gäller överensstämmelse med en eller flera relevanta monografier i Europeiska farmakopén, skall gälla för försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel. De vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in skall beaktas.

Följande aspekter med särskild bäring på växtbaserade läkemedel skall beaktas:

1) Växtbaserade material och växtbaserade beredningar

För denna bilagas ändamål skall uttrycken ”växtbaserade material och växtbaserad beredning” anses likvärdiga med ”växtdroger och beredningar av växtdroger”, så som de definieras i Europeiska farmakopén.

Information om det växtbaserade materialets nomenklatur skall tillhandahållas och omfatta den vetenskapliga binomiala benämningen (släkte, art, sort, auktor) och kemotyp (om tillämpligt), växtdelar, definition av det växtbaserade materialet, andra namn (synonymer som används i andra farmakopéer) och laboratoriekod.

Information om växtpreparatets nomenklatur skall tillhandahållas och omfatta den vetenskapliga binomiala benämningen (släkte, art, sort, auktor) och kemotyp (om tillämpligt), växtdelar, definition av växtpreparatet, det växtbaserade materialets andel av växtpreparatet, en eller flera extraktionslösningsmedel, andra namn (synonymer som används i andra farmakopéer) och laboratoriekod.

För det avsnitt som behandlar växtbaserat materials och växtbaserade beredningars struktur skall information tillhandahållas om vilken form dessa har, om beståndsdelar med känd terapeutisk aktivitet eller markörer (molekylformel, relativ molekylmassa, strukturformel inbegripandes relativ och absolut stereokemi) och om andra beståndsdelar.

För det avsnitt som handlar om tillverkningen av det växtbaserade materialet skall information tillhandahållas om varje leverantörs namn, adress och ansvarsområde, även underleverantörer, och om varje ställe eller anläggning som förväntas ingå i produktion/insamling eller analysav det växtbaserade materialet, om det är lämpligt.

För det avsnitt som handlar om tillverkningen av den växtbaserade beredningen skall information tillhandahållas om varje tillverkares namn, adress och ansvarsområde, även underleverantörer, och om varje tillverkningsställe eller -anläggning som förväntas ingå i tillverkningen eller provningen av växtpreparatet, om det är lämpligt.

Med hänsyn till beskrivningen av tillverkningsmetod och processkontroll för det växtbaserade materialet, skall information tillhandahållas som ger en fullgod beskrivning av produktion och insamling av växter, inbegripandes geografiskt ursprung för medicinalväxten samt odlings- och skördemetoder, torknings- och lagringsförhållanden.

Med hänsyn till beskrivningen av tillverkningsmetod och processkontroll för den växtbaserade beredningen, skall information tillhandahållas som ger en fullgod beskrivning av hur beredningen tillverkas, inbegripandes en

beskrivning av förfarandet, lösnings- och reagensmedel, reningssteg och standardisering.

Med hänsyn till hur tillverkningsmetoden utvecklats, om tillämpligt skall en kort sammanfattning om hur det växtbaserat materialet och den växtbaserade beredningen utvecklats tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och användning skall beaktas. Om tillämpligt skall resultat diskuteras som jämför den fytokemiska sammansättningen hos det växtbaserade materialet respektive de växtbaserade beredningar som beskrivs i litteraturen med de växtbaserade material respektive växtbaserade beredningar som utgör aktiv substans i det växtbaserade läkemedel ansökan gäller.

För att klarlägga struktur och andra egenskaper hos det växtbaserade materialet skall information om botaniska, makroskopiska, mikroskopiska och kemiska egenskaper, samt om biologisk aktivitet om det behövs, tillhandahållas.

För att klarlägga struktur och andra egenskaper hos växtpreparatet skall information om fyto- och fysikal-kemiska egenskaper, samt om biologisk aktivitet om det behövs, tillhandahållas.

Om tillämpligt skall specifikationer för ett eller flera växtbaserade material och ett eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall metoder som används vid analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall valideringen av analysmetoderna redovisas genom att information om analysvalideringen tillhandahålls, samt även de försöksdata som hör till de metoder som används vid analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar.

Om tillämpligt skall satsanalyser ur tillverkningen redovisas med hjälp av en beskrivning av satserna och av resultaten från analyserna av de växtbaserade materialen och växtpreparaten, inbegripandes dem för substanser ur en farmakopé.

Om tillämpligt skall en motivering till specifikationerna för ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar tillhandahållas.

Om tillämpligt skall information om referensstandarder eller -material som används för analys av ett eller flera växtbaserade material och en eller flera växtbaserade beredningar skall tillhandahållas.

Om det växtbaserade materialet eller den växtbaserade beredningen behandlas i en monografi, kan sökanden begära ett lämplighetsintyg, som beviljas av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet.

2) Växtbaserade läkemedel

En kort sammanfattning skall tillhandahållas om det utvecklingsarbete som lett fram till det växtbaserade läkemedlet, varvid även föreslaget administreringssätt och användning skall beaktas. Om tillämpligt skall resultat som jämför fytokemisk sammansättning hos produkter som beskrivs i litteraturen och hos det växtbaserade läkemedel ansökan gäller diskuteras.

5. SÄRLÄKEMEDEL

– När det gäller produkter som klassificeras som särläkemedel enligt förordning (EG) nr 141/2000, kan de allmänna bestämmelserna i del II avsnitt 6 (undantagsfall) tillämpas. Sökanden skall i de icke-kliniska och kliniska sammanställningarna ange orsakerna till att det inte är möjligt att tillhandahålla fullständig information och ge en motivering till särläkemedlets nytta/risk-förhållande.

– Om den som söker försäljningstillstånd för ett särläkemedel åberopar bestämmelserna i artikel 10.1 a led ii och del II avsnitt 1 i denna bilaga (väletablerad medicinsk användning), kan systematisk och dokumenterad användning av substansen i undantagsfall innebära användning av den substansen enligt bestämmelserna i artikel 5 i detta direktiv.

DEL IV

LÄKEMEDEL FÖR AVANCERAD TERAPI

1. INLEDNING

Ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i artikel 2.1 a i förordning (EG) nr 1394/2007, ska uppfylla formkraven (modulerna 1, 2, 3, 4 och 5) i del I i denna bilaga.

De tekniska kraven i modulerna 3, 4 och 5 för biologiska läkemedel, enligt beskrivningen i del I i denna bilaga, ska gälla. I de särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som beskrivs i avsnitten 3, 4 och 5 i denna del förklaras det hur kraven i del I ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. Dessutom har det när så är lämpligt och med beaktande av de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi fastställts ytterligare krav.

På grund av den särskilda karaktären hos läkemedel för avancerad terapi kan en riskbaserad metod användas för att avgöra i vilken omfattning kvalitetsdata, icke-kliniska och kliniska data ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning, i enlighet med de vetenskapliga riktlinjer om läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som avses i led 4 i ”Inledning och allmänna principer”.

Riskanalysen kan omfatta hela utvecklingsprocessen. Riskfaktorer som bör övervägas är bl.a. cellernas ursprung (autologa, allogena eller xenogena celler), deras förmåga att dela sig och/eller differentiera och sätta igång en immunrespons, graden av cellmanipulation, cellernas kombination med bioaktiva molekyler eller strukturella material, genterapiläkemedlets beskaffenhet, graden av replikationsförmåga hos virus eller mikroorganismer i människa, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrering i genomet, funktionaliteten på lång sikt, risken för onkogenitet samt administreringssättet eller användningssättet.

