EUROPA-
KOMMISSIONEN

Bruxelles, den 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

BILAG

til

Forslag til EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV

om en EU-kodeks for humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/83/EF og 2009/35/EF

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

BILAG I

OPLYSNINGER, SOM DER HENVISES TIL I ANSØGNINGEN

1) Navn eller firmanavn og fast adresse for ansøgeren og i givet fald for fremstilleren.

2) Lægemidlets navn.

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

4) En miljørisikovurdering (MRV) i overensstemmelse med kravene i artikel 22 og 23.

5) For humanmedicinske lægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, en miljørisikovurdering, der identificerer og karakteriserer mulige farer for menneskers sundhed, dyr og miljøet. Vurderingen skal foretages i overensstemmelse med de i artikel 8 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004] beskrevne elementer samt kravene i nærværende direktivs bilag II, baseret på principperne i bilag II til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF[1], under hensyntagen til lægemidlers særlige karakteristika.

6) Beskrivelse af fremstillingsmetoden.

7) Terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger.

8) Dosering, lægemiddelform, anvendelsesmåde og administrationsvej samt forventet holdbarhed.

9) Angivelse af de forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes ved opbevaring af lægemidlet, når det gives til patienter og ved bortskaffelse af affaldsprodukter samt en angivelse af mulige miljøfarer ved lægemidlet.

10) Beskrivelse af kontrolmetoder anvendt af fremstilleren.

11) En skriftlig bekræftelse på, at fremstilleren af lægemidlet ved at gennemføre audit, jf. artikel 160, har kontrolleret, at fremstilleren af det virksomme stof har overholdt principperne for god fremstillingspraksis. Den skriftlige bekræftelse skal indeholde en henvisning til datoen for auditten og en erklæring om, at resultatet af auditten bekræfter, at fremstillingen overholder principperne for god fremstillingspraksis.

12) Resultater af:

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

    b) ikke-kliniske (toksikologiske og farmakologiske) forsøg

    c) kliniske forsøg.

13) Hvor det er relevant, evidens fra andre kilder til kliniske data (ikke-interventionelle kliniske undersøgelser, registre).

14) En sammenfatning af ansøgerens lægemiddelovervågningssystem, som indeholder følgende elementer:

[1] Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF (Kommissionens erklæring) (EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1).

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

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

c) den sagkyndige persons kontaktoplysninger

d) en af ansøgeren underskrevet erklæring om, at vedkommende har de nødvendige midler til at varetage de opgaver og det ansvar, der er beskrevet i kapitel VI

e) en henvisning til det sted, hvor masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares.

15) Risikostyringsplanen, som beskriver det risikostyringssystem, ansøgeren vil indføre for det pågældende lægemiddel, samt en sammenfatning heraf.

16) En erklæring om, at kliniske forsøg gennemført uden for Den Europæiske Union opfylder de etiske krav i forordning (EU) nr. 536/2014.

17) Et produktresumé i overensstemmelse med artikel 62 samt en model af den ydre emballage med de i bilag IV omhandlede oplysninger og af lægemidlets indre emballage med de i artikel 66 omhandlede oplysninger sammen med indlægssedlen i overensstemmelse med artikel 64.

18) Et dokument, hvoraf det fremgår, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af lægemidler i sit hjemland.

19) Genparter af følgende:

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

b) produktresuméet, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 62 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndigheder i henhold til artikel 43, og indlægssedlen, som foreslået i henhold til artikel 64 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndigheder i henhold til artikel 76

c) nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om afslag på ansøgninger af markedsføringstilladelse, det være sig i Unionen eller i et tredjeland, og grundene hertil.

20) En genpart af enhver udpegelse af lægemidlet som lægemiddel til sjældne sygdomme som defineret i artikel 63 i [den reviderede forordning (EF) nr. 726/2004], ledsaget af en kopi af den relevante udtalelse fra agenturet.

21) Hvis ansøgningen vedrører et antimikrobielt lægemiddel, skal den desuden indeholde:

a) en plan for antimikrobiel forvaltning, som navnlig skal skitsere:

i) risikobegrænsende foranstaltninger med henblik på at begrænse risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens ved anvendelse, ordinering og administration af lægemidlet

ii) hvordan indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at overvåge og indberette resistens over for det antimikrobielle lægemiddel til den kompetente myndighed

b) en beskrivelse af de særlige oplysningskrav, der er nævnt i artikel 58

c) nærmere oplysninger om pakningsstørrelsen, som skal være i overensstemmelse med sædvanlig dosering og behandlingsvarighed.

22) Hvis en ansøgning vedrører markedsføringstilladelsen for en radionukleid-generator, skal den, ud over at opfylde kravene i artikel 6 og 9, tillige indeholde:

a) en overordnet beskrivelse af systemet samt en udførlig beskrivelse af de bestanddele i systemet, der kan påvirke sammensætningen eller kvaliteten af datternukleid-præparatet, og

b) en kvalitativ og kvantitativ beskrivelse af eluatet eller sublimatet.

23) Certifikater for god fremstillingspraksis.

BILAG II

ANALYTISKE, FARMAKOTOKSIKOLOGISKE OG KLINISKE NORMER OG FORSKRIFTER FOR AFPRØVNING AF LÆGEMIDLER

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning og generelle principper

Del I: Standardkrav til ansøgninger om markedsføringstilladelse

1. Modul 1: Administrative oplysninger

1.1. Indholdsfortegnelse

1.2. Ansøgningsformular

1.3. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

1.3.1. Produktresumé

1.3.2. Etikettering og indlægsseddel

1.3.3. Modeller og prøver

1.3.4. Produktresuméer, der allerede er godkendt i medlemsstaterne

1.4. Oplysninger om eksperter

1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger

1.6. Miljørisikovurdering

2. Modul 2: Resuméer

2.1. Indholdsfortegnelse

2.2. Indledning

2.3. Kvalitetsrelateret generelt resumé

2.4. Ikke-klinisk oversigt

2.5. Klinisk oversigt

2.6. Ikke-klinisk resumé

2.7. Klinisk resumé

3. Modul 3: Kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger vedrørende lægemidler indeholdende kemiske og/eller biologiske virksomme stoffer

3.1. Format og præsentation

3.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

3.2.1.6. Beholder til det virksomme stof og lukkemekanisme
3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet
3.2.2. Det færdige lægemiddel
3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning
3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling
3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel
3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer
3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel
3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer
3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme
3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet
4. Modul 4: Ikke-kliniske rapporter
4.1. Format og præsentation
4.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
4.2.1. Farmakologi
4.2.2. Farmakokinetik
4.2.3. Toksikologi
5. Modul 5: Rapporter om kliniske undersøgelser
5.1. Format og præsentation
5.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
5.2.1. Rapporter om biofarmaceutiske undersøgelser
5.2.2. Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale
5.2.3. Rapporter om farmakokinetiske undersøgelser på mennesker
5.2.4. Rapporter om farmakodynamiske undersøgelser på mennesker
5.2.5. Rapporter om undersøgelser af virkning og sikkerhed
5.2.5.1. Rapporter om kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation
5.2.5.2. Rapporter om ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser, rapporter om analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser
5.2.6. Rapporter om erfaringer efter markedsføring
5.2.7. Forsøgsjournaler og patientlister

Del II: Særlige ansøgninger om markedsføringstilladelse og krav i forbindelse hermed
1. Almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område
2 Lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler
3. Supplerende data, der kræves i særlige situationer
4. Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler

5. Faste kombinationer af lægemidler
6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder
7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse

Del III: Særlige lægemidler
1. Biologiske lægemidler
1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma
1.2. Vacciner
2. Radioaktive lægemidler og prækursorer
2.1. Radioaktive lægemidler
2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning
3. Homøopatiske lægemidler
4. Plantelægemidler
5. Lægemidler til sjældne sygdomme

Del IV: Lægemidler til avanceret terapi
1. Indledning
2. Definitioner
2.1. Lægemiddel til genterapi
2.2. Lægemiddel til somatisk celleterapi
3. Særlige krav vedrørende modul 3
3.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi
3.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi
3.2.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne
3.2.1.1. Lægemiddel til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus
3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, som indeholder genetisk modificerede celler
3.2.2. Særlige krav
3.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv
3.3.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne
3.3.2. Særlige krav
3.3.2.1. Udgangsmaterialer
3.3.2.2. Fremstillingsproces
3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi
3.3.2.4. Hjælpestoffer
3.3.2.5. Udviklingsstudier

3.3.2.6. Referencematerialer

3.4. Særlige krav til lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr

3.4.1. Lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007

3.4.2. Kombinerede lægemidler til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007

4. Særlige krav vedrørende modul 4

4.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi

4.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

4.2.1. Farmakologi

4.2.2. Farmakokinetik

4.2.3. Toksikologi

4.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

4.3.1. Farmakologi

4.3.2. Farmakokinetik

4.3.3. Toksikologi

5. Særlige krav vedrørende modul 5

5.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi

5.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

5.2.1. Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker

5.2.2. Farmadynamiske undersøgelser hos mennesker

5.2.3. Sikkerhedsundersøgelser

5.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi

5.3.1. Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmekanismen er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler

5.3.2. Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi

5.3.3. Sikkerhedsundersøgelser

5.4. Særlige krav til lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

5.4.1. Farmakokinetiske undersøgelser

5.4.2. Farmakodynamiske undersøgelser

5.4.3. Sikkerhedsundersøgelser

Indledning og generelle principper

1) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).*

2) Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i fem moduler: modul 1 med EU-specifikke administrative data, modul 2 med kvalitetsmæssige, ikke-kliniske og kliniske resuméer, modul 3 med kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger, modul 4 med ikke-kliniske rapporter og modul 5 med rapporter om kliniske undersøgelser. Dermed følges et fælles format for alle ICH-regioner([2]) (EU, USA og Japan). Disse fem moduler skal udformes helt i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er detaljeret beskrevet i ovennævnte *Notice to Applicants* (Volume 2 B).

3) Den af EU fastlagte forelæggelsesform i henhold til CTD gælder for alle typer ansøgninger om markedsføringstilladelse, uanset hvilken procedure der skal anvendes (centraliseret, gensidig anerkendelse eller national), og uanset om der er tale om fuldstændige eller forkortede ansøgninger. Den gælder ligeledes for alle typer produkter, herunder nye originalpræparater (NCE), radioaktive lægemidler, plasmaderivater, vacciner, plantelægemidler osv.

4) Ved udarbejdelsen af ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til de videnskabelige retningslinjer for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af humanmedicinske lægemidler, der er vedtaget af Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) og offentliggjort af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMEA), og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af *The rules governing medicinal products in the European Community*.

5) Med hensyn til kvalitetsaspektet (kemisk, farmaceutisk og biologisk) gælder alle monografier, herunder de generelle monografier, og de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé.

6) Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i Kommissionens direktiv 91/356/EØF om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler[3] og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 4.*

[2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (den internationale konference om harmonisering af tekniske krav til registrering af humanmedicinske lægemidler).

[3] EFT L 193 af 17.7.1991, s. 30.

7) Alle oplysninger, der er relevante for vurderingen af det pågældende lægemiddel, skal anføres i ansøgningen, uanset om de er positive eller negative for lægemidlet. Specielt skal alle relevante oplysninger om eventuelle ufuldstændige eller afbrudte farmakologisk-toksikologiske eller kliniske afprøvninger eller forsøg vedrørende lægemidlet og/eller gennemførte forsøg vedrørende terapeutiske indikationer, som ikke er omfattet af ansøgningen, anføres.

8) Alle kliniske forsøg, der gennemføres i EU, skal opfylde kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug([4]). Hvis der ved behandlingen af en ansøgning vedrørende lægemidler, der er beregnet til brug inden for EU, skal tages hensyn til kliniske forsøg, som er foretaget uden for EU, skal udformningen og gennemførelsen af forsøgene og rapporteringen om dem være i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske principper, som opfylder bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF. De skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske principper, som bl.a. fremgår af Helsingfors-erklæringen.

9) Ikke-kliniske (farmakologisk-toksikologiske) undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med de bestemmelser om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer([5]) og direktiv 88/320/EØF om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP)([6]).

10) Medlemsstaterne skal også sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål.

11) Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle lægemiddelovervågningsoplysninger indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i oplysningerne i sagen indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003([7]) og (EF) nr. 1085/2003([8]) eller, hvis det er relevant, i overensstemmelse med de nationale bestemmelser samt kravene i Volume 9 i Kommissionens publikation *The rules governing medicinal products in the European Community.*

Dette bilag er inddelt i fire dele:

---

4 EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.
5 EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29.
6 EFT L 145 af 11.6.1988, s. 35.
7 Se side 1 i dette EUT.
8 Se side 1 i dette EUT.

— I del I beskrives kravene til ansøgningens format, produktresuméet, etiketteringen, indlægssedlen og indgivelsen af ansøgningen i forbindelse med standardansøgninger (modul 1-5).

— Del II vedrører undtagelser for særlige ansøgninger, dvs. vedrørende almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler, faste kombinationer af lægemidler, biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, særlige omstændigheder og kombinerede ansøgninger (baseret dels på bibliografiske referencer, dels på egne undersøgelser).

— Del III vedrører de særlige krav til ansøgninger for biologiske lægemidler (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radioaktive lægemidler, homøopatiske lægemidler, plantelægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme.

— Del IV vedrører lægemidler til avanceret terapi og omhandler særlige krav til lægemidler til genterapi (ved anvendelse af det humane autologe eller allogene system eller det xenogene system) og lægemidler til celleterapi af både human og animalsk oprindelse, samt lægemidler til xenotransplantation.

DEL I

STANDARDKRAV TIL ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

1.1. Indholdsfortegnelse

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fuldstændig indholdsfortegnelse for modul 1-5.

1.2. Ansøgningsformular

Det lægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og det virksomme stofs/de virksomme stoffers navn, lægemiddelform, administrationsvej, styrke og endelig præsentationsmåde, herunder emballage.

Ansøgerens navn og adresse skal anføres samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstilleren af det færdige lægemiddel og fremstilleren/fremstillerne af det virksomme stof/de virksomme stoffer), og i givet fald navn og adresse på importøren.

Ansøgeren skal angive, hvilken type ansøgning der er tale om, og hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Sammen med de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen, jf. artikel 40, sammen med en liste over lande, hvor der er givet tilladelse, kopier af alle produktresuméer, jf. artikel 11, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

Som anført i ansøgningsformularen skal ansøgerne bl.a. anføre nærmere oplysninger om det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, retsgrundlaget for ansøgningen, den påtænkte indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstilleren (fremstillerne), eventuel status som lægemiddel til sjældne sygdomme, den videnskabelige rådgivning og det pædiatriske udviklingsprogram.

1.3. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

1.3.1. *Produktresumé*

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til produktresumé, jf. artikel 11.

1.3.2. *Etikettering og indlægsseddel*

Der skal forelægges et forslag til etikettering af den indre og den ydre emballage samt til indlægssedlen. Forslagene skal opfylde de krav, der er fastsat i afsnit V om etikettering af humanmedicinske lægemidler (artikel 63) og indlægssedlen (artikel 59).

1.3.3. *Modeller og prøver*

Ansøgeren skal forelægge prøver og/eller modeller af den indre og ydre emballage samt forslag til etiketter og indlægssedler til det pågældende lægemiddel.

1.3.4. *Produktresuméer, der allerede er godkendt i medlemsstaterne*

Sammen med de administrative data i ansøgningsformularen skal der i påkommende tilfælde vedlægges kopier af alle produktresuméer, jf. artikel 11 og 21, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

1.4. Oplysninger om eksperter

I overensstemmelse med artikel 12, stk. 2, skal eksperter fremlægge rapporter med deres bemærkninger til de dokumenter og oplysninger, som ansøgningerne om markedsføringstilladelse indeholder, specielt vedrørende modul 3, 4 og 5 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation, ikke-klinisk dokumentation og klinisk dokumentation). Eksperterne skal tage stilling til de kritiske punkter vedrørende kvaliteten af lægemidlet og de forsøg,

der er gennemført på mennesker og dyr, og de skal desuden fremlægge alle de data, der er relevante for vurderingen.