Relevanta icke-kliniska och kliniska data eller erfarenheter med andra relaterade läkemedel för avancerad terapi kan också beaktas i riskanalysen.

Eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga ska motiveras vetenskapligt i modul 2 i ansökningshandlingarna. Ovan beskrivna riskanalys ska, när den används, också ingå och beskrivas i modul 2. I detta fall ska den använda metoden, arten av identifierade risker och den riskbaserade metodens inverkan på utvecklings- och utvärderingsprogrammet diskuteras, och eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga till följd av riskanalysen ska beskrivas.

2. DEFINITIONER

Utöver de definitioner som anges i förordning (EG) nr 1394/2007 gäller definitionerna i avsnitten 2.1 och 2.2.

2.1 **Läkemedel för genterapi**

läkemedel för genterapi: biologiskt läkemedel

a) vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en gensekvens,

b) vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

Läkemedel för genterapi ska inte omfatta vaccin mot infektionssjukdomar.

2.2 **Läkemedel för somatisk cellterapi**

läkemedel för somatisk cellterapi: biologiskt läkemedel

a) som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren,

b) som tillhandahålls med uppgift om att det har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnosticera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

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

3. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 3

3.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

En beskrivning ska ges av det spårbarhetssystem som innehavaren av ett godkännande för försäljning avser att inrätta och upprätthålla för att säkerställa att den enskilda produkten och dess utgångs- och råmaterial, inklusive alla ämnen som kommer i kontakt med de vävnader eller celler som den kan innehålla, kan spåras med avseende på ursprung, tillverkning, förpackning, lagring, transport och leverans till det sjukhus eller den institution eller privatpraktik där produkten används.

Spårbarhetssystemet ska komplettera och uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG ([16]) 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*

[16] EUT L 102, 7.4.2004, s. 48.

3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus

Det färdiga läkemedlet för genterapi ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus.

3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler

Det färdiga läkemedlet ska bestå av genetiskt modifierade celler i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av celler som modifierats genetiskt av en av de produkter som beskrivs i avsnitt 3.2.1.1 ovan.

3.2.1.3 När det gäller produkter som består av virus eller virala vektorer ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som den virala vektorn framställs av, dvs. mastervirusvektorympmaterialet eller de plasmider som används för transfektion av packningsceller, och packningscellinjens mastercellbank.

3.2.1.4 När det gäller produkter som består av plasmider, icke-virala vektorer och genetiskt modifierade mikroorganismer utom virus och virala vektorer, ska utgångsmaterialen vara de beståndsdelar som används för att generera den producerande cellen, dvs. plasmiden, värdbakterien och de rekombinanta mikrobiella cellernas mastercellbank.

3.2.1.5 I fråga om genetiskt modifierade celler ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som används för att framställa de genetiskt modifierade cellerna, dvs. utgångsmaterialen för att framställa vektorn, vektorcellerna och mänskliga celler eller djurceller. Principerna för god tillverkningssed ska tillämpas med början i det banksystem som används för att framställa vektorn.

3.2.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

a) Det ska lämnas information om alla utgångsmaterial som används för tillverkning av den aktiva substansen, inklusive de produkter som behövs för genetisk modifiering av mänskliga celler eller djurceller och i förekommande fall för odling och konservering av de genetiskt modifierade cellerna, med beaktande av att rening eventuellt inte förekommer.

b) För produkter som innehåller en mikroorganism eller ett virus ska det lämnas data om genetisk modifiering, sekvensanalys, försvagad virulens, tropism för särskilda cell- och vävnadstyper, mikroorganismens eller virusets avhängighet av cellcykeln, patogenicitet och moderstammens egenskaper.

c) Processrelaterade föroreningar och produktrelaterade föroreningar ska beskrivas i relevant del av dokumentationen, särskilt kontaminering med replikationskompetenta virus om vektorn är utformad för att vara replikationsinkompetent.

d) För plasmider ska det göras en kvantifiering av de olika plasmidformerna under produktens hela hållbarhetstid.

e) För genetiskt modifierade celler ska cellens egenskaper före och efter den genetiska modifieringen undersökas, både före och efter eventuell frysning/förvaring.

För genetiskt modifierade celler gäller, förutom de särskilda kraven för läkemedel för genterapi, även kvalitetskraven för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter (se avsnitt 3.3).

3.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

3.3.1 *Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial*

Det färdiga läkemedlet ska bestå av den aktiva substansen i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk och i slutgiltig form för kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

Den aktiva substansen ska bestå av bearbetade celler och/eller vävnader.

Andra ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med modifierade celler som de är en integrerad del av ska anses vara utgångsmaterial, även om de inte har biologiskt ursprung.

Material som används vid framställning av den aktiva substansen (odlingssubstrat, tillväxtfaktorer) och som inte är avsedda att utgöra en del av den aktiva substansen ska anses vara råmaterial.

3.3.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

3.3.2.1 Utgångsmaterial

a) Det ska lämnas kortfattad information om donation, tillvaratagande och kontroll av mänskliga celler och celler som används som utgångsmaterial och som görs i enlighet med direktiv 2004/23/EG. Om sjuka celler eller vävnader (t.ex. cancervävnad) används som utgångsmaterial ska detta motiveras.

b) Om allogena cellpopulationer poolas ska poolningstrategierna och åtgärderna för att garantera spårbarheten beskrivas.

c) Den potentiella variabilitet som införs via vävnader och/eller celler från människor eller djur ska beaktas vid valideringen av tillverkningsprocessen, beskrivningen av den aktiva substansen och slutprodukten, utvecklingen av testmetoder samt fastställandet av specifikationer och av stabilitet.

d) När det gäller produkter baserade på xenogena celler ska det lämnas information om djurens ursprung (t.ex. geografiskt ursprung, djurhållning och ålder), specifika acceptanskriterier, åtgärder för att förebygga och övervaka infektioner i källdjuret/givardjuret och testning av djuren med avseende på infektiösa agens, däribland vertikalt överförda mikroorganismer och virus, samt dokumentation om djuranläggningarnas lämplighet.

e) När det gäller cellbaserade produkter som härrör från genetiskt modifierade djur ska det ges en beskrivning av de specifika egenskaper hos cellerna som rör den genetiska modifieringen. En detaljerad beskrivning ska lämnas av utvecklingsmetoden och karakteriseringen av det transgena djuret.

f) För genetisk modifiering av cellerna gäller de tekniska kraven i avsnitt 3.2.

g) Det ska ges en beskrivning och motivering av testprogrammen för eventuella ytterligare ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med bearbetade celler som de är en integrerad del av.

h) I fråga om stödstrukturer, matrixer och andra produkter som omfattas av definitionen av medicintekniska produkter eller av aktiva medicintekniska produkter för implantation ska sådan information lämnas som enligt avsnitt 3.4 krävs för utvärdering av kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

3.3.2.2 Tillverkningsprocess

a) Tillverkningsprocessen ska valideras för att garantera oföränderliga tillverkningssatser och processer, cellernas funktionella integritet under tillverkning och transport fram till applikation eller administrering samt korrekt differentieringsnivå.

b) Om cellerna odlas direkt inne i eller på en matrix, stödstruktur eller annan produkt ska det lämnas information om valideringen av cellodlingsprocessen med avseende på celltillväxt, funktion och kombinationens integritet.