Disse krav opfyldes ved, at der forelægges et kvalitetsrelateret generelt resumé, en ikke-klinisk oversigt (data fra undersøgelser udført på dyr) og en klinisk oversigt, som skal indgå i modul 2 i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse. Der skal i modul 1 findes en erklæring underskrevet af eksperterne sammen med kortfattede oplysninger om deres baggrund, uddannelse og erhvervserfaring. Eksperterne skal have passende tekniske eller faglige kvalifikationer. Eksperternes professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

1.5. **Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger**

De særlige krav til forskellige typer ansøgninger behandles i del II i dette bilag.

1.6. **Miljørisikovurdering**

Når det er relevant, skal ansøgninger om markedsføringstilladelse indbefatte en vurdering af de mulige risici for miljøet som følge af anvendelsen og/eller bortskaffelsen af lægemidlet og indeholde forslag til passende etikettering af lægemidlet. Der skal i risikovurderingen tages stilling til miljørisici i forbindelse med udledning i miljøet af lægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF([9]).

Oplysninger vedrørende miljørisikoen skal foreligge som et appendiks til modul 1.

Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyntagen til eventuelle vejledninger offentliggjort af Kommissionen i forbindelse med gennemførelsen af nævnte direktiv.

Oplysningerne skal bestå af:

— en indledning

[9] EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

— en kopi af en eventuel skriftlig godkendelse/godkendelser af udsætning i miljøet af de genetisk modificerede organismer i forsknings- og udviklingsøjemed i overensstemmelse med del B i direktiv 2001/18/EF

— de oplysninger, der kræves i henhold til bilag II-IV til direktiv 2001/18/EF, herunder detektions- og identifikationsmetoder samt entydig kode for den genetisk modificerede organisme, plus eventuelle yderligere oplysninger om de genetisk modificerede organismer eller lægemidlet, der kan være relevante for miljørisikovurderingen

— en miljørisikovurderingsrapport udarbejdet på grundlag af de oplysninger, der er angivet i bilag III og IV til direktiv 2001/18/EF, og i overensstemmelse med bilag II til direktiv 2001/18/EF

— under hensyntagen til ovennævnte oplysninger og MRV'en en konklusion med forslag til en passende risikohåndteringsstrategi, hvori der for den eller de pågældende genetisk modificerede organismer og det pågældende lægemiddel indgår en plan for overvågningen efter markedsføringen og peges på særlige oplysninger, som skal fremgå af produktresuméet, af etiketteringen og af indlægssedlen

— passende foranstaltninger til orientering af offentligheden.

Materialet skal desuden være forsynet med forfatterens daterede underskrift, oplysninger om forfatterens uddannelse og erhvervserfaring og en erklæring om forfatterens forbindelser til ansøgeren.

2. MODUL 2: RESUMÉER

Formålet med dette modul er at give et resumé af de kemiske, farmaceutiske, biologiske, ikke-kliniske og kliniske data, der er indeholdt i modul 3, 4 og 5 i ansøgningen om markedsføringstilladelse; modulet skal desuden indeholde de rapporter/oversigter, der er beskrevet i dette direktivs artikel 12.

Kritiske punkter skal behandles og analyseres. Der skal forelægges faktuelle resuméer med tabeller. Rapporterne skal indeholde krydshenvisninger til tabeller eller til de oplysninger, der er indeholdt i hoveddokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation), modul 4 (ikke-klinisk dokumentation) og modul 5 (klinisk dokumentation).

Oplysninger i modul 2 skal forelægges i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er beskrevet i *Notice to Applicants* (Volume 2). Oversigterne og resuméerne skal være i overensstemmelse med de grundlæggende principper og krav, der fremgår af nedenstående:

2.1. Indholdsfortegnelse

Modul 2 skal indeholde en indholdsfortegnelse over den videnskabelige dokumentation, der er indgivet i modul 2 til 5.

2.2. Indledning

Der skal for det lægemiddel, som der ansøges om markedsføringstilladelse for, forelægges oplysninger om farmakologisk klasse, virkningsmekanisme og foreslået klinisk brug.

2.3. Kvalitetsrelateret generelt resumé

Der skal i et kvalitetsrelateret generelt resumé gives en oversigt over oplysningerne vedrørende de kemiske, farmaceutiske og biologiske data.

Der skal lægges særlig vægt på vigtige kritiske parametre og spørgsmål vedrørende kvalitetsaspekter samt gives begrundelser for tilfælde, hvor de relevante retningslinjer ikke følges. Dette dokument skal være i overensstemmelse med omfanget og disponeringen af de detaljerede data, der er indeholdt i modul 3.

2.4. Ikke-klinisk oversigt

Der kræves en integreret og kritisk bedømmelse af den ikke-kliniske vurdering af lægemidlets virkning på dyr/in vitro. Der skal indgå en drøftelse og begrundelse af afprøvningsstrategien og af eventuelle afvigelser fra de relevante retningslinjer.

Undtagen for biologiske lægemidler skal der indgå en bedømmelse af urenheder og nedbrydningsprodukter, herunder deres potentielle farmakologiske og toksikologiske virkninger. Betydningen af eventuelle forskelle i chiralitet, kemisk form og urenhedsprofil mellem den forbindelse, der anvendes i de ikke-kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres, skal drøftes.

For biologiske lægemidlers vedkommende skal der foretages en bedømmelse af sammenligneligheden af det materiale, der anvendes i ikke-kliniske og kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres.

Der skal foretages en særlig sikkerhedsvurdering af alle nye hjælpestoffer.

Lægemidlets egenskaber som påvist ved de ikke-kliniske undersøgelser skal beskrives, og resultaternes betydning for lægemidlets sikkerhed i forbindelse med den påtænkte kliniske brug på mennesker skal drøftes.

2.5. Klinisk oversigt

Den kliniske oversigt skal give en kritisk analyse af de kliniske data, der er indeholdt i det kliniske resumé og modul 5. Den skal indeholde en beskrivelse af strategien for den kliniske udvikling af lægemidlet, herunder udformningen af de kritiske undersøgelser, samt beslutninger vedrørende undersøgelserne og gennemførelsen af dem.

Der skal indgå en kort oversigt over de kliniske resultater, herunder vigtige begrænsninger, og en vurdering af fordele og risici baseret på konklusionerne af de kliniske undersøgelser. Der kræves en fortolkning af, hvordan resultaterne vedrørende virkning og sikkerhed er til støtte for den foreslåede angivelse af dosis og målindikationer, og en vurdering af, hvordan produktresuméet og andre tiltag optimerer fordelene og giver mulighed for risikostyring.

Den kliniske oversigt skal indeholde en redegørelse for virkningsmæssige eller sikkerhedsmæssige spørgsmål, der er opstået under udviklingen, og for uløste spørgsmål.

2.6. Ikke-klinisk resumé

Resultaterne af farmakologiske, farmakokinetiske og toksikologiske undersøgelser udført på dyr/in vitro skal forelægges sammen med faktuelle resuméer i tekst- og tabelform; disse skal forelægges i følgende rækkefølge:

— indledning

— farmakologisk resumé i tekstform

— farmakologisk resumé i tabelform

— farmakokinetisk resumé i tekstform

— farmakokinetisk resumé i tabelform

— toksikologisk resumé i tekstform

— toksikologisk resumé i tabelform.

2.7. Klinisk resumé

Der skal forelægges et detaljeret faktuelt resumé af de kliniske oplysninger om lægemidlet, der er indeholdt i modul 5. Dette resumé skal omfatte resultaterne af alle biofarmaceutiske undersøgelser, af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi og af kliniske undersøgelser af virkning og sikkerhed. Der kræves en sammenfatning af de enkelte undersøgelser.

De kliniske oplysninger i resuméform skal forelægges i følgende rækkefølge:

— resumé af biofarmaceutik og dertil knyttede analysemetoder

— resumé af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi

— resumé af klinisk virkning

— resumé af klinisk sikkerhed

— sammenfatninger af de enkelte undersøgelser.

3. MODUL 3: KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE OPLYSNINGER VEDRØRENDE LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE KEMISKE OG/ELLER BIOLOGISKE VIRKSOMME STOFFER

3.1. **Format og præsentation**

Modul 3's overordnede struktur er som følger:

— Indholdsfortegnelse
— Datakorpus
— *Virksomt stof*
Generelle oplysninger
— Nomenklatur
— Struktur
— Generelle egenskaber
Fremstilling
— Fremstiller(e)
— Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol
— Materialekontrol
— Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter
— Procesvalidering og/eller -vurdering
— Udvikling af fremstillingsprocessen

Karakterisering

— Forklaring af strukturen og andre kendetegn

— Urenheder

Kontrol af det virksomme stof

— Specifikation

— Analyseprocedurer

— Validering af analyseprocedurer

— Batchanalyser

— Begrundelse for specifikationen

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

— Resumé og konklusioner vedrørende stabiliteten

— Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelse

— Stabilitetsdata

— *Det færdige lægemiddel*

Beskrivelse af lægemidlet og lægemidlets sammensætning

Farmaceutisk udvikling

— Lægemidlets bestanddele

— Virksomt stof

— Hjælpestoffer

— Lægemiddel

— Udvikling af formuleringen

— Overskud

— Fysisk-kemiske og biologiske egenskaber

— Udvikling af fremstillingsprocessen

— Beholderens lukkemekanisme

— Mikrobiologiske egenskaber

— Kompatibilitet

Fremstilling

— Fremstiller(e)

— Batchformel

— Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol

— Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter

— Procesvalidering og/eller -vurdering

Kontrol af hjælpestoffer

— Specifikationer

— Analyseprocedurer

— Validering af analyseprocedurer

— Begrundelse for specifikationer

— Hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse

— Nye hjælpestoffer

Kontrol af det færdige lægemiddel

— Specifikation(er)

— Analyseprocedurer

— Validering af analyseprocedurer

— Batchanalyser

— Karakterisering af urenheder

— Begrundelse for specifikation(er)

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

— Resumé og konklusion vedrørende stabiliteten

— Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelse

— Stabilitetsdata

— *Appendikser*

— Faciliteter og udstyr (kun biologiske lægemidler)

— Sikkerhedsvurdering vedrørende fremmede agenser

— Hjælpestoffer

— *Yderligere oplysninger for EU*

— Procesvalideringsskema for lægemidlet

— Medicinsk udstyr

— Egnethedscertifikat(er)

— Lægemidler indeholdende eller fremstillet under anvendelse af stoffer af animalsk og/eller human oprindelse (TSE-procedure)

— Litteraturhenvisninger

3.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

1) De kemiske, farmaceutiske og biologiske data, der skal fremlægges, skal for det virksomme stof/de virksomme stoffer og for det færdige lægemiddel omfatte alle relevante oplysninger om: udviklingen, fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolforanstaltninger og -krav, stabiliteten samt en beskrivelse af det færdige lægemiddels sammensætning og form.

2) Der skal forelægges to primære sæt oplysninger om hhv. det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige lægemiddel.

3) Dette modul skal derudover give detaljerede oplysninger om de udgangs- og råmaterialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof/de virksomme stoffer, og om de hjælpestoffer, der indgår i formuleringen af det færdige lægemiddel.

4) Alle de procedurer og metoder, der anvendes ved fremstilling og kontrol af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, skal beskrives så detaljeret, at de kan gentages i kontrolforsøg, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning. Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal valideres. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Hvis der er tale om afprøvningsmetoder, der indgår i Den Europæiske Farmakopé, skal denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til monografien/monografierne og det generelle kapitel/de generelle kapitler.

5) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé er gældende for alle stoffer, præparater og lægemiddelformer, der er indeholdt i den. For øvrige stoffers vedkommende kan den enkelte medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages.

   Hvis et materiale i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé imidlertid er blevet fremstillet ved en metode, der kan efterlade urenheder, der ikke er omhandlet i farmakopéens monografi, skal disse urenheder og maksimumstolerancegrænserne angives, og en egnet afprøvningsmetode skal beskrives. Hvis en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé ikke er tilstrækkelig til at sikre kvaliteten af stoffet, kan de kompetente myndigheder anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om mere egnede specifikationer. De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal give disse myndigheder nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

   Når der er tale om analyseprocedurer, der indgår i Den Europæiske Farmakopé, erstattes denne beskrivelse i hvert relevant afsnit af en detaljeret henvisning til monografien/monografierne og det generelle kapitel/de generelle kapitler.

6) Hvis rå- eller udgangsmaterialer, virksomt stof/virksomme stoffer eller hjælpestof(fer) hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et

tredjelands farmakopé accepteres. I så fald skal ansøgeren indgive en kopi af monografien og en validering af de analyseprocedurer, der er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse.

7) Hvis det virksomme stof og/eller et rå- eller udgangsmateriale eller hjælpestof(fer) er omhandlet i en monografi i Den Europæiske Farmakopé, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat, som, når det udstedes af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, skal forelægges i det relevante afsnit i dette modul. Sådanne certifikater vedrørende overensstemmelse med monografien i Den Europæiske Farmakopé erstatter de relevante data i de tilsvarende afsnit, således som de er beskrevet i dette modul. Fremstilleren garanterer skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, siden Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet udstedte overensstemmelsescertifikatet.

8) Hvis der er tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at

i) den detaljerede beskrivelse af fremstillingsprocessen,

ii) kvalitetskontrollen under fremstillingen og

iii) procesvalideringen

af fremstilleren af det virksomme stof indgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en masterfil for det virksomme stof.

I så fald skal fremstilleren dog give ansøgeren alle de data, der er nødvendige for, at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at den pågældende vil sørge for ensartethed mellem batcherne og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom. Dokumenter og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder; disse dokumenter og oplysninger tilstilles også ansøgeren, hvis de vedrører den åbne del af masterfilen for det virksomme stof.

9) Særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr (materiale fra drøvtyggere): På hvert trin i fremstillingsprocessen skal ansøgeren dokumentere, at de anvendte materialer opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, som offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*. Dokumentationen for, at bestemmelserne i

vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

10) For fremmede agensers vedkommende skal der forelægges oplysninger med en vurdering af risikoen for potentiel kontaminering med fremmede agenser, både ikke-virale og virale, som fastsat i de relevante retningslinjer samt i den relevante generelle monografi og det generelle kapitel i Den Europæiske Farmakopé.

11) Særlige apparater og særligt udstyr, som måtte blive anvendt i de forskellige faser af fremstillingen af og kontrollen med lægemidlet, skal beskrives tilstrækkelig detaljeret.

12) Hvis et produkt i overensstemmelse med artikel 1, stk. 8, andet afsnit, eller artikel 1, stk. 9, andet afsnit, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745([10]) er omfattet af dette direktiv, skal dossieret til ansøgninger om markedsføringstilladelse, hvis de foreligger, indeholde resultaterne af vurderingen af udstyrsdelens overensstemmelse med de relevante generelle krav til sikkerhed og ydeevne i nævnte forordnings bilag I som indeholdt i fremstillerens EU-overensstemmelseserklæring eller det relevante certifikat udstedt af et bemyndiget organ, som giver fremstilleren lov til at anbringe CE-mærkningen på det medicinske udstyr.

Hvis dossieret ikke indeholder resultaterne af den i første afsnit omhandlede overensstemmelsesvurdering, og hvis det i forbindelse med overensstemmelsesvurderingen af udstyret, hvis anvendt alene, kræves, at der inddrages et bemyndiget organ i overensstemmelse med forordning (EU) 2017/745, kræver myndigheden, at ansøgeren skal fremlægge en udtalelse om udstyrsdelens overensstemmelse med de relevante generelle krav til sikkerhed og ydeevne i nævnte forordnings bilag I, som afgives af et bemyndiget organ, der er udpeget i overensstemmelse med forordningen for den pågældende type af udstyr.

3.2.1 *Virksomt stof/virksomme stoffer*

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer

[10] Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr, om ændring af direktiv 2001/83/EF, forordning (EF) nr. 178/2002 og forordning (EF) nr. 1223/2009 og om ophævelse af Rådets direktiv 90/385/EØF og 93/42/EØF (EUT L 117 af 5.5.2017, s. 1).

a) Der skal gives oplysning om det virksomme stofs nomenklatur, herunder anbefalet INN-navn, navn i Den Europæiske Farmakopé — hvis det er relevant — og kemisk(e) navn(e).