3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi

a) Dokumentation om den utvalda cellpopulationen eller cellblandningen ska lämnas, med all information som är relevant för karakteriseringen av dess identitet, renhet (t.ex. främmande mikrobiella agens och cellkontaminanter), viabilitet, styrka, karyologi, tumorigenicitet och ändamålsenlighet för avsett medicinskt bruk. Cellernas genetiska stabilitet ska styrkas.

b) Det ska lämnas kvalitativ och om möjligt kvantitativ information om produktrelaterade och processrelaterade föroreningar och om alla material som kan föra med sig nedbrytningsprodukter under produktionen. Omfattningen för bestämning av föroreningar ska motiveras.

c) Om vissa tester för frisläppande inte kan utföras på den aktiva substansen eller slutprodukten, utan bara på viktiga intermediat och/eller i form av processkontroller, ska det motiveras.

d) Om biologiskt aktiva molekyler (som tillväxtfaktorer och cytokiner) ingår som beståndsdelar i den cellbaserade produkten ska deras inverkan och interaktion med andra beståndsdelar i den aktiva substansen beskrivas.

e) Om en tredimensionell struktur ingår i den avsedda funktionen, ska differentieringsnivån, cellernas strukturella och funktionella organisation och i förekommande fall den genererade extracellulära matrixen vara en del av karakteriseringen av dessa cellbaserade produkter. Vid behov ska icke-kliniska undersökningar komplettera den fysikalisk-kemiska karakteriseringen.

3.3.2.4 Hjälpämnen

För hjälpämnen som används i produkter baserade på celler eller vävnader (t.ex. transportmediets beståndsdelar) gäller kraven för nya hjälpämnen enligt del I i denna bilaga, om det inte finns uppgifter om att cellerna eller vävnaderna interagerar med hjälpämnena.

3.3.2.5 Utvecklingsstudier

I beskrivningen av utvecklingsprogrammet ska valet av material och processer tas upp. Särskilt ska cellpopulationens integritet i den slutliga formuleringen diskuteras.

3.3.2.6 Referensmaterial

En relevant standard som är specifik för den aktiva substansen och/eller slutprodukten ska dokumenteras och beskrivas.

3.4 Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter

3.4.1 *Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007*

Det ska ges en beskrivning av produktens fysikaliska egenskaper och verkan samt en beskrivning av den metod som använts för utveckling av produkten.

Interaktionen och kompatibiliteten mellan gener, celler och/eller vävnader och de strukturella komponenterna ska beskrivas.

3.4.2 *Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007*

För cell- eller vävnadsdelen i kombinationsläkemedel för avancerad terapi gäller de särskilda kraven på läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter enligt avsnitt 3.3, och för genetiskt modifierade celler gäller de särskilda kraven för läkemedel för genterapi enligt avsnitt 3.2.

Den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kan utgöra en integrerad del av den aktiva substansen. Om den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kombineras med cellerna vid tidpunkten för tillverkning, applikation eller administrering av slutprodukterna, ska den anses utgöra en integrerad del av slutprodukten.

Det ska lämnas sådan information rörande den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation (som utgör en integrerad del av den aktiva substansen eller slutprodukten) som är relevant för

utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi. Denna information ska omfatta följande:

a) Information om val av och avsedd funktion för den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation, och styrkande av att produkten är kompatibel med produktens andra beståndsdelar.

b) Uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 93/42/EEG ([17]), eller att den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till rådets direktiv 90/385/EEG ([18]).

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 ([19]).

d) I förekommande fall resultaten av varje utvärdering som ett anmält organ i enlighet med direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG gjort av den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation.

Det anmälda organ som har gjort den utvärdering som avses i led d ska på begäran av den behöriga myndighet som bedömer ansökan tillhandahålla alla uppgifter som rör resultaten av utvärderingen enligt direktiv 93/42/EEG eller direktiv 90/385/EEG. Detta kan omfatta information och dokumentation i den berörda ansökan om bedömning av överensstämmelse, om det behövs för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi i sin helhet.

4. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 4

4.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

Kraven i modul 4 i del I i denna bilaga rörande farmakologiska och toxikologiska undersökningar av läkemedel är kanske inte alltid lämpliga, eftersom läkemedel för avancerad terapi har unika och olikartade strukturella och biologiska egenskaper. I de tekniska kraven i avsnitten 4.1, 4.2 och 4.3 nedan redogörs det för hur kraven i del I i denna bilaga ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. När det är relevant och med hänsyn till de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi har det fastställts ytterligare krav.

[17] EGT L 169, 12.7.1993, s. 1.
[18] EGT L 189, 20.7.1990, s. 17.
[19] EUT L 105, 26.4.2003, s. 18.

Motiveringen till det icke-kliniska utvecklingsarbetet och de bedömningsgrunder som använts för att välja arter och modeller (in vitro och in vivo) ska diskuteras och motiveras i den icke-kliniska sammanfattningen. De valda djurmodellerna kan omfatta djur med nedsatt immunförsvar, knockout-djur, humaniserade djur eller transgena djur. Användning av homologa modeller (t.ex. musceller som analyseras i möss) eller sjukdomsmodeller ska övervägas, särskilt för studier av immunogenicitet och immunotoxicitet.

Utöver kraven i del I ska det styrkas att alla strukturella komponenter (som matrixer, stödstrukturer och andra produkter) och alla andra ämnen (som cellprodukter, biomolekyler, biomaterial och kemiska ämnen) som förekommer i slutprodukten är säkra, lämpliga och biokompatibla. Deras fysikaliska, mekaniska, kemiska och biologiska egenskaper ska beaktas.

4.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

När omfattningen och typen av icke-kliniska studier för att bestämma lämplig nivå för icke-kliniska säkerhetsdata fastställs ska hänsyn tas till utformningen och typen av läkemedel för genterapi.

4.2.1 *Farmakologi*

a) Det ska tillhandahållas in vitro- och in vivo-studier av verkningar i samband med den föreslagna terapeutiska användningen, dvs. farmakodynamiska studier om läkemedlets effekt (proof of concept), med användning av modeller och relevanta djurarter för att visa att nukleinsyresekvensen når sitt tilltänkta mål (målorgan eller målceller) och har avsedd funktion (uttrycksnivå och funktionell aktivitet). Varaktigheten av nukleinsyresekvensens funktion och den föreslagna doseringen i de kliniska studierna ska anges.

b) Selektivitet: Selektivitet: När ett läkemedel för genterapi är avsett att ha en selektiv eller målbegränsad funktionalitet ska det utföras studier som bekräftar specificiteten och varaktigheten hos funktionaliteten och aktiviteten i målceller och målvävnader.

4.2.2 *Farmakokinetik*

a) Biodistributionsstudierna ska omfatta undersökningar av varaktighet, clearance och mobilisering. Biodistributionsstudier ska dessutom behandla risken för överföring till könsceller.

b) Undersökningar om utsöndring och risken för överföring till tredje part ska tillhandahållas tillsammans med miljöriskbedömningen, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

4.2.3 *Toxikologi*

a) Toxiciteten hos det färdiga läkemedlet för genterapi ska bedömas. Dessutom ska det beroende på typ av produkt tas hänsyn till individuell testning av aktiva substanser och hjälpämnen, och det ska göras en utvärdering av in vivo-effekten av genetiska sekvenser i vektorn som inte är avsedda för den fysiologiska funktionen.

b) Studier av toxicitet vid engångsdos kan kombineras med farmakologiska och farmakokinetiska säkerhetsstudier t.ex. för att undersöka beständighet.

c) Studier av toxicitet vid upprepad dosering ska göras vid multipel dosering hos människor. Administreringssätt och administreringsplan ska nära följa den planerade kliniska doseringen. I de fall där engångsdosering kan förlänga nukleinsyresekvensens funktionalitet hos människor ska studier av toxicitet vid upprepad dosering övervägas. Studierna kan pågå längre än standardstudier av toxicitet beroende på beständigheten hos läkemedlet för genterapi och de förväntade potentiella riskerna. Studiens varaktighet ska motiveras.

d) Det ska göras en studie av genotoxiciteten. Standardstudier av genotoxicitet ska dock endast utföras när de är nödvändiga för att testa en specifik förorening eller en komponent i överföringssystemet.

e) Det ska göras en studie av carcinogeniciteten. Det ska inte krävas standardstudier av carcinogenicitet hos gnagare under hela deras livstid. Beroende på typ av produkt ska dock den tumorogena potentialen utvärderas på relevanta in vivo-/in vitro-modeller.

f) Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet: Det ska göras studier av effekterna på fertiliteten och den allmänna fortplantningsförmågan. Det ska göras studier av toxicitet hos embryon och foster och av perinatal toxicitet samt studier av överföring till könsceller, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

g) *Kompletterande toxicitetsstudier*

– Integreringsstudier: Det ska göras integreringsstudier av alla läkemedel för genterapi, utom när det är vetenskapligt motiverat att inte göra sådana studier, t.ex. därför att nukleinsyresekvenserna inte kommer att ta sig in i cellkärnan. I fråga om läkemedel för genterapi som inte anses kapabla till genomisk integrering ska integreringsstudier utföras om biodistributionsdata visar på en risk för överföring till könsceller.

– Immunogenicitet och immunotoxicitet: Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

4.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

4.3.1 *Farmakologi*

a) De primära farmakologiska studierna ska vara lämpliga för att påvisa att läkemedlet har avsedd effekt (proof of concept). De cellbaserade produkternas interaktion med den omgivande vävnaden ska undersökas.

b) Den mängd av produkten som krävs för att uppnå den önskade effekten/den effektiva dosen ska fastställas, och dessutom, beroende på produkttyp, doseringsfrekvensen.

c) Sekundära farmakologiska studier ska beaktas vid utvärdering av potentiella fysiologiska effekter som inte är relaterade till den önskade terapeutiska effekten av läkemedlet för somatisk cellterapi, av den vävnadstekniska produkten eller av andra ämnen, eftersom biologiskt aktiva molekyler förutom de berörda proteinerna skulle kunna utsöndras eller de berörda proteinerna skulle kunna ha verkan på oönskade ställen.

4.3.2 *Farmakokinetik*

a) Det ska inte krävas konventionella farmakokinetiska studier för att undersöka absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Parametrar som viabilitet, livslängd, distribution, tillväxt, differentiering och migration ska dock undersökas, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

b) I fråga om läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter, som producerar systemiskt aktiva biomolekyler, ska dessa molekylers distribution, varaktighet och uttrycksnivå undersökas.

4.3.3 *Toxikologi*

a) Slutproduktens toxicitet ska fastställas. Individuell testning av aktiva substanser, hjälpämnen, andra ämnen och eventuella processrelaterade föroreningar ska övervägas.

b) Observationstiden kan vara längre än i standardstudier av toxicitet, och läkemedlets förväntade livslängd tillsammans med dess farmakodynamiska och farmakokinetiska profil ska beaktas. Studiens varaktighet ska motiveras.

c) Det ska inte krävas konventionella studier av carcinogenicitet och genotoxicitet, utom när det gäller produktens tumorogena potential.

d) Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

e) I fråga om cellbaserade produkter som innehåller djurceller ska de särskilda säkerhetsproblemen hanteras, t.ex. överföring av xenogena patogener till människor.

5. SÄRSKILDA KRAV MED HÄNSYN TILL MODUL 5

5.1 **Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi**

5.1.1 De särskilda kraven i detta avsnitt av del IV kompletterar kraven i modul 5 i del I i denna bilaga.

5.1.2 Om den kliniska användningen av läkemedel för avancerad terapi kräver att annan terapi ges samtidigt och omfattar kirurgiska ingrepp ska den terapeutiska processen i sin helhet undersökas och beskrivas. Det ska lämnas information om standardisering och optimering av dessa processer under den kliniska utvecklingen.

Om de medicintekniska produkter som under kirurgiska ingrepp används för applikation, administrering eller implantation av läkemedlet för avancerad terapi kan inverka på läkemedlets effekt eller säkerhet, ska det lämnas information om dessa medicintekniska produkter.

Det ska anges vilken särskild sakkunskap som krävs för applikation, implantation, administrering eller uppföljning. Vid behov ska det lämnas en utbildningsplan för hälso- och sjukvårdspersonal avseende användning, applikation, implantation eller administrering av dessa produkter.

5.1.3 Eftersom tillverkningsprocessen avseende läkemedel för avancerad terapi kan förändras under den kliniska utvecklingen på grund av läkemedlens karaktär, kan det bli nödvändigt med kompletterande studier för att styrka jämförbarheten.

5.1.4 Under den kliniska utvecklingen ska risker till följd av potentiella infektiösa agens eller användningen av material av animaliskt ursprung hanteras och åtgärder för att minska dessa risker ska behandlas.

5.1.5 Dosval och användningsfrekvens ska fastställas genom doseringsstudier.

5.1.6 Läkemedlets effekt vid de föreslagna indikationerna ska stödjas med relevanta resultat av kliniska studier där kliniskt meningsfulla resultatmått för den avsedda användningen har använts. Under vissa kliniska betingelser kan det krävas bevis på långtidseffekt. En strategi för utvärdering av långtidseffekten ska tillhandahållas.

5.1.7 En strategi för långtidsuppföljning av säkerhet och effekt ska ingå i riskhanteringsplanen.

5.1.8 När det gäller kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska studierna av säkerhet och effekt utformas för och genomföras med kombinationsläkemedlet i sin helhet.

5.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

5.2.1 *Farmakokinetiska studier på människa*

Följande ska ingå i farmakokinetiska studier på människa:

a) Spridningsstudier för att belysa problemet med utsöndring av läkemedel för genterapi.

b) Biodistributionsstudier.

c) Farmakokinetiska studier av läkemedlet och vektorns DNA-sekvenser (t.ex. uttryckta proteiner eller genomsignaturer).

5.2.2 *Farmakodynamiska studier på människa*

Farmakodynamiska studier på människa ska inriktas på nukleinsyresekvensens uttryck och funktion efter administrering av läkemedlet för genterapi.

5.2.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

a) Uppkomst av replikationskompetenta vektorer.

b) Uppkomst av nya stammar.

c) Omsortering av befintliga genomsekvenser.

d) Neoplastisk proliferation till följd av insertionsmutagenes.

5.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.1 *Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler*

För läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler ska om möjligt den farmakokinetiska profilen (särskilt distribution, varaktighet och uttrycksnivå) för dessa molekyler undersökas.

5.3.2 *Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi*

Biodistribution, beständighet och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi ska undersökas under det kliniska utvecklingsarbetet.

5.3.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

a) Distribution och implantation efter administrering.

b) Ektopisk implantation.

c) Onkogen transformation och att cellerna inte förändrar sin fenotyp.