Strukturformlen, herunder relativ og absolut stereokemi, molekylformel og den relative molekylmasse skal oplyses. For bioteknologiske lægemidler skal den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylmasse oplyses, hvis det er relevant.

Der skal forelægges en liste over det virksomme stofs fysisk-kemiske og andre relevante egenskaber, herunder biologisk aktivitet, hvis der er tale om biologiske lægemidler.

b) I dette bilag forstås ved udgangsmateriale alt materiale, på basis af hvilket det virksomme stof fremstilles eller udvindes.

For så vidt angår biologiske lægemidler forstås ved udgangsmateriale ethvert stof af biologisk oprindelse som f.eks. mikroorganismer, organer og væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod eller plasma) fra mennesker eller dyr og bioteknologiske cellekonstruktioner (cellesubstrater, uanset om de er rekombinante eller ej, herunder primære celler).

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, hvis virksomme stof er et biologisk stof. Et biologisk stof er et stof, der fremstilles eller udvindes af en biologisk kilde, og for hvilket en kombination af en fysisk-kemisk-biologisk afprøvning og produktionsprocessen og kontrollen heraf er påkrævet ved karakteriseringen og bestemmelsen af dets kvalitet. Følgende betragtes således som biologiske lægemidler: immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker som defineret i henholdsvis artikel 1, nr. 4), og artikel 1, nr. 10); lægemidler, der falder ind under anvendelsesområdet for del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93; lægemidler til avanceret terapi som defineret i nærværende bilags del IV.

Alle andre stoffer, der anvendes ved fremstilling eller udvinding af det virksomme stof/de virksomme stoffer, men som dette virksomme stof ikke direkte afledes af, f.eks. reagenser, næringssubstrater, føtalt kalveserum, tilsætningsstoffer og buffere anvendt ved kromatografi osv., betegnes råvarer.

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

a) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen for det virksomme stof udgør samtidig en forpligtelse for ansøgeren for så vidt angår fremstillingen af det virksomme stof. j For på tilfredsstillende vis at beskrive

fremstillingsprocessen og proceskontrollen skal der forelægges oplysninger som fastsat i de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

b) Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer, skal angives, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

Råvarerne skal angives, og deres kvalitet og kontrollen med dem skal dokumenteres.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, der er involveret i fremstilling og afprøvning.

c) For biologiske lægemidler gælder nedenstående yderligere krav:

Udgangsmaterialets oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at det virksomme stof opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, som offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede efter det antal passager, der er anvendt ved produktionen og derudover.

Seedmaterialer, cellebanker, pools af serum eller plasma og andre biologiske materialer og så vidt muligt de materialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmede agenser.

Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

Vaccineproduktion skal så vidt muligt være baseret på et seed lot-system og på etablerede cellebanker. For bakterielle og virale vacciner skal det infektiøse agens dokumenteres på seed. For levende vacciner skal også stabiliteten af svækkelseskarakteristika dokumenteres på seed; hvis denne dokumentation ikke er tilstrækkelig, skal svækkelseskarakteristikaene også dokumenteres på produktionstrinnet.

Hvis der er tale om lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, skal oprindelsen samt kriterierne og procedurerne for indsamling, transport og opbevaring af udgangsmaterialet beskrives og dokumenteres i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilags del III.

Fremstillingsanlægget og -udstyret skal beskrives.

d) Der skal forelægges oplysninger om afprøvninger og acceptkriterier, der er gennemført i hver kritisk fase, samt oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser.

e) Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres i afsnittet vedrørende vurderingen af den virale sikkerhed.

f) Der skal forelægges en beskrivelse og drøftelse af væsentlige ændringer, der under udviklingen er foretaget i fremstillingsprocessen for det virksomme stof og/eller af det sted, hvor det fremstilles.

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur og andre kendetegn.

Der skal forelægges bekræftelse af det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur baseret på fysisk-kemiske og/eller immunkemiske og/eller biologiske metoder samt oplysninger om urenheder.

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til rutinemæssig kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer,

begrundelse for valget af disse specifikationer, analysemetoder og validering heraf.

Resultaterne af kontrol gennemført på enkelte batcher fremstillet under udviklingen skal forelægges.

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

Referencepræparater og -standarder skal angives og beskrives detaljeret. Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé.

3.2.1.6. Beholder til det virksomme stof og lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderen og dens lukkemekanisme(r) og specifikationerne herfor.

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

a) Der skal gives et resumé af de gennemførte undersøgelser, de anvendte protokoller og resultaterne af undersøgelserne.

b) Der skal i passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelser, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til generering af dataene, og oplysninger om valideringen af disse procedurer.

c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelse skal forelægges.

3.2.2 *Det færdige lægemiddel*

3.2.2.1 Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

Der skal forelægges en beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning. Oplysningerne skal indbefatte en beskrivelse af lægemiddelformen og sammensætningen, herunder alle det færdige lægemiddels bestanddele, mængden af dem pr. enhed, samt funktionen af:

— det virksomme stof/de virksomme stoffer

— bestanddel(ene) i hjælpestofferne, uanset deres art eller mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

— de bestanddele, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde (hårde kapsler, bløde kapsler, rektalkapsler, overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter osv.).

— Disse angivelser suppleres med alle relevante data om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt nærmere oplysninger om udstyr, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

Ved "almindeligt benyttede betegnelser" til angivelse af lægemidlernes bestanddele forstås, jf. dog de øvrige bestemmelser i artikel 8, stk. 3, litra c):

— for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé

— for andre stoffer det internationale INN-navn som anbefalet af WHO eller, hvis et INN-navn ikke findes, den nøjagtige videnskabelige benævnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

— for farvestoffer angivelse af den E-kode, de har i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse([11]), og/eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 94/36/EF af 30. juni 1994 om farvestoffer til brug i levnedsmidler([12]).

For den "kvantitative sammensætning" af det virksomme stof/de virksomme stoffer i de færdige lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af lægemiddelformen, at angive masse eller antal enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af hvert virksomt stof.

Virksomme stoffer i form af forbindelser eller derivater skal angives kvantitativt ved deres samlede masse og om nødvendigt eller relevant ved massen af molekylets virksomme del eller dele.

11 EFT L 11 af 14.1.1978, s. 18.
12 EFT L 237 af 10.9.1994, s. 13.

For lægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i en medlemsstat, skal den kvantitative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, der ikke kan defineres molekylemæssigt. Hvis WHO har fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i Den Europæiske Farmakopé.

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

I dette kapitel skal gives oplysninger om udviklingsundersøgelser, der er gennemført for at påvise, at doseringsformen, formuleringen, fremstillingsprocessen, beholderens lukkemekanisme, de mikrobiologiske egenskaber og brugervejledningen er egnet til den anvendelse, der er angivet i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse.

De undersøgelser, der beskrives i dette kapitel, adskiller sig fra rutinemæssige kontrolundersøgelser, der gennemføres i henhold til specifikationerne. Kritiske parametre for formulerings- og proceskendetegnene, der kan påvirke batchreproducerbarheden samt lægemidlets egenskaber og kvalitet, skal angives og beskrives. Eventuelle supplerende støttedata skal angives med henvisning til de relevante kapitler i modul 4 (rapporter om ikke-kliniske undersøgelser) og modul 5 (rapporter om kliniske undersøgelser) i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse.

a) Det virksomme stofs kompatibilitet med hjælpestoffer og det virksomme stofs vigtigste fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke det færdige lægemiddels egenskaber eller forskellige virksomme stoffers kompatibilitet med hinanden, hvis der er tale om kombinationsprodukter, skal dokumenteres.

b) Valget af hjælpestoffer, under hensyntagen til især deres respektive funktioner og koncentration, skal dokumenteres.

c) Der skal gives en beskrivelse af udviklingen af det færdige lægemiddel under hensyntagen til den foreslåede administrationsvej og anvendelse.

d) Eventuelle overskud i formuleringer skal begrundes.

e) Alle parametre, der er relevante for det færdige lægemiddels egenskaber, skal, for så vidt angår de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber, behandles og dokumenteres.

f) Valget og optimeringen af fremstillingsprocessen samt forskelle mellem den fremstillingsproces, der anvendes ved fremstillingen af afgørende kliniske batcher, og den proces, der anvendes ved fremstillingen af det foreslåede færdige lægemiddel, skal anføres.

g) Beholderens og lukkemekanismens egnethed til opbevaring, transport og anvendelse af det færdige lægemiddel skal dokumenteres. Der vil kunne skulle tages hensyn til mulig interaktion mellem lægemidlet og beholderen.

h) Doseringsformens mikrobiologiske egenskaber i forbindelse med ikke-sterile og sterile lægemidler skal være i overensstemmelse med og dokumenteres som fastsat i Den Europæiske Farmakopé.

i) Det færdige lægemiddels kompatibilitet med rekonstitutionsdiluenda eller doseringstilbehør skal dokumenteres med henblik på at give egnede og understøttende oplysninger til etiketteringen.

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

a) Den beskrivelse af fremstillingsmetoden, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således som minimum omfatte:

— angivelse af de forskellige faser i fremstillingen, herunder proceskontrol og dertil svarende acceptkriterier, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af lægemiddelformen eventuelt har kunnet fremkalde ændringer i bestanddelene

— ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre det færdige lægemiddels homogenitet

— angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet

— for sterile lægemidler detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet

— en detaljeret batchformel.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, der er involveret i fremstilling og afprøvning.

b) Der skal indgå oplysninger om de produktafprøvninger, der kan gennemføres på et mellemstadium af fremstillingsprocessen med henblik på at sikre produktionsprocessens ensartethed.

Disse afprøvninger er absolut nødvendige for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med formlen, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af det færdige lægemiddel, der ikke omfatter kvantitativ bestemmelse af alle de virksomme stoffer (eller af alle de hjælpestoffer, der er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

Det samme gør sig gældende, når kvalitetskontrollen af det færdige lægemiddel afhænger af de afprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i de tilfælde, hvor lægemidlet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

c) Der skal forelægges en beskrivelse af, dokumentation for og resultater af de valideringsundersøgelser vedrørende kritiske faser eller kritiske assay, der anvendes under fremstillingsprocessen.

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

a) Alle materialer, der kræves til fremstilling af hjælpestoffet/hjælpestofferne, skal angives, og det skal anføres, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF og/eller 94/36/EF. Derudover skal farvestoffer opfylde renhedskriterierne i direktiv 95/45/EF med senere ændringer.

b) Der skal forelægges detaljerede oplysninger om hvert hjælpestofs specifikationer og en begrundelse for anvendelsen af hjælpestoffet. Analyseprocedurerne skal beskrives og valideres behørigt.

c) Der skal udvises særlig opmærksomhed, når der er tale om hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren også for hjælpestofferne dokumentere, at lægemidlet er fremstillet i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, som offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi om transmissibel spongiform encephalopati i Den Europæiske Farmakopé, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

d) Nye hjælpestoffer

For hjælpestoffer, der anvendes i et lægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges fuldstændige oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både ikke-kliniske og kliniske; oplysningerne skal forelægges i samme format som for det virksomme stof, jf. ovenfor.

Der skal forelægges et dokument indeholdende de detaljerede kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger. Disse oplysninger skal forelægges i samme rækkefølge som i kapitlet vedrørende virksomme stoffer i modul 3.

Oplysningerne om nye hjælpestoffer kan forelægges som et selvstændigt dokument i det format, der er beskrevet ovenfor. Hvis ansøgeren ikke er den samme som fremstilleren af det nye hjælpestof, skal ovennævnte selvstændige dokument stilles til rådighed for ansøgeren, således at denne kan indgive det til den kompetente myndighed.

Der skal i ansøgningens modul 4 forelægges yderligere oplysninger om toksicitetsundersøgelser af det nye hjælpestof.

Oplysninger om kliniske undersøgelser skal gives i modul 5.

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af lægemidlet alle enheder af en lægemiddelform, som hidrører fra samme oprindelige mængde materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller — i tilfælde af en fortløbende produktionsproces — samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke overstige ± 5 % på fremstillingstidspunktet.

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om specifikationerne (frigivelse og holdbarhed), begrundelse for valget af dem, analysemetoder og validering af disse.

3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

Det skal angives og detaljeret beskrives, hvilke referencepræparater og -standarder der har været anvendt ved afprøvning af det færdige lægemiddel, hvis disse oplysninger ikke allerede indgår i afsnittet om det virksomme stof.

3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderens lukkemekanisme(r), herunder af alle materialer til den indre emballage og specifikationerne herfor. Specifikationerne skal indbefatte en beskrivelse og nærmere angivelse. Om nødvendigt skal der indgå metoder, der ikke er beskrevet i farmakopéen (med validering).

Ikke-funktionel ydre emballage skal kun beskrives kort. Hvis der er tale om funktionel ydre emballage, skal der gives yderligere oplysninger.

3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet

a) Der skal gives et resumé af de gennemførte undersøgelser, de anvendte protokoller og resultaterne af undersøgelserne.

b) Der skal i et passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelserne, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til at generere dataene, og en validering af disse procedurer; hvis der er tale om vacciner, skal der om fornødent forelægges oplysninger om den kumulative stabilitet.

c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelse skal forelægges.

4. MODUL 4: IKKE-KLINISKE RAPPORTER

4.1. **Format og præsentation**

Modul 4's overordnede struktur er som følger:

— Indholdsfortegnelse

— Undersøgelsesrapporter

— *Farmakologi*

— Primær farmakodynamik

— Sekundær farmakodynamik

— Sikkerhedsfarmakologi

— Farmakodynamiske interaktioner

— *Farmakokinetik*

— Analysemetoder og valideringsrapporter

— Absorption

— Fordeling

— Metabolisme

— Udskillelse

— Farmakokinetiske interaktioner (ikke-kliniske)

— Andre farmakokinetiske undersøgelser

— *Toksikologi*

— Toksicitet ved enkeltindgift

— Toksicitet ved gentagen indgift

— Genotoksicitet

— In vitro

— In vivo (inkl. toksikokinetiske vurderinger til støtte herfor)

— Karcinogenicitet

— Længerevarende undersøgelser

— Undersøgelser af kort eller lidt længere varighed

— Andre undersøgelser

— Reproduktions- og udviklingstoksicitet

— Fertilitet og tidlig fosterudvikling

— Embryoføtal udvikling

— Prænatal og postnatal udvikling

— Undersøgelser, hvor afkommet (unge dyr) modtager doser og/eller evalueres yderligere

— Lokal tolerance

— *Andre toksicitetsundersøgelser*

— Antigenicitet

— Immunotoksicitet

— Mekanistiske undersøgelser

— Afhængighed

— Metabolitter

— Urenheder

— Andet

— Litteraturhenvisninger

4.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

1) De farmakologiske og toksikologiske undersøgelser skal vise:

a) lægemidlets potentielle toksicitet og dets eventuelle farlige eller utilsigtede toksiske virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de patologiske forhold, der gør sig gældende

b) lægemidlets farmakologiske egenskaber i både kvalitativ og kvantitativ tilknytning til forskriftsmæssig brug hos mennesker. Alle resultater skal være pålidelige og almengyldige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.

Desuden er det nødvendigt, at klinikerne får oplysning om lægemidlets terapeutiske og toksikologiske potentiale.

2) For biologiske lægemidler såsom immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker kan kravene i dette modul tilpasses for de enkelte produkter; ansøgeren skal derfor begrunde det afprøvningsprogram, der gennemføres.

Ved udarbejdelsen af afprøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

Alle prøver, som kræver gentagen indgift af produktet, skal udformes, så der tages hensyn til eventuel induktion af eller interferens forårsaget af antistoffer.

Undersøgelse af forplantningsfunktionen, af embryoføtal og perinatal toksicitet, af mutagene egenskaber og af karcinogene egenskaber skal overvejes. Når mistanken er rettet mod andre bestanddele end det virksomme stof/de virksomme stoffer, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.