5.4 Särskilda krav för vävnadstekniska produkter

5.4.1 *Farmakokinetiska studier*

Om konventionella farmakokinetiska studier inte är relevanta för vävnadstekniska produkter ska biodistribution, beständighet och nedbrytning av beståndsdelarna i den vävnadstekniska produkten undersökas under den kliniska utvecklingen.

5.4.2 *Farmakodynamiska studier*

Farmakodynamiska studier ska utformas och anpassas till de vävnadstekniska produkternas specifika egenskaper. En vetenskaplig motivering till stöd för läkemedlets effekt (proof of concept) när det gäller avsedd regenerering, återställande eller ersättning ska tillhandahållas. Det ska tas hänsyn till lämpliga farmakodynamiska markörer med koppling till den avsedda funktionen och strukturen.

5.4.3 *Säkerhetsstudier*

Avsnitt 5.3.3 ska tillämpas.

BILAGA III

KRAV AVSEENDE DEN SAKKUNNIGA PERSONENS KVALIFIKATIONER

1. Den sakkunniga personen ska ha en högskoleexamen inom ett eller flera av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi samt biologi.

2. Den sakkunniga personen ska ha minst två års praktisk erfarenhet på heltid från ett eller flera företag som är tillverkare med tillstånd, och erhållit tillräcklig kunskap om tillverkning, testning, leveranskedjor, god tillverkningssed och system för läkemedelskvalitet samt regleringsprocesser och dokumentationsinnehåll för att säkerställa läkemedelskvalitet.

3. Den sakkunniga personen ska inneha examensbevis, intyg eller annat formellt behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordad högskoleutbildning eller annan utbildning som erkänns som likvärdig av den berörda medlemsstaten, och utbildningen ska omfatta åtminstone fyra års teoretiska och praktiska studier inom en av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi samt biologi.

   Om utbildningen följs av en period med teoretisk och praktisk utbildning under minst ett år som innefattar en period av minst sex månader på ett apotek som är öppet för allmänheten och som bekräftats genom en examen på högskolenivå, får minimilängden på högskolekursen reduceras till tre och ett halvt år.

   Om det i en medlemsstat parallellt existerar två högskoleutbildningar eller motsvarande, vilka erkänns av staten såsom likvärdiga och den ena omfattar fyra år och den andra tre år, och där treårskursen leder till examensbevis, intyg eller annat formellt behörighetsbevis efter fullbordad högskoleutbildning eller motsvarande, ska den senare anses uppfylla villkoret om utbildningslängd enligt andra stycket, under förutsättning att de examensbevis, intyg eller andra formella behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordande av kurserna erkänns som likvärdiga av den berörda medlemsstaten.

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

(a) Experimentell fysik.

(b) Allmän och oorganisk kemi.

(c) Organisk kemi.

(d) Analytisk kemi.

(e) Farmaceutisk kemi, inklusive läkemedelsanalys.

(f) Allmän och tillämpad biokemi (medicinsk).

(g) Fysiologi.

(h) Mikrobiologi.

(i) Farmakologi.

(j) Farmaceutisk teknologi.

(k) Toxikologi.

(l) Farmakognosi (läran om sammansättningen hos och effekterna av naturligt förekommande aktiva substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung).

Studierna av dessa ämnen ska avvägas så att den som genomgått utbildningen är kapabel att fullgöra de åligganden som anges i artikel 153.

Skulle några av de examensbevis, intyg eller andra formella behörighetsbevis som avses i första stycket inte motsvara kriterierna i denna punkt ska medlemsstatens behöriga myndighet säkerställa att den berörda personen kan styrka tillräckliga kunskaper inom de berörda ämnesområdena.

4. Den sakkunniga personen ska ha minst två års praktisk erfarenhet från ett eller flera företag eller icke-vinstdrivande enheter som har tillstånd att tillverka läkemedel, inom områdena kvalitativ analys av läkemedel och kvantitativ analys av aktiva substanser samt vad gäller den testning och kontroll som krävs för att säkerställa läkemedelskvalitet.

5. Den som i en medlemsstat arbetar med de uppgifter som avses i artikel 152, men som inte hade uppfyllt kraven i bestämmelserna i denna bilaga när rådets andra direktiv 75/319/EEG[20] trädde i kraft, ska ha rätt att fortsätta med samma uppgifter inom unionen.

6. Den som innehar examensbevis, intyg eller annat formellt behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordad högskoleutbildning, eller annan utbildning som erkänns som likvärdig av den berörda medlemsstaten, inom en vetenskaplig disciplin som gör personen kvalificerad att arbeta med de uppgifter som enligt medlemsstatens lagar en person som avses i artikel 48 är skyldig att göra, får, om personen påbörjade sin utbildning före den 21 maj 1975, anses kvalificerad att inom den medlemsstaten fullgöra de skyldigheter som tillkommer den person som avses i artikel 152, förutsatt att denna kan visa på minst två års erfarenhet före den 21 maj 1985 (efter det att detta direktiv anmälts) från ett eller flera företag eller icke-vinstdrivande enheter som har tillstånd för tillverkning, inom följande verksamheter: tillverkningskontroll eller kvalitativ och kvantitativ analys av aktiva substanser samt vad gäller den testning och kontroll som krävs för att säkerställa läkemedelskvalitet, under direkt ledning av den person som avses i artikel 152.

[20] Rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13). Direktivet är inte längre i kraft.

BILAGA IV

MÄRKNINGSUPPGIFTER

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

(a) Läkemedlets benämning, inklusive i punktskrift, åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform, i förekommande fall med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. När läkemedlet innehåller upp till tre aktiva substanser ska det internationella generiska namnet (INN-namn) anges eller, om ett sådant saknas, den gängse benämningen.

(b) En deklaration av de aktiva substanserna, uttryckt kvalitativt och kvantitativt per dosenhet eller, beroende på administreringssätt, för en bestämd volym eller viktenhet med användning av de gängse benämningarna.

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

(d) En förteckning över de hjälpämnen som har känd verkan och som ingår i den detaljerade vägledning som offentliggörs enligt artikel 68.

(e) Administreringssätt och, vid behov, administreringsväg. En tom yta ska lämnas där den föreskrivna doseringen kan anges.

(f) En särskild varning om att läkemedlet ska förvaras utom räckhåll och synhåll för barn.

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

(h) Utgångsdatum i klartext (månad/år).

(i) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.

(j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller läkemedelsavfall, i förekommande fall, samt en hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem.

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

(l) Nummer på godkännandet för försäljning för utsläppande av läkemedlet på marknaden.

(m) Tillverkarens satsnummer.

(n) För receptfria läkemedel, bruksanvisning.

(o) För andra läkemedel än de radiofarmaka som avses i artikel 67.1, säkerhetsdetaljer som gör det möjligt för partihandlare och personer som har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten att

(i) kontrollera läkemedlets äkthet, och

(ii) identifiera enskilda förpackningar

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

BILAGA V

PRODUKTRESUMÉNS INNEHÅLL

Produktresumén ska innehålla följande information i den ordning som anges nedan:

(1) Läkemedlets benämning följt av styrka och läkemedelsform.

(2) Kvalitativ och kvantitativ sammansättning vad gäller de aktiva substanser och hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för läkemedlets korrekta administrering. Gängse benämningar eller kemiska beteckningar ska användas.

(3) Läkemedelsform.

(4) Följande kliniska uppgifter:

- (a) Terapeutiska indikationer.
- (b) Dosering och administreringssätt för vuxna och, vid behov, för barn.
- (c) Kontraindikationer.
- (d) Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning, och för immunologiska läkemedel, uppgifter om alla särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av dem som hanterar läkemedlet och av dem som administrerar det till patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsåtgärder som patienten ska vidta.
- (e) Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
- (f) Användning under graviditet och amning.
- (g) Påverkan på körförmågan och förmågan att hantera maskiner.
- (h) Biverkningar.
- (i) Överdosering (symtom, akuta åtgärder, antidoter).

(5) Följande farmakologiska egenskaper:

- (a) Farmakodynamiska egenskaper.
- (b) Farmakokinetiska egenskaper.
- (c) Prekliniska säkerhetsuppgifter.

(6) Följande farmaceutiska uppgifter:

- (a) Förteckning över hjälpämnen.
- (b) Betydande inkompatibilitet.
- (c) Hållbarhet, om det krävs efter rekonstitution av läkemedlet eller efter att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.
- (d) Särskilda förvaringsanvisningar.
- (e) Läkemedelsbehållarens art och innehåll.
- (f) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av använda läkemedel eller läkemedelsavfall, i förekommande fall. När det gäller antimikrobiella läkemedel utöver försiktighetsåtgärderna, en varning om att olämpligt bortskaffande av läkemedlet bidrar till antimikrobiell resistens.

(7) Innehavaren av godkännandet för försäljning.

(8) Nummer på godkännande för försäljning.

(9) Datum för det första godkännandet för försäljning eller för förnyat godkännande för försäljning.

(10) Datum för revidering av texten.

(11) För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.

(12) För radiofarmaka, ytterligare detaljerade anvisningar för extemporeberedning och kvalitetskontroll av sådana preparat tillsammans med, i förekommande fall, den längsta lagringstid under vilken preparatet uppfyller specifikationerna, vare sig det utgör ett mellansteg, såsom ett eluat, eller ett bruksfärdigt läkemedel.

När det gäller godkännanden för försäljning enligt artiklarna 9–12 och senare ändringar, behöver inte de delar av produktresumén för referensläkemedlet ingå som avser indikationer eller doseringsformer, vilka fortfarande omfattades av ett patent vid den tidpunkt då ett generiskt läkemedel eller en biosimilar släpptes ut på marknaden.

BILAGA VI

BIPACKSEDELNS INNEHÅLL

Bipacksedeln ska innehålla följande information i den ordning som anges nedan:

(1) Följande för identifiering av läkemedlet:

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

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

(2) Terapeutiska indikationer.

(3) En förteckning över följande information som är nödvändig innan läkemedlet tas:

(a) Kontraindikationer.

(b) Lämpliga försiktighetsåtgärder vid användning.

(c) Interaktioner med andra läkemedel och andra typer av interaktion (t.ex. med alkohol, tobak och livsmedel) som kan påverka läkemedlets verkan.

(d) Särskilda varningar.

(4) De sedvanliga anvisningar som behövs för en korrekt användning, särskilt följande:

(a) Dosering.

(b) Administreringssätt och vid behov administreringsväg.

(c) Hur ofta läkemedlet ska tas, om nödvändigt med angivande av lämplig tid då läkemedlet kan eller ska tas.

- Följande ska anges när så är lämpligt beroende på läkemedlets beskaffenhet:

(d) Behandlingens längd, om den bör begränsas.

(e) Vilka åtgärder som ska vidtas vid överdosering (t.ex. symtom, akuta åtgärder).

(f) Vad som bör göras när en eller flera doser inte har tagits.

(g) Vid behov uppgift om risken för abstinensbesvär.

(h) En särskild rekommendation att vid behov rådfråga läkare eller apotekare för att få närmare information om hur läkemedlet ska användas.

(5) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, vid behov, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall.

(6) Hänvisningar till följande:

(a) Utgångsdatumet som anges på etiketten, med en varning om att läkemedlet inte bör användas efter det datumet.

(b) I förekommande fall, särskilda förvaringsanvisningar.

(c) Vid behov, en varning avseende vissa synliga tecken på försämring av läkemedlets kvalitet.

(d) Den fullständiga kvalitativa sammansättningen (avseende aktiva substanser och hjälpämnen) samt den kvantitativa sammansättningen avseende aktiva substanser, med användning av gängse benämningar, för varje utformning av läkemedlet.

(e) Läkemedelsform och mängd per viktenhet, volymenhet eller antal doser för varje utformning av läkemedlet.

(f) Information om var bipacksedeln finns tillgänglig i format som är tillgängliga för personer med funktionsnedsättning.

(g) Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall namn på den utsedda företrädaren i medlemsstaterna.

(h) Tillverkarens namn och adress.

(7) Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.

(8) När det gäller antimikrobiella medel, en varning om att olämplig användning och bortskaffande av läkemedlet bidrar till antimikrobiell resistens.

Förteckningen i punkt 3 ska

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

b) i förekommande fall, nämna möjlig påverkan på förmågan att köra fordon eller hantera maskiner,

c) förteckna de hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för en säker och effektiv användning av läkemedlet och som ingår i den detaljerade vägledning som avses i artikel 77.

BILAGA VII

FÖRTECKNING ÖVER DE ANPASSADE RAMAR SOM AVSES I ARTIKEL 28

Läkemedel som innehåller fager, om läkemedlet har en varierande sammansättning beroende på det specifika kliniska sammanhanget.

BILAGA VIII

JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 2.1		Artikel 1.1 och 1.2
Artikel 2.2		Artikel 1.4
Artikel 2.3		Artiklarna 1.3 och 142.1 andra meningen
Artikel 3.1, 3.2 och 3.3		Artikel 1.5 a, b och c
Artikel 3.7		Artikel 2.1 och 2.2
Artikel 4.4		Artikel 1.10 a
Artikel 110		Artikel 1.7
Artikel 4.3		Artikel 1.9
Artikel 4.5		Artikel 1.8
Artikel 5.1		Artikel 3.1
Artikel 5.2		Artikel 3.2
Artikel 5.3		Artikel 3.3
Artikel 5.4		Artikel 3.4
Artikel 6.1		Artikel 5
Artikel 6.2		Artikel 16.1
Artikel 7		Artikel 16.2
Artikel 6.1		Artikel 5.1
Artikel 8.3		Artikel 6.2 och bilaga I
Artikel 8.3 andra och tredje styckena		Artikel 6.3 och 6.4
	Artiklarna 7 och 8	Artikel 6.5

	Artikel 9	Artikel 6.6
Artikel 12		Artikel 7
Artikel 10.1 första stycket		Artikel 9.1
Artikel 10.2 b tredje meningen		Artikel 9.3 andra stycket
Artikel 10.1 tredje stycket		Artikel 9.3
Artikel 10.2 b andra meningen		Artikel 9.4
Artikel 10.3		Artikel 10
Artikel 10.4		Artikel 11
Artikel 10a		Artikel 13
Artikel 10c		Artikel 14
Artikel 17.1 första stycket		Artikel 30
Artikel 17.1 andra stycket		Artiklarna 33.1, 33.2 och 35
Artikel 17.2		Artikel 33.3
Artikel 18		Artikel 33.4
Artikel 19.1		Artikel 29.1 a, b och c
	Artikel 23.1	Artikel 48.1 och 48.2
	Artikel 23.2 första stycket inledande meningen och leden a och b	Artikel 48.3
	Artikel 23.2 andra stycket	Artikel 48.4
	Artikel 23.3 andra stycket	Artikel 48.5
	Artikel 24	Artikel 48.6
	Artikel 28.1 andra stycket	Artikel 49.1
	Artikel 28.2	Artikel 49.2
	Artikel 28.3 första stycket	Artikel 49.3