3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang på lægemiddelområdet, skal undersøges toksikologisk og farmakokinetisk.

4) Når der er mulighed for, at et lægemiddel vil undergå en væsentlig forringelse under opbevaring, skal der tages hensyn til nedbrydningsprodukternes toksikologi.

4.2.1. *Farmakologi*

Den farmakologiske undersøgelse skal udføres efter to indbyrdes uafhængige principper.

— For det første skal virkningerne i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse undersøges og beskrives i tilstrækkeligt omfang. Om muligt skal der anvendes anerkendte og validerede assays, både in vivo og in vitro. Nye eksperimentelle teknikker skal beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres. Resultaterne skal udtrykkes i kvantitativ form under anvendelse af f.eks. dosiseffektkurver, tidseffektkurver osv. Om muligt skal der foretages sammenligninger med data vedrørende et eller flere stoffer med en lignende terapeutisk virkning.

— For det andet skal ansøgeren undersøge de potentielle uønskede farmakodynamiske virkninger af stoffet på fysiologiske funktioner. Disse undersøgelser skal gennemføres med doser af den påtænkte terapeutiske størrelse og derover. Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres, og investigator skal dokumentere deres validitet. Hvis gentagen indgift mistænkes for at påvirke svarene, skal dette undersøges.

Med hensyn til den farmakodynamiske lægemiddelinteraktion kan der gennemføres forsøg med kombinationer af virksomme stoffer, enten ud fra farmakologiske præmisser eller ud fra indikationer for terapeutisk virkning. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse påvise de interaktioner, som kan gøre kombinationen anbefalelsesværdig til terapeutisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for kombinationen søges gennem terapeutiske forsøg, skal det undersøges, om

stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og omfanget af eventuelle bivirkninger skal under alle omstændigheder undersøges.

4.2.2. *Farmakokinetik*

Ved farmakokinetik forstås undersøgelse af det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i organismen; farmakokinetik omfatter undersøgelse af disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme (biotransformation) og udskillelse.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan udføres hovedsageligt ved fysiske, kemiske eller eventuelt biologiske metoder og ved undersøgelse af selve stoffets faktiske farmakodynamiske virkning.

Oplysninger om fordeling og udskillelse skal forelægges i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for at fastlægge doseringen til mennesker, samt for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og stoffer, hvis anvendelse hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (f.eks. en lang række diagnostiske midler).

Der kan også gennemføres in vitro-undersøgelser, som har den fordel, at der anvendes humant materiale til sammenligning med animalsk materiale (f.eks. proteinbinding, metabolisme og interaktion mellem forskellige stoffer).

Det er nødvendigt at foretage en farmakokinetisk undersøgelse af alle farmakologisk virksomme stoffer. I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte stoffer, som er blevet undersøgt efter bestemmelserne i dette direktiv, kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske undersøgelser og terapeutiske forsøg gør dette berettiget.

Det farmakokinetiske program skal udformes sådan, at der kan foretages sammenligninger og ekstrapolering mellem dyr og mennesker.

4.2.3. *Toksikologi*

a) Toksicitet ved enkeltindgift

Ved en prøve for toksicitet ved enkeltindgift forstås en kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af de toksiske virkninger, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det virksomme stof/de virksomme stoffer, der er indeholdt i lægemidlet, i det forhold og i den fysisk-kemiske form, hvori stofferne forekommer i selve lægemidlet.

Prøven for toksicitet ved enkeltindgift skal gennemføres i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet.

b) Toksicitet ved gentagen indgift

Testning for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise eventuelle fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det undersøgte virksomme stof eller den undersøgte kombination af virksomme stoffer og at bestemme, hvordan disse forandringer er knyttet til doseringen.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed (2-4 uger), den anden af længere varighed. Varigheden af den længerevarende undersøgelse afhænger af betingelserne for den kliniske brug. Formålet er at beskrive eventuelle bivirkninger, som opmærksomheden skal være rettet mod i kliniske undersøgelser. Varigheden fastsættes i de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet.

c) Genotoksicitet

Formålet med undersøgelsen af det mutagene og klastogene potentiale er at finde frem til de forandringer, som et stof kan forårsage i individers eller cellers genetiske materiale. Mutagene stoffer kan udgøre en fare for sundheden, da eksponering for et mutagen indebærer risiko for kønscellemutation med mulighed for arvelige sygdomme og risiko for somatiske mutationer, herunder mutationer, der medfører kræft. Disse undersøgelser er obligatoriske for alle nye stoffer.

d) Karcinogenicitet

Forsøg, der kan afsløre kræftfremkaldende virkninger, er normalt nødvendige:

1. De pågældende undersøgelser skal gennemføres for alle lægemidler, der forventes anvendt klinisk på patienter igennem længere tid, enten kontinuerligt eller gentagne gange med afbrydelser.

2. Disse undersøgelser anbefales for visse lægemidler, hvis der er mistanke om, at de kan være karcinogene, enten på grundlag af lægemidler af samme klasse eller lignende struktur eller på grundlag af resultater af undersøgelser for toksicitet ved gentagen indgift.

3. Det er ikke nødvendigt at gennemføre undersøgelser med entydigt genotoksiske forbindelser, da de betragtes som karcinogene på tværs af artsgrænserne og dermed indebærer en fare for mennesker. Hvis et sådant

lægemiddel er beregnet til at blive indgivet til mennesker gennem længere tid, kan det være nødvendigt at gennemføre en længerevarende undersøgelse for at påvise tidlige tumorfremkaldende virkninger.

e) Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der skal ved egnede afprøvninger foretages en undersøgelse af mulig forringelse af forplantningsevnen hos begge køn samt skadelige virkninger på afkommet.

Disse afprøvninger skal omfatte undersøgelser af virkningen på forplantningsevnen hos begge køn, undersøgelser af den toksiske og teratogene virkning i alle udviklingsfaser fra undfangelse til kønsmodenhed samt latente virkninger, når det undersøgte lægemiddel er blevet indgivet under drægtighed.

Hvis disse forsøg ikke er blevet gennemført, skal det begrundes.

Afhængigt af lægemidlets påtænkte anvendelse kan der være grund til at gennemføre yderligere udviklingsmæssige undersøgelser, når lægemidlet indgives i afkommet.

Embryoføtale toksicitetsundersøgelser skal normalt gennemføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene skal være et andet dyr end en gnaver. Peri- og postnatale undersøgelser skal gennemføres på mindst én dyreart. Når metabolismen af et lægemiddel i en bestemt art vides at ligne metabolismen i mennesket, er det ønskeligt, at denne art medtages i forsøget. Det er også ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i undersøgelserne for toksicitet ved gentagen indgift.

Tilrettelæggelsen af undersøgelserne fastlægges under hensyntagen til det videnskabelige stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

f) Lokal tolerance

Formålet med undersøgelser af den lokale tolerance er at fastslå, om lægemidler (både virksomme stoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i kroppen, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgift ved klinisk brug. Afprøvningsstrategien skal være af en sådan art, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af lægemidlet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

Afprøvning af den lokale tolerance skal foretages med det præparat, der er under udvikling til human brug, og mediet og/eller hjælpestofferne skal også anvendes til behandling af kontrolgruppen/kontrolgrupperne. Om nødvendigt skal der indgå positive kontroller/referencestoffer.

Udformningen af lokal tolerance-test (valg af arter, varighed, administrationshyppighed og -vej, doser) afhænger af, hvilket problem der skal undersøges, og hvilke betingelser for indgift ved klinisk brug der er tale om. Der skal, hvis det er relevant, gennemføres undersøgelser af lokale læsioners reversibilitet.

Undersøgelser udført på dyr kan erstattes af validerede in vitro-forsøg, forudsat at forsøgsresultaterne er af sammenlignelig kvalitet og anvendelighed med henblik på sikkerhedsvurderingen.

Hvis der er tale om kemiske stoffer, der anvendes på huden (f.eks. dermalt, rektalt, vaginalt), skal det overfølsomhedsfremkaldende potentiale vurderes ved hjælp af mindst én af de afprøvningsmetoder, der er til rådighed p.t. (marsvineassay eller lymfeknudeassay).

5. MODUL 5: RAPPORTER OM KLINISKE UNDERSØGELSER

5.1. Format og præsentation

Modul 5's overordnede struktur er som følger:

— Indholdsfortegnelse for rapporterne om kliniske undersøgelser

— Fortegnelse over samtlige kliniske undersøgelser i tabelform

— Rapporter om kliniske undersøgelser

— *Rapporter om biofarmaceutiske undersøgelser*

— Rapporter om undersøgelser af biotilgængelighed

— Rapporter om sammenlignende undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens

— Rapport om in vitro-/in vivo-korrelationsundersøgelser

— Rapporter om bioanalytiske og analytiske metoder

— *Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*

— Rapporter om undersøgelser af plasmaproteinbinding

— Rapporter om undersøgelser af hepatisk metabolisme og interaktion

— Rapporter om undersøgelser under anvendelse af andet humant biomateriale

— *Rapporter om farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos patienter

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med indre faktorer

— Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med ydre faktorer

— Rapporter om undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik

— *Rapporter om farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

— Rapporter om undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos raske forsøgspersoner

— Rapporter om undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos patienter

— *Rapporter om undersøgelser af virkning og sikkerhed*

— Rapporter om kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

— Rapporter om ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser

— Rapporter om analyser af data fra mere end én undersøgelse, herunder eventuelle formelle integrerede analyser, metaanalyser og bridging-analyser

— Andre undersøgelsesrapporter

— *Rapporter om erfaringer efter markedsføring*

— Litteraturhenvisninger

5.2. **Indhold: grundlæggende principper og krav**

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

a) De kliniske oplysninger, der skal fremlægges i henhold til artikel 8, stk. 3, litra i), og artikel 10, stk. 1, skal udgøre det fornødne grundlag for en tilstrækkelig begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet opfylder kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske forsøg, positive såvel som negative, meddeles.

b) Forud for kliniske forsøg skal der altid gennemføres fyldestgørende farmakologiske og toksikologiske forsøg på dyr i overensstemmelse med bestemmelserne i modul 4 i dette bilag. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske undersøgelser, og ansøgeren skal derfor sørge for, at investigator som minimum råder over investigatorbrochuren indeholdende samtlige relevante oplysninger, der var

kendt før igangsættelsen af et klinisk forsøg, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data om dyr og resultaterne af tidligere kliniske forsøg, med fyldestgørende data til begrundelse af det påtænkte forsøgs art, omfang og varighed; de fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges på anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.

c) Indehavere af markedsføringstilladelser skal sørge for, at vigtige dokumenter om kliniske forsøg (herunder Case Report Forms), bortset fra patientjournaler, opbevares af ejerne af de pågældende data:

— i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse

— eller i mindst 2 år efter udstedelsen af den sidste markedsføringstilladelse i EU, hvis der ikke er andre ansøgninger om markedsføringstilladelse under behandling eller forberedelse i EU

— eller mindst 2 år efter den formelle afbrydelse af den kliniske udvikling af det lægemiddel, der undersøges.

Patientjournaler opbevares i overensstemmelse med den gældende lovgivning og i den maksimumsperiode, der tillades af hospitalet, institutionen eller den private praksis.

Dokumenterne kan imidlertid opbevares i en længere periode, hvis det kræves i lovgivningen, eller efter aftale med sponsoren. Det er sponsorens ansvar at underrette hospitalet, institutionen eller praksissen om, hvornår disse dokumenter ikke længere behøver at blive opbevaret.

Sponsoren eller andre ejere af dataene skal opbevare al anden dokumentation vedrørende forsøget, så længe lægemidlet er tilladt. Denne dokumentation indbefatter: forsøgsprotokollen, herunder begrundelsen for forsøgets gennemførelse, målsætninger, statistisk udformning og metodologi, inklusive de vilkår, hvorunder forsøget er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det undersøgte lægemiddel og det anvendte referencelægemiddel og/eller placebo, standardprocedurer, alle skriftlige bemærkninger til protokollen og procedurerne, investigatorbrochuren, Case Report Forms for de enkelte forsøgspersoner, slutrapport og eventuelle certifikater for tilsyn (audit). Sponsoren eller efterfølgende ejere skal opbevare slutrapporten i fem år, efter at lægemidlet ikke længere er tilladt.

Ud over de forsøg, der er gennemført inden for EU, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden sørge for arkivering af dokumentation i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF og de detaljerede gennemførelsesretningslinjer.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de relevante myndigheder anmoder herom.

d) Oplysningerne om hvert klinisk forsøg skal være så detaljerede, at der kan foretages en objektiv bedømmelse:

— forsøgsprotokollen, herunder begrundelsen for forsøgets gennemførelse, målsætninger, statistisk udformning og metodologi, inklusive de vilkår, hvorunder forsøget er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det undersøgte lægemiddel

— eventuelle certifikater for tilsyn (audit)

— fortegnelse over investigatorerne; hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, uddannelse og klinisk ansvarsområde samt anføre, hvor forsøget blev udført, og samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder Case Report Forms for de enkelte forsøgspersoner

— slutrapport underskrevet af investigator og for multicenterforsøg af alle investigatorer eller den koordinerende (hoved)investigator.

e) De oplysninger vedrørende kliniske forsøg, der er anført ovenfor, fremsendes til de kompetente myndigheder. Ansøgeren kan imidlertid efter aftale med de kompetente myndigheder udelade en del af disse oplysninger. Efter anmodning skal den komplette dokumentation dog kunne fremlægges straks.

Investigator skal i sine konklusioner vedrørende forsøgsmaterialet udtale sig om lægemidlets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerance, dets virkning og alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af behandlingen samt eventuelt særlige forsigtighedsforanstaltninger ved anvendelsen samt kliniske symptomer på overdosering. I forbindelse med rapportering af resultaterne fra multicenterforsøg skal hovedinvestigator i sine konklusioner fremsætte en udtalelse om det undersøgte lægemiddels sikkerhed og virkning på alle centrenes vegne.

f) De kliniske observationer skal sammenfattes for hvert enkelt forsøg med angivelse af:

1) antal behandlede forsøgspersoner fordelt efter køn

2) udvælgelse og aldersfordeling i de undersøgte patientgrupper og sammenlignende forsøg

3) antal patienter, der er udgået før forsøgenes afslutning, samt årsagerne hertil

4) hvorvidt kontrolgruppen i kontrollerede forsøg på ovennævnte vilkår

— ikke har modtaget behandling

— har fået placebo

— har fået et andet lægemiddel med kendt virkning

— har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler

5) hyppigheden af konstaterede bivirkninger

6) nærmere angivelse af, hvilke patienter der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, gravide eller menstruerende kvinder eller patienter, hvis fysiologiske eller patologiske tilstand i særlig grad må tages i betragtning

7) parametre eller vurderingskriterier vedrørende virkningen og resultaterne udtrykt ved hjælp af disse parametre

8) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og de variable faktorer nødvendiggør en sådan.

g) Desuden skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende:

1) eventuelle tegn på tilvænning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænning

2) enhver interaktion, der er konstateret i forbindelse med samtidig indgift af andre lægemidler

3) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra forsøgene

4) dødsfald, som er indtruffet under forsøget eller inden for follow-up-perioden.

h) Oplysninger om en ny kombination af virksomme stoffer skal være af samme art som dem, der kræves for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere kombinationens sikkerhed og virkning.

i) Hvis data helt eller delvist udelades, skal dette begrundes. Hvis der optræder uventede resultater under forsøgene, skal yderligere prækliniske toksikologiske og farmakologiske forsøg udføres og gennemgås.

j) Hvis lægemidlet er bestemt til langtidsanvendelse, skal der gives oplysninger om eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen indgift samt om selve fastsættelsen af langtidsdoseringen.

5.2.1. *Rapporter om biofarmaceutiske undersøgelser*

Der skal forelægges rapporter om biotilgængelighedsundersøgelser, sammenlignende biotilgængelighed, bioækvivalens, in vitro- og in vivo-korrelation samt bioanalyse- og analysemetoder.

Derudover skal der om fornødent foretages en vurdering af biotilgængeligheden for at bestemme bioækvivalensen for lægemidler som omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a).

5.2.2. *Rapporter om undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*

I dette bilag forstås ved humant biomateriale proteiner, celler, væv og beslægtet materiale fra humane kilder, der anvendes in vitro eller ex vivo til bedømmelse af lægemiddelstoffers farmakokinetiske egenskaber.

Der skal i den forbindelse forelægges rapporter om undersøgelse af plasmaproteinbinding, hepatisk metabolisme og interaktion for det virksomme stof samt undersøgelser, hvor der er anvendt andet humant biomateriale.

5.2.3. *Rapporter om farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

a) Følgende farmakokinetiske egenskaber skal beskrives:

— absorption (hastighed og omfang)

— fordeling

— metabolisme

— udskillelse.

Klinisk signifikante forhold, herunder de kinetiske datas betydning for doseringen, skal beskrives, især for patienter i risikogrupper, og forskelle mellem mennesket og de dyrearter, der er anvendt i de præklinisk undersøgelser, skal beskrives.

Ud over farmakokinetiske undersøgelser af standardtypen, hvor der anvendes flere stikprøver, kan der også med populationsrelaterede farmakokinetiske analyser baseret på få stikprøver under kliniske undersøgelser behandles spørgsmål vedrørende indre og ydre faktorers bidrag til variabiliteten i forholdet mellem dosis og farmakokinetisk reaktion. Der skal forelægges rapporter om undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner og hos patienter, rapporter om farmakokinetiske undersøgelser til vurdering af virkningen af interne og eksterne faktorer og rapporter om undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysninger om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Farmakokinetiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.4. *Rapporter om farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

a) Den farmakodynamiske virkning i relation til virkningen skal påvises, herunder:

— dosis-respons-sammenhængen og dennes tidsforløb

— begrundelse for dosering og indgiftsforhold

— om muligt virkningsmekanismen.

Farmakodynamiske virkninger, der ikke er relateret til effekten, skal beskrives.

Påvisning af farmakodynamiske virkninger hos mennesker berettiger ikke i sig selv at drage konklusioner vedrørende en potentiel terapeutisk virkning.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysninger om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Farmakodynamiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

5.2.5. *Rapporter om undersøgelser af virkning og sikkerhed*

5.2.5.1. Rapporter om kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

Normalt skal kliniske forsøg så vidt muligt udføres som "kontrollerede kliniske forsøg", så vidt muligt randomiserede, og alt efter det enkelte tilfælde over for placebo og over for et lægemiddel af dokumenteret terapeutisk værdi; enhver anden metode skal begrundes. Behandlingen af kontrolgruppen kan variere og vil også afhænge af etiske hensyn og det terapeutiske område; det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne virkningen af et nyt lægemiddel med virkningen af et lægemiddel, der allerede anvendes, og hvis terapeutiske værdi er dokumenteret, end med virkningen af placebo.

1) Så vidt muligt, og særlig ved forsøg, hvor virkningen af lægemidlet ikke kan måles objektivt, skal der dog træffes foranstaltninger til at undgå bias, herunder randomiseringsmetoder og blindteknik.

2) Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der skal anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (herunder beregninger af forsøgets statistiske værdi), hvilket signifikansniveau der skal anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. De foranstaltninger, der træffes for at undgå bias, særlig randomiseringsmetoder, skal dokumenteres. Inddragelse af et stort antal forsøgspersoner i et forsøg må ikke betragtes som en tilstrækkelig erstatning for et velkontrolleret forsøg.

Sikkerhedsdataene skal gennemgås under hensyntagen til de retningslinjer, Kommissionen har offentliggjort, idet der skal tages særlig hensyn til faktorer, der medfører ændringer i dosis eller behov for samtidig medicinering, alvorlige bivirkninger, faktorer, der resulterer i tilbagetrækning, og dødsfald. Patienter eller patientgrupper med forøget risiko skal identificeres, og der skal tages særlig hensyn til potentielt sårbare patienter, hvis antal kan være begrænset, f.eks. børn, gravide, svagelige ældre, personer med udprægede abnormaliteter med hensyn til metabolisme eller udskillelse osv. Sikkerhedsvurderingens betydning for den mulige anvendelse af lægemidlet skal beskrives.

5.2.5.2. Rapporter om ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser, rapporter om analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser

Disse rapporter skal forelægges.

5.2.6. *Rapporter om erfaringer efter markedsføring*

Hvis lægemidlet allerede er godkendt i tredjelande, skal der gives oplysninger om konstaterede bivirkninger ved det pågældende lægemiddel og lægemidler indeholdende samme virksomme stof(fer), om muligt i relation til anvendelseshyppigheden.

5.2.7. *Forsøgsjournaler og patientlister*

Når Case Report Forms og patientlister indgives i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet, skal de foreligge i samme rækkefølge som rapporterne om de kliniske undersøgelser og være indekseret efter undersøgelse.

DEL II

SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE OG KRAV I FORBINDELSE HERMED

Nogle lægemidler har karakteristika, der er af en sådan art, at det er nødvendigt at tilpasse de krav, der stilles til dossieret til ansøgninger om markedsføringstilladelse, jf. dette bilags del I. Ansøgere skal fremlægge dossieret i hensigtsmæssig, tilpasset form for at tage hensyn til de sådanne særlige forhold.

1. ALMINDELIG ANERKENDT ANVENDELSE PÅ DET MEDICINSKE OMRÅDE

Hvad angår lægemidler, hvor det virksomme stof/de virksomme stoffer finder "almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område", jf. artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), og er effektivt/effektive og tilstrækkelig sikkert/sikre, gælder nedenstående særlige regler.

Ansøgeren skal fremlægge modul 1, 2 og 3 som beskrevet i dette bilags del I.

Med hensyn til modul 4 og 5 skal en udførlig videnskabelig bibliografi omfatte ikke-kliniske og kliniske kendetegn.

Der gælder følgende særlige regler vedrørende påvisning af almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område:

a) De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå "almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område" for et lægemiddels bestanddele, er:

   — den periode, hvori et stof er blevet anvendt

   — kvantitative aspekter ved brugen af stoffet

   — graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og

   — kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

   Det kan derfor være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers "almindelig anerkendte anvendelse". Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå "almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område" af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som lægemiddel i EU.

b) Den dokumentation, som ansøgeren forelægger, skal dække alle aspekter af vurderingen af sikkerhed og/eller virkning og skal omfatte eller referere til en gennemgang af den relevante litteratur, hvor der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende gjorte erfaringer i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, positiv såvel som negativ, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om "almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område" er det særlig nødvendigt at påpege, at "bibliografiske referencer" til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføring, epidemiologiske undersøgelser osv.), og ikke blot data

vedrørende forsøg og afprøvninger, kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.

c) Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerheds- og/eller virkningsniveau, selv om nogle undersøgelser mangler.

d) De ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskelligt fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, hvorvidt det lægemiddel, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.

e) Erfaringer efter markedsføring med andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette aspekt.

2. LÆGEMIDLER, DER I DET VÆSENTLIGE SVARER TIL ALLEREDE GODKENDTE LÆGEMIDLER

a) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. i) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel), skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, forudsat at ansøgeren har fået tilladelse fra indehaveren af den oprindelige markedsføringstilladelse til at krydshenvise til indholdet af dennes modul 4 og 5.

b) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, dvs. generika), skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, samt data, der viser biotilgængelighed og bioækvivalens med det originale lægemiddel, forudsat at sidstnævnte ikke er et biologisk lægemiddel (jf. del II, punkt 4: Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler).

Hvad angår disse lægemidler skal der i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer især lægges vægt på følgende:

— Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.

— Et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og, hvis det er relevant, de nedbrydningsprodukter, der opstår under opbevaring), og som foreslås anvendt i det lægemiddel, der skal markedsføres, samt en vurdering af disse urenheder.

— En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i overensstemmelse med retningslinjerne for biotilgængeligheds- og bioækvivalensundersøgelser.

— En ajourføring af den relevante litteratur, der er offentliggjort om stoffet og den nuværende anvendelse. Artikler i "peer review"-tidsskrifter kan eventuelt kommenteres med henblik herpå.

— Enhver påstand i produktresuméet, som ikke kendes fra eller kan udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, behandles i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.

— Ansøgeren skal som relevant forelægge yderligere data som dokumentation for sikkerheds- og virkningsækvivalensen hvad angår diverse salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof, hvis ansøgeren påstår, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel.

3. SUPPLERENDE DATA, DER KRÆVES I SÆRLIGE SITUATIONER

Når det virksomme stof i et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, indeholder samme terapeutiske andel som det oprindeligt godkendte lægemiddel, men i forbindelse med et andet salt/esterkompleks/derivat, skal det godtgøres, at der ikke er sket nogen ændring i andelens farmakokinetik, farmakodynamik og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds-/virkningsprofilen. Er dette ikke tilfældet, anses denne forbindelse for at være et nyt virksomt stof.

Er et lægemiddel bestemt til et andet terapeutisk formål, præsenteres det i en anden lægemiddelform, eller skal det indgives på en anden måde, i andre doser eller med en anden dosering, skal der dog fremlægges resultater af relevante toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske forsøg.

4. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER, DER SVARER TIL ALLEREDE GODKENDTE LÆGEMIDLER

Det kan forekomme, at bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), ikke er tilstrækkelige i forbindelse med biologiske lægemidler. Hvis de oplysninger, der kræves for lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler (generika), ikke gør det muligt at påvise, at to biologiske

lægemidler svarer til hinanden, skal der fremlægges yderligere data, navnlig den toksikologiske og kliniske profil.

Når et biologisk lægemiddel som defineret i dette bilags del I, punkt 3.2, for hvilket der henvises til et originalt lægemiddel, som der er tildelt markedsføringstilladelse for i EU, fremlægges af en uafhængig ansøger med henblik på en markedsføringstilladelse efter udløbet af databeskyttelsesperioden, skal følgende fremgangsmåde anvendes.

— De oplysninger, der skal gives, må ikke begrænses til modul 1, 2 og 3 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data), men skal suppleres med data om bioækvivalens og biotilgængelighed. Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre ikke-kliniske og egnede kliniske data) der skal fremlægges.

— Da der findes mange forskellige biologiske lægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt lægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i modul 4 og 5.

Det fremgår af retningslinjerne som offentliggjort af agenturet, hvilke generelle principper der skal anvendes, under hensyntagen til det pågældende biologiske lægemiddels kendetegn. Såfremt det oprindeligt godkendte lægemiddel har mere end én indikation, skal virkningen af og sikkerheden ved det lægemiddel, der påstås at svare til det oprindeligt godkendte lægemiddel, godtgøres eller om nødvendigt påvises særskilt for hver af de påståede indikationer.

5. FASTE KOMBINATIONER AF LÆGEMIDLER

Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra b), skal vedrøre nye lægemidler fremstillet af mindst to virksomme stoffer, som ikke tidligere er blevet godkendt som en fast kombination af lægemidler.

I forbindelse med disse ansøgninger skal der fremlægges et fuldstændigt dossier (modul 1-5) for den faste kombination af lægemidler. Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsvurderingen vedrørende fremmede agenser.

6. DOKUMENTATION FOR ANSØGNINGER UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Når ansøgeren i henhold til artikel 22 kan påvise, at vedkommende ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, fordi:

— de for det pågældende lægemiddel angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændig dokumentation, eller

— videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

— det ville stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger,

kan markedsføringstilladelsen gøres betinget af opfyldelse af visse særlige betingelser.

Disse forbehold kan omfatte følgende:

— Ansøgeren skal gennemføre et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici.

— Det pågældende lægemiddel må kun udleveres på recept og må i visse tilfælde kun indgives under strengt lægeligt tilsyn, evt. på et hospital, og hvis der er tale om et radioaktivt middel, må det kun indgives af en dertil bemyndiget person.

— Indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

7. KOMBINEREDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Ved kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse forstås ansøgninger om markedsføringstilladelser, hvor modul 4 og/eller 5 består af en kombination af rapporter om begrænsede ikke-kliniske og/eller kliniske undersøgelser, udført af ansøgeren, samt af bibliografiske referencer. Alle andre moduler er i overensstemmelse med den struktur, der er beskrevet i dette bilags del I. Den kompetente myndighed afgør ved en konkret bedømmelse, om det format, der foreslås af ansøgeren, kan accepteres.

DEL III

SÆRLIGE LÆGEMIDLER

I denne del fastsættes de særlige krav alt efter arten af bestemte lægemidler.

1. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

1.1. **Lægemidler fremstillet på basis af plasma**

For lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3, kan de krav til ansøgningen, der er nævnt i "Oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer", for så vidt angår udgangsmaterialer fremstillet på basis af blod/plasma erstattes af en Plasma Master File, der er certificeret i overensstemmelse med denne del.

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

— Ved en Plasma Master File forstås en selvstændig dokumentation, som er adskilt fra dossieret til markedsføringstilladelsen, og som indeholder alle relevante detaljerede oplysninger om de særlige kendetegn ved det komplette plasma fra mennesker, der anvendes som udgangsmateriale og/eller råvare til fremstilling af sub-/mellemfraktioner, bestanddele af hjælpestoffer og virksomme stoffer, som udgør en del af lægemidlerne eller det medicinske udstyr som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/70/EF af 16. november 2000 om ændring af direktiv 93/42/EF for så vidt angår medicinsk udstyr, som indeholder stabile produkter af humant blod eller plasma([13]).

— Ethvert center eller institut, hvor fraktioneringen/forarbejdningen af plasma fra mennesker finder sted, skal udarbejde og ajourføre det sæt detaljerede relevante oplysninger, der er omhandlet i Plasma Master File'en.

— Plasma Master File'en indgives til agenturet eller den kompetente myndighed af den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Er den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller indehaveren af markedsføringstilladelsen en anden end indehaveren af Plasma Master File'en, skal Plasma Master File'en stilles til rådighed for ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, således at denne kan fremlægge den for den kompetente myndighed. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har under alle omstændigheder ansvaret for lægemidlet.

— Den kompetente myndighed, der behandler ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal afvente, at agenturet udsteder certifikatet, før den træffer afgørelse om ansøgningen.

[13] EFT L 313 af 13.12.2000, s. 22.

— Ethvert dossier i forbindelse med en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der indeholder bestanddele fremstillet på basis af plasma fra mennesker, skal henvise til den Plasma Master File, der vedrører det plasma, der er anvendt som udgangsmateriale/råvare.

b) Indhold

I overensstemmelse med artikel 109, ændret ved direktiv 2002/98/EF, der vedrører kravene til donorer og kontrol med donationer, skal Plasma Master File'en indeholde oplysninger om det plasma, der anvendes som udgangsmateriale/råvare, herunder især:

1) Plasmaets oprindelse

i) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor indsamlingen af blod/plasma finder sted, herunder inspektion og godkendelse, og epidemiologiske data om infektioner, der kan overføres med blod.

ii) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor donationer og plasmapooler analyseres, herunder inspektions- og godkendelsesstatus.

iii) Kriterierne for udvælgelse/eksklusion af blod- eller plasmadonorer.

iv) Det system, der er indført for at kunne spore hver enkelt donation fra indsamlingsstedet for blod/plasma til det færdige lægemiddel og omvendt.

2) Plasmaets kvalitet og sikkerhed

i) Overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopés monografier.

ii) Analyse af blod-/plasmadonationer og -pooler med henblik på påvisning af infektiøse agenser, herunder oplysninger om analysemetoder og, hvad angår plasmapooler, valideringsdata om de analyser, der er anvendt.

iii) Tekniske kendetegn for poser til indsamling af blod og plasma, herunder oplysninger om de antikoaguleringsopløsninger, der er anvendt.

iv) Opbevarings- og transportbetingelser for plasma.

v) Procedure for eventuelle lageropgørelser og/eller karantæneperioder.

vi) Karakterisering af plasmapoolen.

3) Det system, der er indført mellem på den ene side den, der fremstiller lægemidler på basis af plasma, og/eller den, der fraktionerer/forarbejder plasma, og på den anden side de centre eller institutter, der indsamler og analyserer blod/plasma, til fastlæggelse af vilkårene for deres samarbejde og aftalte specifikationer.