	Artikel 29 tredje stycket	Artikel 49.4
Artikel 20 första stycket		Artikel 8
Artikel 21		Artikel 43
Artikel 21a första stycket		Artikel 44.1 a–f
Artikel 21a andra stycket		Artikel 44.2
Artikel 22		Artikel 45.1 och 45.2
Artikel 26.1		Artikel 47.1 a, b och c
Artikel 26.2 och 26.3		Artikel 47.2 och 47.3
Artikel 6.1a		Artikel 56.1
Artikel 23a första stycket		Artikel 56.2
Artikel 8.2		Artikel 56.6
Artikel 23a tredje stycket		Artikel 56.9
Artikel 25		Artikel 61
Artikel 70		Artikel 50
Artikel 71.1		Artikel 51.1 a–d
Artikel 71.2		Artikel 51.3
Artikel 71.3		Artikel 51.4
Artikel 71.4 och 71.5		Artikel 51.5 och 51.6
Artikel 72		Artikel 52
Artikel 73		Artikel 53
Artikel 74		Artikel 54
Artikel 74a		Artikel 55
Artikel 11 första stycket inledande meningen		Artikel 62.1
Artikel 11 andra stycket		Artikel 62.2

Artikel 11 fjärde stycket		Artikel 62.3
Artikel 58		Artikel 63.1
Artikel 63.2 första stycket första meningen		Artikel 63.2
Artikel 58		Artikel 63.4
Artikel 59.1 första stycket inledande meningen		Artikel 64.1
Artikel 59.1 tredje stycket		Artikel 64.2
Artikel 59.3		Artikel 64.3
Artikel 54 inledande meningen		Artikel 65.1
Artikel 54a		Artikel 67
Artikel 66		Artikel 68.1, 68.2 och 68.3
Artikel 67		Artikel 68.4
Artikel 56		Artikel 70
Artikel 56a		Artikel 71
Artikel 57		Artikel 72
Artikel 62		Artikel 73
Artikel 63.1 första och andra styckena		Artikel 74.1 och 74.2
Artikel 63.2 första stycket andra meningen		Artikel 74.3
Artikel 63.3 andra meningen		Artikel 74.4
Artikel 63.3 första meningen		Artikel 75 inledande meningen och leden a och b
Artikel 61		Artikel 76
Artikel 60		Artikel 78
Artikel 64		Artikel 79
Artikel 65		Artikel 77

Artikel 10.5		Artikel 81.2 d
Artikel 10.6		Artikel 85
Artikel 27		Artikel 37
Artikel 28.1		Artiklarna 34.1, 34.2, 36.1 och 36.2
Artikel 28.2		Artikel 36.5 och 36.6
Artikel 28.3		Artikel 34.5
Artikel 28.4 och 28.5		Artiklarna 34.6, 34.7, 36.6 och 36.8
Artikel 29.1, 29.2 och 29.3		Artikel 38.1, 38.2 och 38.3
Artikel 29.4 första meningen		Artikel 38.4
Artikel 29.6		Artikel 38.5
Artikel 30.1		Artikel 39
Artikel 30.2		Artikel 40
Artikel 32.1, 32.2 och 32.3		Artikel 41.1, 41.2 och 41.3
Artikel 32.4 första stycket inledande meningen och leden a–d		Artikel 41.4 första stycket inledande meningen och leden a–d
Artikel 32.4 andra och tredje styckena		Artikel 41.4 andra och tredje styckena
Artikel 32.5		Artikel 41.5
Artikel 33		Artikel 42
Artikel 81 tredje stycket		Artikel 56.3 andra stycket
	Artikel 33	Artikel 59
	Artikel 35	Artikel 60
Artikel 34		Artikel 42
	Artikel 36.1	Artikel 86.1
	Artikel 36.2	Artikel 86.2

	Artikel 36.3	Artikel 86.3
	Artikel 36.5	Artikel 86.4
Artikel 22a första stycket inledande meningen och leden a och b		Artikel 87.1 första stycket inledande meningen och leden a och b
Artikel 22a andra stycket		Artikel 87.1 andra stycket
Artikel 22a.2 och 22a.3		Artikel 87.2 och 87.3
Artikel 22b		Artikel 88
Artikel 22c		Artikel 89
Artikel 23.1, 23.2 och 23.3		Artikel 90.1, 90.2 och 90.3
Artikel 23.4 första stycket		Artikel 90.4 första meningen
Artikel 23.4 andra stycket		Artikel 90.5
Artikel 23b.1		Artikel 92.2
Artikel 23b.2		Artikel 92.3 första och andra meningarna
Artikel 23b.2a		Artikel 92.4 inledande meningen och leden a och b
Artikel 35		Artikel 93
	Artikel 45.1	Artikel 94.1
	Artikel 46.3	Artikel 94.3
	Artikel 46.4	Artikel 94.4
	Artikel 46.5	Artikel 94.5
Artikel 31.1 första stycket		Artikel 95.1 första stycket första meningen
		Artikel 95.1 första stycket andra meningen
Artikel 31.1 andra till femte styckena		Artikel 95.1 andra till femte styckena
Artikel 31.2, 31.3 och 31.4		Artikel 95.2, 95.3 och 95.4

Artikel 101		Artikel 96
Artikel 102 första stycket a–e		Artikel 97.1
Artikel 102 andra stycket		Artikel 97.2
Artikel 103		Artikel 98
Artikel 104.1 och 104.2		Artikel 99.1, 99.2 och 99.3
Artikel 104.3 första stycket		Artikel 99.4
Artikel 104.3 andra stycket		Artikel 99.5
Artikel 104.4		Artikel 99.6
Artikel 104a		Artikel 100
Artikel 105		Artikel 101
Artikel 106		Artikel 102.1 inledande meningen och leden a–c och e
Artikel 107l		Artikel 103
Artikel 106a		Artikel 104
Artikel 107		Artikel 105.1–105.5
Artikel 107a.1 första stycket första meningen		Artikel 106.1 första stycket första meningen
Artikel 107a.1 första stycket andra meningen		Artikel 106.1 första stycket tredje meningen
Artikel 107a.1 andra stycket		Artikel 106.1 andra stycket
Artikel 107a.2–107a.6		Artikel 106.2–106.6
Artikel 107b.1 första stycket		Artikel 107.1 första stycket
Artikel 107b.1 andra och tredje styckena		Artikel 107.2
Artikel 107b.2 och 107b.3		Artikel 107.3 och 107.4
Artikel 107c		Artikel 108
Artikel 107d		Artikel 109

Artikel 107e		Artikel 110
Artikel 107f		Artikel 111
Artikel 107g		Artikel 112
Artikel 107h		Artikel 113
Artikel 107i		Artikel 114
Artikel 107j		Artikel 115
Artikel 107k		Artikel 116
Artikel 107m		Artikel 117
Artikel 107n		Artikel 118
Artikel 107o		Artikel 119
Artikel 107p		Artikel 120
Artikel 107q		Artikel 121
Artikel 108		Artikel 122
Artikel 108a		Artikel 123
Artikel 108b		Artikel 124
Artikel 13		Artikel 125
Artikel 14		Artikel 126
Artikel 15		Artikel 127
Artikel 39		Artikel 128
Artikel 68		Artikel 129
Artikel 69		Artikel 130
Artikel 100		Artikel 131
Artikel 124		Artikel 132
Artikel 16.1 och 16.2		Artikel 133
Artiklarna 16.3, 53, 85 och 119		Artikel 133.3