Plasma Master File'en skal desuden indeholde en liste over de lægemidler, som Plasma Master File'en gælder for, uanset om der er meddelt markedsføringstilladelse for lægemidlerne, eller man er i færd med at give en sådan tilladelse, herunder lægemidler som omhandlet i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug.

c) Evaluering og certificering

— For lægemidler, der endnu ikke er godkendt, skal ansøgeren om markedsføringstilladelse indgive et fuldstændigt dossier til en kompetent myndighed og vedlægge en særskilt Plasma Master File, hvis en sådan ikke allerede findes.

— Plasma Master File'en evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet. En positiv evaluering resulterer i et certifikat om, at Plasma Master File'en er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Det udstedte certifikat gælder i hele EU.

— Plasma Master File'en skal opdateres og gencertificeres hvert år.

— Senere ændringer i vilkårene i Plasma Master File'en skal ske i overensstemmelse med vurderingsproceduren i Kommissionens forordning (EF) nr. 542/95([14]) om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om

[14] EFT L 55 af 11.3.1995, s. 15.

oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur([15]). Betingelserne for vurdering af disse ændringer er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003.

— Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Plasma Master File'en for det eller de pågældende lægemidler.

— Uanset bestemmelserne i andet led i dette punkt (evaluering og certificering) skal den videnskabelige og tekniske evaluering af en Plasma Master File i tilfælde, hvor denne kun vedrører lægemidler fremstillet på basis af blod/plasma, for hvilke markedsføringstilladelsen er begrænset til en enkelt medlemsstat, udføres af den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.

1.2. **Vacciner**

For vacciner til human brug gælder følgende krav, som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3 om "virksomt stof/virksomme stoffer", når der tages udgangspunkt i brugen af Vaccine Antigen Master File-systemet.

Dossieret til en ansøgning om markedsføringstilladelse for en anden vaccine end influenzavaccine til mennesker skal indeholde en Vaccine Antigen Master File for hvert vaccineantigen, der er et virksomt stof i vaccinen.

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

— Ved en Vaccine Antigen Master File forstås en selvstændig del af dossieret til ansøgningen om en markedsføringstilladelse for en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger af biologisk, farmaceutisk og kemisk art om hvert af de virksomme stoffer, der er en bestanddel af det pågældende lægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger om eller indehaver af en markedsføringstilladelse.

— En vaccine kan indeholde en eller flere bestemte vaccineantigener. Der er lige så mange virksomme stoffer som vaccineantigener i en vaccine.

[15] EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1.

— En kombineret vaccine indeholder mindst to bestemte vaccineantigener til forebyggelse af en eller flere infektionssygdomme.

— En monovalent vaccine er en vaccine, der indeholder et vaccineantigen til forebyggelse af en enkelt infektionssygdom.

b) Indhold

Vaccine Antigen Master File'en skal indeholde følgende oplysninger, taget fra den relevante del (virksomt stof) af modul 3 om "kvalitetsdata" som beskrevet i dette bilags del I:

Virksomt stof

1. Generelle oplysninger, herunder overensstemmelse med de(n) relevante monografi(er) i Den Europæiske Farmakopé.

2. Oplysninger om fremstillingen af det virksomme stof: Herunder hører oplysninger om fremstillingsprocessen, oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer, særlige foranstaltninger vedrørende sikkerhedsvurdering af TSE og fremmede agenser samt faciliteter og udstyr.

3. Karakterisering af det virksomme stof

4. Kvalitetskontrol af det virksomme stof

5. Referencestandard og -materialer

6. Beholder til det virksomme stof og lukkemekanisme

7. Det virksomme stofs stabilitet.

c) Evaluering og certificering

— For nye vacciner, som indeholder et nyt vaccineantigen, skal ansøgeren til en kompetent myndighed indsende et fuldstændigt dossier til ansøgningen om en markedsføringstilladelse, herunder alle de Vaccine Antigen Master File'er, der svarer til hvert enkelt vaccineantigen, som er en bestanddel af den nye vaccine, hvis der ikke allerede findes en Master File for det enkelte vaccineantigen. Agenturet foretager en videnskabelig og teknisk evaluering af hver Vaccine Antigen Master File. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt Vaccine Antigen Master File er i

overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet gælder i hele EU.

— Bestemmelserne i første led finder også anvendelse på enhver vaccine, der består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om en eller flere af disse vaccineantigener er en bestanddel af vacciner, der allerede er godkendt i EU.

— Ændringer i indholdet af en Vaccine Antigen Master File for en vaccine, der er godkendt i EU, skal evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet i overensstemmelse med den procedure, der er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at Vaccine Antigen Master File'en er i overensstemmelse med EU-lovgivningen. Det udstedte certifikat gælder i hele EU.

— Uanset bestemmelserne i dette punkts første, andet og tredje led (evaluering og certificering) gælder det, at hvis en Vaccine Antigen Master File kun vedrører en vaccine, der er omfattet af en markedsføringstilladelse, som ikke er blevet udstedt/ikke vil blive udstedt efter en EU-procedure, og den godkendte vaccine indeholder vaccineantigener, der ikke er blevet evalueret efter en EU-procedure, skal den videnskabelige og tekniske evaluering af den pågældende Vaccine Antigen Master File og senere ændringer heraf udføres af den nationale kompetente myndighed, der har udstedt markedsføringstilladelsen.

— Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Vaccine Antigen Master File'en for det eller de pågældende lægemidler.

2. RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER OG PRÆKURSORER

2.1. **Radioaktive lægemidler**

Med henblik på dette kapitel skal ansøgninger i henhold til artikel 6, stk. 2, og artikel 9 indeholde et fuldstændigt dossier, herunder følgende specifikke detaljerede oplysninger:

Modul 3

a) For så vidt angår et radioaktivt kit, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses det virksomme stof for at være den del af formuleringen, som er beregnet til at bære eller binde radionukleidet. I beskrivelsen af fremstillingsmetoden for radioaktive kit skal indgå nærmere oplysninger om fremstillingen af kittet og om den anbefalede færdigbehandling med henblik på fremstillingen af det radioaktive

lægemiddel. De nødvendige specifikationer for radionukleidet skal, hvor det er relevant, angives i overensstemmelse med den generelle monografi eller de specifikke monografier i Den Europæiske Farmakopé. Desuden skal enhver forbindelse, der er væsentlig for den radioaktive mærkning, angives. Strukturen af den forbindelse, der er mærket radioaktivt, skal også beskrives.

For radionukleider skal de nukleare reaktioner, der indgår, drøftes.

I en generator anses både moder- og datterradionukleider for at være virksomme stoffer.

b) Radionukleidets art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet skal angives nærmere.

c) Udgangsmaterialer omfatter også bestrålingsmaterialer.

d) Kemisk/radiokemisk renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen skal angives.

e) Radionukleidisk renhed, radiokemisk renhed og den specifikke aktivitet skal angives.

f) For generatorer skal der forelægges nærmere oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionukleider. For generatoreluater skal der fremlægges test for moderradionukleider og for andre bestanddele af generatorsystemet.

g) Kravet om angivelse af indholdet af virksomme stoffer i masse af virksomme dele gælder kun for radioaktive kit. For radionukleider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato — og om nødvendigt klokkeslæt — med angivelse af tidszonen. Strålingstype skal angives.

h) For kit skal specifikationerne for det færdige lægemiddel omfatte afprøvning af produkternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske og radionukleidiske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres og analyseres (assays).

i) Der skal gives oplysninger om stabilitet for radionukleid-generatorer, radionukleid-kit og radioaktive produkter. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal stabiliteten under brug dokumenteres.

Modul 4

Det erkendes, at toksicitet kan have forbindelse med strålingsdosis. Ved den diagnostiske anvendelse er dette en følge af brugen af det radioaktive lægemiddel; ved den terapeutiske anvendelse er det den tilstræbte virkning. Vurderingen af radioaktive lægemidlers sikkerhed og virkning skal derfor omfatte både krav til lægemidler og krav vedrørende strålingsdosimetri. Organers/vævs udsættelse for stråling skal dokumenteres. Skøn over den absorberede strålingsdosis skal beregnes efter et nærmere angivet, internationalt anerkendt system ved hjælp af en særlig administrationsvej.

Modul 5

Resultaterne af kliniske forsøg skal forelægges som relevant; i modsat fald skal de kliniske oversigter indeholde en begrundelse.

2.2. **Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning**

I det særlige tilfælde, hvor en radioaktiv prækursor alene skal anvendes til radioaktiv mærkning, er hovedformålet at give oplysninger om eventuelle følger af en dårlig radioaktiv mærkningseffekt eller in vivo-adskillelse af det radioaktivt mærkede konjugat, dvs. spørgsmål vedrørende effekten i patienten af frie radionukleider. Det er også nødvendigt at give relevante oplysninger om erhvervsrisici, dvs. om hospitalspersonales og miljøets udsættelse for radioaktiv stråling.

Der skal i givet fald navnlig gives følgende oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder anvendelse på registrering af radioaktive prækursorer som defineret ovenfor (litra a)-i)).

Modul 4

Med hensyn til toksicitet ved enkelt og gentagen indgift skal resultaterne af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF og 88/320/EØF, angives, medmindre det godtgøres, hvorfor disse resultater ikke angives.

Mutagenitetsundersøgelser af radionukleidet anses ikke for at være nyttige i dette særlige tilfælde.

Der skal gives oplysninger om det relevante "kolde" nukleids kemiske toksicitet og egenskaber.

Modul 5

Kliniske oplysninger, der er fremkommet ved kliniske undersøgelser af den pågældende prækursor, anses ikke for relevante hvad angår radioaktive prækursorer, der alene skal anvendes til radioaktiv mærkning.

Der skal imidlertid gives oplysninger om den kliniske anvendelighed af radioaktive prækursorer, når de er forbundet med relevante bæremolekyler.

3. HOMØOPATISKE LÆGEMIDLER

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af modul 3 og 4 på homøopatiske lægemidler som defineret i artikel 1, nr. 5).

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder, med nedenstående ændringer, anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 15 som led i en forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 16, stk. 1.

a) Terminologi

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i Den Europæiske Farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. Hvis det er relevant, angives det eller de traditionelle navne, der benyttes i den enkelte medlemsstat.

b) Kontrol af udgangsmaterialer

Oplysninger og dokumenter vedrørende udgangsmaterialerne — dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel — som

vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin af fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel. Om muligt gennemføres der et assay, hvis der er toksiske bestanddele til stede, og hvis kvaliteten af den endelige fortynding, som skal inkorporeres, ikke kan kontrolleres på grund af den høje fortyndingsgrad. Alle trin i fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialerne til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte fortyndingstrin foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé.

c) Kontrolforsøg med det færdige lægemiddel

De generelle kvalitetskrav gælder for færdige homøopatiske lægemidler, og enhver undtagelse skal behørigt begrundes af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og assay af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at det ikke er muligt at identificere og/eller foretage assay på alle de toksikologisk relevante bestanddele, f.eks. på grund af deres fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

d) Stabilitetsforsøg

Det færdige lægemiddels stabilitet skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/triturationer, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en assay heraf, kan der anføres stabilitetsdata for lægemiddelformen.

Modul 4

Bestemmelserne i modul 4 finder med følgende specifikationer anvendelse på forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1.

Mangler der oplysninger, skal dette begrundes; f.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om nogle undersøgelser mangler.

4. PLANTELÆGEMIDLER

I forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse for plantelægemidler skal der vedlægges et fuldstændigt dossier med følgende detaljerede oplysninger:

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3, herunder overensstemmelse med en monografi/monografier i Den Europæiske Farmakopé, finder anvendelse på godkendelse af plantelægemidler. Den videnskabelige viden på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, tages i betragtning.

Der tages hensyn til følgende særlige aspekter vedrørende plantelægemidler:

1) Droger og drogetilberedninger

I dette bilag anvendes "droger og drogetilberedninger" i samme betydning som "herbal drugs and herbal drug preparations" i Den Europæiske Farmakopé.

Hvad angår nomenklaturen for droger angives: plantens binominale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogen, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Hvad angår nomenklaturen for drogetilberedninger angives: plantens binomiale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogetilberedningen, forholdet mellem drogen og drogetilberedningen, ekstraktionsopløsningsmiddel/-opløsningsmidler, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Som dokumentation for afsnittet om drogens/drogernes henholdsvis drogetilberedningens/-tilberedningernes struktur angives: den fysiske form, en beskrivelse af bestanddelene, herunder kendt terapeutisk virkemåde eller markører (molekylformel, relativ molekylvægt, strukturformel, herunder

relativ og absolut stereokemi, molekylformel og relativ molekylvægt) samt andre bestanddele.

Afsnittet om fremstilleren af drogen dokumenteres som relevant ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde, hvert påtænkt sted eller facilitet, der er involveret i produktionen/indsamlingen og afprøvningen af drogen.

Afsnittet om fremstilleren af drogetilberedningen dokumenteres som relevant ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde, hvert påtænkt fremstillingssted eller facilitet, der er involveret i fremstillingen og afprøvningen af drogetilberedningen.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogen gives der fyldestgørende oplysninger om planteproduktionen og planteindsamlingen, herunder lægemiddelplantens geografiske oprindelse, dens dyrkning, høst, tørring og opbevaringsbetingelser.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogetilberedningen gives der fyldestgørende oplysninger om fremstillingsprocessen for drogetilberedningen, herunder en beskrivelse af forarbejdningen, opløsningsmidler og reagenser, rensningsstadier og standardisering.

Hvad angår udviklingen af fremstillingsprocessen gives der en kort beskrivelse af udviklingen af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, idet den foreslåede administrationsvej og anvendelse tages i betragtning. Resultaterne af en sammenligning af drogens/drogernes eller drogetilberedningens/-tilberedningernes fytokemiske sammensætning som anført i de bibliografiske data og drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, der findes som virksomt stof/virksomme stoffer i det plantelægemiddel, der ansøges om markedsføringstilladelse for, behandles som relevant.

Hvad angår beskrivelsen af drogens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om den botaniske, makroskopiske, mikroskopiske, fytokemiske karakterisering og som fornødent om biologisk aktivitet.

Hvad angår beskrivelsen af drogetilberedningens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om den fytokemiske og fysisk-kemiske karakterisering og som fornødent om biologisk aktivitet.

Specifikationerne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne anføres.

De analyseprocedurer, der er anvendt til kontrol af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, anføres.

Hvad angår valideringen af analyseprocedurerne gives der oplysninger om analysevalideringen, herunder forsøgsdata for de analyseprocedurer, der er anvendt til kontrol af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvad angår batchanalyser gives en beskrivelse af batcherne og af resultaterne af batchanalyserne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, herunder for stoffer optaget i en farmakopé.

Der gives en begrundelse for drogens/drogernes eller drogetilberedningens/-tilberedningernes specifikationer.

Der gives oplysninger om de referencestandarder eller referencematerialer, der er benyttet ved afprøvningen af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvis drogen eller drogetilberedningen er omfattet af en monografi, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet.

2) Plantelægemidler

Hvad angår udviklingen af formuleringen gives der en kort beskrivelse af plantelægemidlets udvikling, idet der tages hensyn til den foreslåede administrationsvej og anvendelse. Resultaterne af en sammenligning af den fytokemiske sammensætning af de anvendte produkter som anført i de bibliografiske data og det plantelægemiddel, der søges om markedsføringstilladelse for, anføres som relevant.

5. LÆGEMIDLER TIL SJÆLDNE SYGDOMME

— Hvad angår lægemidler til sjældne sygdomme som defineret i forordning (EF) nr. 141/2000 kan de generelle bestemmelser i del II, punkt 6 (særlige omstændigheder), anvendes. Ansøgeren skal i de ikke-kliniske og kliniske resuméer anføre grundene til, at det ikke er muligt at fremlægge fuldstændige oplysninger, og skal godtgøre forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel til sjældne sygdomme.

— Når den, der ansøger om en markedsføringstilladelse for et lægemiddel til sjældne sygdomme, påberåber sig artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), og dette

bilags del II, punkt 1 (almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område), kan systematisk og dokumenteret anvendelse af det pågældende stof undtagelsesvis gøre det ud for anvendelse af stoffet i overensstemmelse med dette direktivs artikel 5 .

DEL IV

LÆGEMIDLER TIL AVANCERET TERAPI

1. INDLEDNING

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til avanceret terapi, jf. artikel 2, stk. 1, litra a), i forordning (EF) nr. 1394/2007, skal opfylde de krav til formatet (modul 1, 2, 3, 4 og 5), der er beskrevet i dette bilags del I.

De tekniske krav i modul 3, 4 og 5 for så vidt angår biologiske lægemidler, jf. dette bilags del I, skal opfyldes. De særlige krav til lægemidler til avanceret terapi i afsnit 3, 4 og 5 i denne del forklarer, hvordan kravene i del I finder anvendelse på lægemidler til avanceret terapi. Der er endvidere, som relevant og under hensyntagen til de særlige karakteristika ved lægemidler til avanceret terapi, fastsat supplerende krav.

På grund af deres særlige karakter kan der for lægemidler til avanceret terapi anvendes en risikobaseret metode til at bestemme omfanget af de kvalitetsdata, ikke-kliniske data og kliniske data, der skal medtages i ansøgningen om markedsføringstilladelse, i overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning som omhandlet i punkt 4) i "Indledning og generelle principper".

Risikoanalysen kan dække hele udviklingsprocessen. Følgende risikofaktorer kan tages i betragtning: cellernes oprindelse (autologe, allogene, xenogene), deres evne til at proliferere og/eller differentiere og til at fremkalde et immunrespons, cellemanipulationsniveauet, cellers kombination med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, karakteren af lægemidlerne til genterapi, omfanget af den evne, som virus og mikroorganismer, der anvendes in vivo, har til replikation, graden af nukleinsyresekvensers eller geners integration i genomet, langtidsfunktionaliteten, risikoen for onkogenicitet og administrationsmåde eller anvendelsesmåde.

Der kan ved risikoanalysen også tages hensyn til relevante tilgængelige ikke-kliniske og kliniske data eller erfaringer med andre, relaterede lægemidler til avanceret terapi.

Enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet i modul 2 i dossieret til ansøgningen. Den ovenfor beskrevne risikoanalyse skal, når den anvendes, også medtages og beskrives i modul 2. I så fald skal den anvendte metodologi, arten af de identificerede risici og den risikobaserede

fremgangsmådes betydning for udviklings- og evalueringsprogrammet diskuteres, og alle afvigelser fra kravene i dette bilag som følge af risikoanalysen skal beskrives.

2. DEFINITIONER

Ud over definitionerne i forordning (EF) nr. 1394/2007 gælder også definitionerne i punkt 2.1. og 2.2 ved anvendelsen af dette bilag.

2.1. **Lægemiddel til genterapi**

Ved lægemiddel til genterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

a) Det indeholder et virksomt stof, der indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en gensekvens.

b) Dets terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som det indeholder, eller til produktet af denne sekvens' genetiske ekspression.

Lægemidler til genterapi omfatter ikke vacciner mod infektionssygdomme.

2.2. **Lægemiddel til somatisk celleterapi**

Ved lægemiddel til somatisk celleterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:

a) Det indeholder eller består af celler eller væv, som har været genstand for væsentlig manipulation, således at de biologiske kendetegn, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske brug, er blevet ændret, eller af celler eller væv, som ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlig(e) funktion(er) i recipienten og donoren.

b) Det præsenteres som et egnet middel til — eller anvendes i eller gives til mennesker med henblik på — behandling, forebyggelse eller diagnosticering af sygdomme, ved at dets celler eller væv udøver en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning.

Med henblik på litra a) anses navnlig manipulationerne i bilag I til forordning (EF) nr. 1394/2007 ikke for at være væsentlige manipulationer.

3. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 3

3.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi

Der skal forelægges en beskrivelse af det sporbarhedssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen agter at etablere og opretholde for at sikre, at det enkelte lægemiddel og udgangsmaterialerne og råvarerne hertil, herunder alle stoffer, der kommer i kontakt med de væv eller celler, det måtte indeholde, kan spores fra kilden og til udleveringen til det hospital, den institution eller den private praksis, hvor lægemidlet anvendes, og i de mellemliggende led, dvs. fremstilling, emballering, opbevaring og transport.

Sporbarhedssystemet skal supplere og være kompatibelt med kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF([16]) hvad angår humane celler og væv, bortset fra blodceller, og direktiv 2002/98/EF hvad angår humane blodceller.

3.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

3.2.1. *Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne*

3.2.1.1. Lægemiddel til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus

Det færdige lægemiddel skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

Det virksomme stof skal bestå af en eller flere nukleinsyresekvenser eller en/et eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus.

3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, som indeholder genetisk modificerede celler

Det færdige lægemiddel skal bestå af genetisk modificerede celler, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Det færdige lægemiddel kan kombineres med medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr.

---

16 EUT L 102 af 7.4.2004, s. 48.

Det virksomme stof skal bestå af celler, der er genetisk modificeret af et af de produkter, der er beskrevet i punkt 3.2.1.1 ovenfor.

3.2.1.3. Er der tale om lægemidler, der består af virus eller virale vektorer, er udgangsmaterialerne de bestanddele, som den virale vektor er fremstillet af, dvs. den virale vektors master seed eller de plasmider, der anvendes til at transfektere pakkecellerne, og pakkecellelinjens mastercellebank.

3.2.1.4. Er der tale om lægemidler, der består af plasmider, ikke-virale vektorer og en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer, bortset fra virus eller virale vektorer, er udgangsmaterialerne de bestanddele, der anvendes til at generere den producerende celle, dvs. plasmidet, værtsbakterien og de rekombinante mikrobielle cellers mastercellebank.

3.2.1.5. Er der tale om genetisk modificerede celler, er udgangsmaterialerne de bestanddele, der anvendes til at fremstille de genetisk modificerede celler, dvs. udgangsmaterialerne til fremstilling af vektoren, vektoren og de humane eller animalske celler. Principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse fra og med det banksystem, der anvendes til at fremstille vektoren.

3.2.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i punkt 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder også følgende krav:

a) Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af humane eller animalske celler, og i givet fald efterfølgende dyrkning og præservering af de genetisk modificerede celler, under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.

b) For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller et virus, skal der gives data om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets cellecyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.

c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i de relevante afsnit i dossieret, og navnlig kontaminering med replikationskompetente virus, hvis vektoren er replikationsinkompetent.

d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.

e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes.

For genetisk modificerede celler gælder — ud over de særlige krav til lægemidler til genterapi — også kvalitetskravene for lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv (jf. punkt 3.3).

3.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

3.3.1. *Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne*

Det færdige lægemiddel består af det virksomme stof, som er formuleret i den endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse, og som for så vidt angår kombinerede lægemidler til avanceret terapi er indeholdt i den endelige kombination.

Det virksomme stof består af de manipulerede celler og/eller væv.

Andre stoffer (f.eks. matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, biomaterialer, biomolekyler og/eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de er en integreret del af, betragtes som udgangsmaterialer, selv om de ikke er af biologisk oprindelse.

Materialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof (f.eks. dyrkningsmedier og vækstfaktorer), og som ikke er beregnet til at udgøre en del af det virksomme stof, betragtes som råmaterialer.

3.3.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i punkt 3.2.1 og 3.2.2 i del I i dette bilag gælder også følgende krav:

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

a) Der skal gives sammenfattende oplysninger om donation, udtagning og testning af humane væv og celler, der anvendes som udgangsmaterialer, jf. direktiv 2004/23/EF. Anvendelse af celler eller væv, som ikke er sunde (f.eks. cancervæv), som udgangsmaterialer skal begrundes.

b) Hvis allogene cellepopulationer pooles, skal poolingstrategierne og foranstaltningerne til sikring af sporbarheden beskrives.

c) Den potentielle variabilitet, der indføres via de humane eller animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assays samt fastlæggelse af specifikationer og stabilitet.

d) For xenogene cellebaserede lægemidler skal der gives oplysninger om dyrenes herkomst (f.eks. geografisk oprindelse, dyrehold og alder), specifikke acceptkriterier, forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene, undersøgelse af dyrene for infektiøse agenser, herunder vertikalt overførte mikroorganismer og virus, og dokumentation for dyrefaciliteternes egnethed.

e) For cellebaserede lægemidler afledt af genetisk modificerede dyr skal de særlige egenskaber ved cellerne, der vedrører den genetiske modificering, beskrives. Der skal forelægges en detaljeret beskrivelse af udviklingsmetoden for og karakteriseringen af det transgene dyr.

f) For genetisk modificering af celler gælder de tekniske krav i punkt 3.2.

g) Testprogrammet for eventuelle andre stoffer (matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, udstyr, biomaterialer, biomolekyler eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de udgør en integreret del af, skal beskrives og begrundes.

h) For matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer og udstyr, der falder ind under definitionen af medicinsk udstyr eller aktivt implantabelt medicinsk udstyr, skal der gives de i punkt 3.4 krævede oplysninger til vurdering af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi.

3.3.2.2. Fremstillingsproces

a) Fremstillingsprocessen skal valideres for at sikre batchernes ensartethed og ensartethed i fremstillingsprocessen, cellernes funktionelle integritet under fremstilling og transport og indtil deres anvendelse eller administration samt et korrekt differentieringsniveau.

b) Hvis celler dyrkes direkte inden i eller på en matrice, matrice-støttemateriale (scaffold) eller udstyr, skal der gives oplysninger om valideringen af celledyrkningsprocessen med hensyn til cellevækst, funktion og kombinationens integritet.

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

a) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede mikrobielle agenser og cellulære kontaminanter),

levedygtighed, styrke, karyologi, tumorigenicitet og egnethed til den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.

b) Der skal gives kvalitative og om muligt kvantitative oplysninger om produkt- og procesbetingede urenheder samt om alle materialer, der kan danne nedbrydningsprodukter under produktionen. Det skal begrundes, i hvilket omfang urenheder bestemmes.

c) Hvis visse frigivelsestest ikke kan udføres på det virksomme stof eller på det færdige lægemiddel, men kun på mellemprodukter og/eller som test i forbindelse med fremstillingen, skal dette begrundes.

d) Hvis biologisk aktive molekyler (f.eks. vækstfaktorer og cytokiner) er til stede som bestanddele af det cellebaserede lægemiddel, skal deres indvirkning og interaktion med andre bestanddele af det virksomme stof karakteriseres.

e) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler. Om nødvendigt skal ikke-kliniske undersøgelser supplere den fysisk-kemiske karakterisering.

3.3.2.4. Hjælpestoffer

For et eller flere hjælpestoffer, der anvendes i celle- eller vævsbaserede lægemidler (f.eks. transportmediebestanddele), gælder de krav til nye hjælpestoffer, som er fastsat i dette bilags del I, medmindre der findes data om interaktioner mellem cellerne eller vævene og hjælpestofferne.

3.3.2.5. Udviklingsstudier

Beskrivelsen af udviklingsprogrammet skal omfatte valg af materialer og processer. Navnlig skal cellepopulationens integritet i den færdige formulering diskuteres.

3.3.2.6. Referencematerialer

En referencestandard, som er relevant og specifik for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel, skal dokumenteres og karakteriseres.

3.4. Særlige krav til lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr

3.4.1. *Lægemidler til avanceret terapi, hvori der indgår udstyr, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1394/2007*

Der skal gives en beskrivelse af lægemidlets fysiske kendetegn og egenskaber og en beskrivelse af metoden til fremstilling af lægemidlet.

Interaktion og kompatibilitet mellem gener, celler og/eller væv og de strukturelle bestanddele skal beskrives.

3.4.2. *Kombinerede lægemidler til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007*

For celle- eller vævsdelen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi gælder de særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, jf. punkt 3.3, og er der tale om genetisk modificerede celler, gælder de særlige krav til lægemidler til genterapi, jf. punkt 3.2.

Det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kan udgøre en integreret del af det virksomme stof. Hvis det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr kombineres med cellerne på tidspunktet for fremstilling, anvendelse eller administration af det færdige lægemiddel, anses det for at være en integreret del af det færdige lægemiddel.

Der skal gives de oplysninger om det medicinske udstyr eller det aktive implantable medicinske udstyr (som udgør en integreret del af det virksomme stor eller af det færdige lægemiddel), der er relevante for vurderingen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi. Oplysningerne skal omfatte:

a) oplysninger om valg og den påtænkte funktion af det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr og påvisning af, at udstyret er kompatibelt med andre af produktets bestanddele

b) dokumentation for, at den medicinske udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag I til Rådets direktiv 93/42/EØF([17]), eller at den aktive implantable udstyrsdel opfylder de væsentlige krav, der er fastsat i bilag 1 til Rådets direktiv 90/385/EØF([18])

c) hvis relevant, dokumentation for, at det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr opfylder kravene vedrørende BSE/TSE i Kommissionens direktiv 2003/32/EF([19])

17 EFT L 169 af 12.7.1993, s. 1.
18 EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17.
19 EUT L 105 af 26.4.2003, s. 18.

d) hvor sådanne foreligger, resultaterne af enhver vurdering af den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable medicinske udstyrsdel, der er foretaget af et bemyndiget organ i henhold til direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF.

Det bemyndigede organ, der har foretaget den i litra d) omhandlede vurdering, skal efter anmodning fra den kompetente myndighed, der vurderer ansøgningen, stille alle oplysninger til rådighed, der vedrører resultaterne af vurderingen i henhold til direktiv 93/42/EØF eller direktiv 90/385/EØF. Dette kan omfatte oplysninger og dokumenter, der er indeholdt i den pågældende ansøgning om overensstemmelsesvurdering, hvis det er nødvendigt for vurderingen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi som helhed.

4. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 4

4.1. Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi

Kravene i modul 4 i dette bilags del I vedrørende farmakologiske og toksikologiske undersøgelser af lægemidler er ikke altid hensigtsmæssige på grund af de unikke og forskellige strukturelle og biologiske egenskaber ved lægemidler til avanceret terapi. I de tekniske krav i punkt 4.1, 4.2 og 4.3 nedenfor forklares det, hvordan kravene i dette bilags del I finder anvendelse på lægemidler til avanceret terapi. Der er, som relevant og under hensyntagen til de særlige karakteristika ved lægemidler til avanceret terapi, fastsat supplerende krav.

Begrundelsen for den ikke-kliniske udvikling og de kriterier, der er lagt til grund for udvælgelsen af de relevante arter og modeller (in vitro og in vivo), skal diskuteres og begrundes i den ikke-kliniske oversigt. Den eller de udvalgte dyremodeller kan omfatte immunkompromitterede dyr, knockout-dyr, humaniserede dyr eller transgene dyr. Det skal overvejes at anvende homologe modeller (f.eks. museceller analyseret i mus) eller modeller, der efterligner sygdomme, navnlig i forbindelse med immunogenicitets- og immunotoksicitetsundersøgelser.

Ud over de oplysninger, der kræves i henhold til del I, skal der gives oplysninger om sikkerhed, egnethed og biokompatibilitet for alle strukturelle bestanddele (f.eks. matricer, matrice-støttematerialer (scaffolds) og udstyr) og eventuelle andre stoffer (f.eks. cellulære produkter, biomolekyler, biomaterialer og kemiske stoffer), som findes i det færdige lægemiddel. Der skal tages hensyn til deres fysiske, mekaniske, kemiske og biologiske egenskaber.

4.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

For at kunne fastsætte omfanget og typen af ikke-kliniske undersøgelser, der er nødvendige til bestemmelse af et passende omfang af ikke-kliniske

sikkerhedsdata, skal der tages hensyn til designet og typen af lægemidlet til genterapi.

4.2.1. *Farmakologi*

a) Der skal forelægges in vitro- og in vivo-undersøgelser af virkninger i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse (dvs. farmakodynamiske "proof of concept"-undersøgelser) under anvendelse af modeller og relevante dyrearter med henblik på at vise, at nukleinsyresekvensen når det tiltænkte mål (målorgan eller -celler) og har den påtænkte funktion (ekspressionsniveau og funktionel aktivitet). Varigheden af nukleinsyresekvensfunktionen og det foreslåede doseringsregime i de kliniske undersøgelser skal oplyses.

b) Målselektivitet: Hvis lægemidlet til genterapi har til formål at have en selektiv eller målbegrænset funktionalitet, skal der forelægges undersøgelser, der bekræfter specificitet og varighed af funktionalitet og aktivitet i målceller- og væv.