Artikel 16a		Artikel 134
Artikel 16b		Artikel 135
Artikel 16c		Artikel 136
Artikel 16d		Artikel 137
Artikel 16e		Artikel 138
Artikel 16f		Artikel 139
Artikel 16g		Artikel 140
Artikel 16h.1		Artikel 141.1
Artikel 16h.2		Artikel 141.2 första och andra styckena
Artikel 16h.2 femte stycket		Artikel 141.2 tredje stycket
Artikel 16h.3 och 16h.4		Artikel 141.3 och 141.4
Artikel 40.1		Artikel 142.1
Artikel 40.2 första stycket		Artikel 142.2
Artikel 40.2 andra stycket		Artikel 142.3 inledande meningen och led a
Artikel 40.3		Artikel 142.4
Artikel 40.4		Artikel 142.5
Artikel 41 första stycket		Artikel 143.1 inledande meningen och leden a, b och c
Artikel 41 andra stycket		Artikel 143.2
Artikel 42		Artikel 144.1 första stycket, artikel 144.2 och 144.3
Artikel 43		Artikel 144.1 andra stycket
Artikel 44		Artikel 145
Artikel 45		Artikel 146
Artikel 46		Artikel 147.1 och 147.2

Artikel 47a		Artikel 149
Artikel 52b.1		Artikel 150.1
Artikel 118b		Artikel 150.2
Artikel 52b.2		Artikel 150.3
Artikel 48.1 och 48.2		Artikel 151.1 och 151.2
Artikel 49.1		Artikel 152.1
Artikel 51		Artikel 153.1, 153.2 och 153.3
Artikel 52		Artikel 154
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 47 första till fjärde styckena		Artikel 160
Artikel 47 femte stycket		Artikel 161
Artikel 127		Artikel 155
Artikel 46a		Artikel 156
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 46b.1, 46b.2 och 46b.3		Artikel 158.1, 158.2 och 158.3
Artikel 46b.4		Artikel 158.4
Artikel 111b		Artikel 159
Artikel 76		Artikel 162
Artikel 77		Artikel 163
Artikel 78		Artikel 165.1 andra meningen
Artikel 79		Artikel 164
Artikel 80		Artikel 166.1–166.4
Artikel 81		Artikel 167
Artikel 82		Artikel 168
Artikel 83		Artikel 169

Artikel 85a		Artikel 170
Artikel 85b.1		Artikel 171.1
Artikel 85b.2 första och tredje styckena		Artikel 171.2
Artikel 85b.3 och 85b.4		Artikel 171.3 och 171.4
Artikel 85c.1 och 85c.2		Artikel 172.1 och 172.2
Artikel 85c.6		Artikel 172.3
Artikel 85c.3		Artikel 173.1 och 173.2
Artikel 85c.4		Artikel 174.1
Artikel 85c.5		Artikel 174.2
Artikel 85d		Artikel 174.3
Artikel 86		Artikel 175
Artikel 87		Artikel 176.1, 176.2 och 176.3
Artikel 88		Artikel 177
Artikel 89		Artikel 178
Artikel 90		Artikel 179
Artikel 91		Artikel 180
Artikel 92		Artikel 181
Artikel 93		Artikel 182
Artikel 94		Artikel 183
Artikel 95		Artikel 184
Artikel 96.1		Artikel 185.1
Artikel 96.2		Artikel 185.3
Artikel 97		Artikel 186
Artikel 98		Artikel 187
Artikel 111.1		Artikel 188.1, 188.2 och 188.6

Artikel 111.1a		Artikel 188.3 a
Artikel 111.1b första stycket		Artikel 188.3 b
Artikel 111.1b andra stycket a och b		Artikel 188.5 b, d och f
Artikel 111.1c		Artikel 188.6
Artikel 111.1d		Artikel 188.5 g
Artikel 111.1g		Artikel 188.7
Artikel 111.1h		Artikel 188.8
Artikel 111.3 första stycket		Artikel 188.9
Artikel 111.3 andra stycket		Artikel 188.10
Artikel 111.3 tredje stycket		Artikel 188.11
Artikel 111.4		Artikel 188.12
Artikel 111.5 första stycket		Artikel 188.13
Artikel 111.6		Artikel 188.15
Artikel 111.7		Artikel 188.16
Artikel 111.8		Artikel 188.17
Artikel 111a första stycket		Artikel 190.1
Artikel 111a andra stycket		Artikel 190.2
Artikel 112		Artikel 191
Artikel 113		Artikel 192
Artikel 114		Artikel 193
Artikel 115		Artikel 194
Artikel 116 första stycket		Artikel 195.1
Artikel 116 andra och tredje styckena		Artikel 195.3 och 195.4
Artikel 118.1		Artikel 195.5

Artikel 117.1		Artikel 196.1 inledande meningen och leden a–e
Artikel 117.2 och 117.3		Artikel 196.2 och 196.3
Artikel 117a.1–117a.3		Artikel 197
Artikel 118.2		Artikel 198
Artikel 126		Artikel 199
Artikel 118a		Artikel 206
Artikel 118 c		Artikel 201.2
Artikel 122		Artikel 202
Artikel 123		Artikel 203
Artikel 125		Artikel 204
Artikel 126a.1–126a.4		Artikel 205
Artikel 126b		Artikel 208
Artikel 127b		Artikel 207
Artikel 5a		Artikel 209.1
Artikel 8.2a, 8.2b första stycket		Artikel 209.2 första stycket
Artikel 8.2b andra stycket		Artikel 209.2 andra stycket
Artikel 18a.1 och 18a.2		Artikel 209.3 och 209.4
Artikel 20 andra stycket		Artikel 209.5
Artikel 40.1a första stycket		Artikel 209.6
Artikel 40.3a		Artikel 209.7
Artikel 48.3		Artikel 209.8
Artikel 104.3 tredje stycket		Artikel 209.9
Artikel 127d.1		Artikel 209.10
Artikel 111c		Artikel 210
Artikel 8.2b		Artikel 211.1

Artikel 20 andra stycket		Artikel 211.2
Artikel 40.1a		Artikel 211.3
Artikel 40.3a		Artikel 211.4
Artikel 126c		Artikel 211.5
Artikel 127d		Artikel 211.9
Artikel 127c		Artikel 212
Artikel 120		Artikel 213
Artikel 121.1		Artikel 214.1
Artikel 121.2 första stycket		Artikel 214.2
Artikel 121.3 första stycket		Artikel 214.3
Artikel 121.4		Artikel 214.4
Artikel 121a		Artikel 215
Artikel 8.3 a–c		Bilaga I punkterna 1, 2 och 3
Artikel 8.3 d–i		Bilaga I punkterna 6–12
Artikel 8.3 ia–m		Bilaga I punkterna 14–20
Artikel 9		Bilaga I punkt 22
Bilaga I		Bilaga II
Artikel 49.2		Bilaga IV punkt 1
Artikel 49.2		Bilaga IV punkt 4
Artikel 49.3 första stycket		Bilaga IV punkt 5
Artikel 50.1		Bilaga IV punkt 6
Artikel 50.2 första stycket		Bilaga IV punkt 7
Artikel 54		Artikel 65 och bilaga V
Artikel 11		Bilaga VI
Artikel 59		Bilaga VII punkterna 1–7