4.2.2. *Farmakokinetik*

a) Biodistributionsundersøgelser skal omfatte undersøgelser af persistens, clearance og mobilisering. Biodistributionsundersøgelser skal desuden omfatte risikoen for kønscelleoverførsel.

b) Der skal sammen med miljørisikovurderingen forelægges undersøgelser af ekskretion og risiko for overførsel til tredjemand, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

4.2.3. *Toksikologi*

a) Toksiciteten af det færdige lægemiddel til genterapi skal vurderes. Afhængigt af lægemiddeltypen skal det endvidere overvejes at udføre individuel testning af det virksomme stof og hjælpestoffer, og in vivo-effekten af produkter, som er relateret til den eksprimerede nukleinsyresekvens, og som ikke er tiltænkt en fysiologisk funktion, skal evalueres.

b) Undersøgelser for toksicitet ved enkeltdosis kan kombineres med farmakologiske og farmakokinetiske sikkerhedsundersøgelser, f.eks. for at undersøge persistens.

c) Undersøgelser for toksicitet ved gentagen indgift skal forelægges ved multipel dosering hos mennesker. Administrationsmåde og -skema skal nøje afspejle den planlagte kliniske dosering. I tilfælde, hvor en enkeltdosis kan resultere i, at nukleinsyresekvensens funktionalitet hos mennesker

forlænges, skal det overvejes at gennemføre gentagne undersøgelser for toksicitet. Undersøgelserne kan være af længere varighed end standardundersøgelser for toksicitet afhængigt af persistensen af lægemidlet til genterapi og de forventede potentielle risici. Varigheden skal begrundes.

d) Der skal undersøges for genotoksicitet. Dog skal standardundersøgelser for genotoksicitet kun gennemføres, hvis de er nødvendige for at teste en specifik urenhed eller en bestanddel i leveringssystemet.

e) Der skal undersøges for karcinogenicitet. Standardlivstidsundersøgelser for karcinogenicitet hos gnavere er ikke nødvendige. Afhængigt af lægemiddeltypen skal de tumorfremkaldende egenskaber dog evalueres i relevante in vivo-/in vitro-modeller.

f) Reproduktions- og udviklingstoksicitet: Der skal gennemføres undersøgelser af virkninger på fertilitet og den generelle forplantningsfunktion. Der skal forelægges embryoføtale og perinatale toksicitetsundersøgelser og undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

g) *Supplerende toksicitetsundersøgelser*

— Integrationsundersøgelser: Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for alle lægemidler til genterapi, medmindre der foreligger en videnskabelig begrundelse for manglende undersøgelser, f.eks. fordi nukleinsyresekvenserne ikke trænger ind i cellekernen. Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for lægemidler til genterapi, der ikke forventes at være i stand til integration, hvis biodistributionsdata viser en risiko for kønscelleoverførsel.

— Immunogenicitet og immunotoksicitet: Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

4.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

4.3.1. *Farmakologi*

a) De primære farmakologiske undersøgelser skal være tilstrækkelige til at påvise proof of concept. De cellebaserede lægemidlers interaktion med det omgivende væv skal undersøges.

b) Den mængde af lægemidlet, der kræves for at opnå den ønskede virkning/den effektive dosis, og — afhængigt af lægemiddeltypen — doseringshyppigheden skal bestemmes.

c) Der skal tages hensyn til sekundære farmakologiske undersøgelser ved evalueringen af potentielle fysiologiske virkninger, der ikke er relateret til den ønskede terapeutiske virkning ved lægemidlet til somatisk celleterapi, ved lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv eller ved andre stoffer, da der ud over de(n) berørte protein(er) også kan udskilles biologisk aktive molekyler, eller de(n) berørte protein(er) kan indvirke på uønskede steder.

4.3.2. *Farmakokinetik*

a) Konventionelle farmakokinetiske undersøgelser med det formål at undersøge absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse er ikke nødvendige. Parametre som f.eks. levedygtighed, levetid, fordeling, vækst, differentiering og migration skal dog undersøges, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.

b) For lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, der producerer systemisk aktive biomolekyler, skal disse molekylers fordeling, varighed og ekspressionsniveau undersøges.

4.3.3. *Toksikologi*

a) Det færdige lægemiddels toksicitet skal vurderes. Der skal tages hensyn til individuelle afprøvninger af de(t) virksomme stof(fer), hjælpestoffer, andre stoffer og eventuelle procesrelaterede urenheder.

b) Observationstiden kan være længere end ved standardundersøgelser for toksicitet, og lægemidlets forventede levetid skal tages i betragtning sammen med dets farmakodynamiske og farmakokinetiske profil. Varigheden skal begrundes.

c) Bortset fra undersøgelser af lægemidlets tumorfremkaldende egenskaber er konventionelle karcinogenicitets- og genotoksicitetsundersøgelser ikke nødvendige.

d) Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

e) Hvis der er tale om cellebaserede lægemidler, der indeholder dyreceller, skal de dermed forbundne specifikke sikkerhedsmæssige udfordringer, f.eks. overførsel af xenogene patogener til mennesker, adresseres.

5. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 5

5.1. **Særlige krav til alle lægemidler til avanceret terapi**

5.1.1. De særlige krav i dette afsnit af del IV supplerer kravene i modul 5 i dette bilags del I.

5.1.2. Hvis den kliniske anvendelse af et lægemiddel til avanceret terapi kræver specifik ledsagende terapi og involverer kirurgiske indgreb, skal den terapeutiske procedure som helhed undersøges og beskrives. Der skal gives oplysninger om standardisering og optimering af disse procedurer i forbindelse med den kliniske udvikling.

Hvis medicinsk udstyr, der bruges i forbindelse med kirurgiske procedurer til anvendelse, implantering eller administration af lægemidler til avanceret terapi, kan indvirke på virkningen af eller sikkerheden ved lægemidlet til avanceret terapi, skal der gives oplysninger om dette udstyr.

Hvis anvendelsen, implanteringen, administrationen eller de opfølgende aktiviteter kræver specifik ekspertise, skal denne defineres. Om nødvendigt skal sundhedspersoners uddannelsesplan vedrørende anvendelses-, implanterings- eller administrationsprocedurer for disse lægemidler forelægges.

5.1.3. Grundet karakteren af lægemidler til avanceret terapi kan fremstillingsprocessen for disse ændre sig i forbindelse med den kliniske udvikling, og supplerende undersøgelser til påvisning af sammenligneligheden kan derfor være nødvendige.

5.1.4. I forbindelse med den kliniske udvikling skal den risiko, der er forbundet med potentielle infektiøse agenser eller anvendelse af materiale fra dyr, og de foranstaltninger, der er truffet for at reducere risikoen, gennemgås.

5.1.5. Valg af dosis og tidsskema for anvendelse skal fastsættes ved hjælp af dosisbestemmende undersøgelser.

5.1.6. Virkningen af de foreslåede indikationer skal understøttes af relevante resultater fra kliniske undersøgelser med klinisk relevante endepunkter for den påtænkte anvendelse. Under visse kliniske omstændigheder kan dokumentation for virkningen på lang sigt være nødvendig. Der skal forelægges en strategi for evaluering af virkningen på lang sigt.

5.1.7. Risikostyringsplanen skal omfatte en langsigtet opfølgningsstrategi vedrørende sikkerhed og virkning.

5.1.8. For kombinerede lægemidler til avanceret terapi skal undersøgelserne af sikkerhed og virkning udformes for og gennemføres med det kombinerede lægemiddel som helhed.

5.2. Særlige krav til lægemidler til genterapi

5.2.1. *Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker*

Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte følgende aspekter:

a) ekskretionsundersøgelser til bestemmelse af udskillelse af lægemidler til genterapi

b) biodistributionsundersøgelser

c) farmakokinetiske undersøgelser af lægemidlet og genekspressionsdelene (f.eks. eksprimerede proteiner eller genomiske signaturer).

5.2.2. *Farmadynamiske undersøgelser hos mennesker*

Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte ekspression og funktion af nukleinsyresekvensen efter administration af lægemidlet til genterapi.

5.2.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

a) replikationskompetente vektorers opståen

b) nye stammers opståen

c) reassortering af eksisterende genomsekvenser

d) neoplastisk proliferation som følge af insertionel mutagenicitet.

5.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi

5.3.1. *Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmekanismen er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler*

For lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmekanismen er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler, skal den farmakokinetiske profil (navnlig fordeling, varighed og ekspressionsniveau) for disse molekyler undersøges, hvis det er muligt.

5.3.2. *Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi*

Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi skal undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.

5.3.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

a) distribution og engraftment efter administration

b) ektopisk engraftment

c) onkogenisk transformation og celle-/vævslinjens pålidelighed.

5.4. Særlige krav til lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

5.4.1. *Farmakokinetiske undersøgelser*

Hvis konventionelle farmakokinetiske undersøgelser ikke er relevante for lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, skal biodistribution, persistens og nedbrydning af bestanddelene af lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv undersøges i forbindelse med den kliniske udvikling.

5.4.2. *Farmakodynamiske undersøgelser*

Farmakodynamiske undersøgelser skal udformes og skræddersyes til de særlige egenskaber ved lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv. Der skal forelægge bevis for "proof of concept" og for, at lægemidlets kinetik kan tilvejebringe den påtænkte regenerering, reparation eller erstatning. Der skal tages hensyn til passende farmakodynamiske markører, der har forbindelse til den eller de påtænkte funktioner og til strukturen.

5.4.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Punkt 5.3.3 finder anvendelse.

BILAG III

KRAV TIL SAGKYNDIGE PERSONERS KVALIFIKATIONER

1. Den sagkyndige person skal have en universitetsgrad inden for en eller flere af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, lægevidenskab, veterinærvidenskab, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi eller biologi.

2. Den sagkyndige person skal have mindst to års praktisk fuldtidserfaring fra en eller flere virksomheder, der har fremstillingstilladelse, og skal have opnået tilstrækkelig viden om fremstilling, afprøvning, forsyningskæder, god fremstillingspraksis og kvalitetssystemer for lægemidler samt lovgivningsmæssige processer og indholdet af dossierer med henblik på at sikre lægemidlers kvalitet.

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

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

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

   Studiet omfatter teoretisk og praktisk undervisning, der som minimum omfatter følgende grundfag:

   a) eksperimentalfysik
   b) almen og uorganisk kemi
   c) organisk kemi
   d) analytisk kemi
   e) farmaceutisk kemi, herunder lægemiddelanalyse
   f) almindelig og anvendt biokemi (medicinsk)
   g) fysiologi
   h) mikrobiologi
   i) farmakologi
   j) farmaceutisk teknologi
   k) toksikologi

l) farmakognosi (studiet af sammensætningen og virkningerne af de virksomme stoffer i naturlige produkter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse).

Undervisningen i disse fag skal gives på en sådan måde, at den pågældende bliver i stand til at opfylde de i artikel 153 nærmere angivne forpligtelser.

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

4. Den sagkyndige person skal have mindst to års praktisk erfaring fra en eller flere virksomheder eller almennyttige enheder, der har tilladelse til at fremstille lægemidler, med kvalitativ analyse af lægemidler, kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige testning og kontrol til sikring af lægemidlernes kvalitet.

5. En person, der i en medlemsstat udøver den i artikel 152 omhandlede persons virksomhed på tidspunktet for iværksættelsen af Rådets andet direktiv 75/319/EØF[20] uden at opfylde bestemmelserne i nærværende bilag, er kvalificeret til fortsat at udøve denne virksomhed i Unionen.

6. Indehavere af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for et fuldført universitetsstudium — eller et studium, der af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — inden for en videnskabelig disciplin, som kvalificerer de pågældende til at udøve den i artikel 48 omhandlede persons virksomhed i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats lovgivning, kan — hvis de har påbegyndt deres uddannelse før den 21. maj 1975 — anses for kvalificeret til i denne medlemsstat at påtage sig den i artikel 152 omhandlede persons hverv, forudsat at de efter meddelelsen af dette direktiv i mindst to år før den 21. maj 1985 har beskæftiget sig med følgende aktiviteter i en eller flere virksomheder eller almennyttige enheder med fremstillingstilladelse: produktionstilsyn eller kvalitativ og kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige testning og kontrol til sikring af lægemidlernes kvalitet under den i artikel 152 omhandlede persons direkte ledelse.

[20] Rådets andet direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13). Direktivet er ikke længere i kraft.

BILAG IV

ETIKETTERINGSOPLYSNINGER

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

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

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

c) lægemiddelform og indhold udtrykt i vægt, rumfang eller antal doser

d) liste over hjælpestoffer med en anerkendt virkning, som er omfattet af den i henhold til artikel 68 offentliggjorte detaljerede vejledning

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

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

g) enhver særlig advarsel, der måtte være nødvendig for det pågældende lægemiddel

h) angivelse af udløbsdatoen i klart sprog (måned/år)

i) eventuelle særlige opbevaringsbetingelser

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

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

l) markedsføringstilladelsens nummer

m) fremstillerens batchnummer

n) for ikke-receptpligtige lægemidler angivelse af anvendelsesformål

o) for andre lægemidler end radioaktive lægemidler sikkerhedselementer som omhandlet i artikel 67, stk. 1, der gør det muligt for engrosforhandlere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden at:

   i) kontrollere lægemidlets ægthed og

   ii) identificere individuelle pakninger

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

BILAG V

INDHOLD AF PRODUKTRESUMÉET

Produktresuméet skal omfatte følgende oplysninger i denne rækkefølge:

1) lægemidlets navn efterfulgt af dets styrke og lægemiddelformen
2) den kvalitative og kvantitative sammensætning af de virksomme stoffer og hjælpestoffer, som skal være bekendt med henblik på forsvarlig brug af lægemidlet. De gængse fællesnavne eller kemiske betegnelser anvendes
3) lægemiddelform
4) kliniske oplysninger:
    a) terapeutiske indikationer
    b) dosering og anvendelsesmåde for voksne og i fornødent omfang for børn
    c) kontraindikationer
    d) særlige advarsler og særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen og, for så vidt angår immunologiske lægemidler, særlige forsigtighedsforanstaltninger, som skal iagttages af personer, der håndterer det immunologiske lægemiddel, og de personer, der giver det til patienter, sammen med de særlige forsigtighedsforanstaltninger, som patienten eventuelt skal iagttage
    e) interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion
    f) anvendelse under graviditet og amning
    g) virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner
    h) bivirkninger
    i) overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift)
5) farmakologiske egenskaber:
    a) farmakodynamiske egenskaber
    b) farmakokinetiske egenskaber
    c) ikke-kliniske data
6) farmaceutiske oplysninger:
    a) liste over hjælpestoffer
    b) væsentlige uforligeligheder
    c) holdbarhed, i givet fald efter lægemidlets rekonstitution, eller efter at den indre emballage er åbnet for første gang
    d) særlige opbevaringsbetingelser
    e) emballagens indhold og art
    f) eventuelt særlige forsigtighedsforanstaltninger vedrørende bortskaffelse af et brugt lægemiddel eller affald, der stammer fra dette lægemiddel. Hvis der er tale om antimikrobielle lægemidler, ud over forsigtighedsforanstaltningerne en advarsel om, at uhensigtsmæssig bortskaffelse af lægemidlet medvirker til antimikrobiel resistens

7) indehaveren af markedsføringstilladelsen

8) markedsføringstilladelsesnumre

9) dato for første markedsføringstilladelse/fornyelse af markedsføringstilladelsen

10) dato for ændring af teksten

11) for så vidt angår radioaktive lægemidler, fuldstændige oplysninger om den interne strålingsdosimetri

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

For markedsføringstilladelser i henhold til artikel 9-12 og efterfølgende ændringer heraf er det ikke nødvendigt at indbefatte de dele af produktresuméet for referencelægemidler, der henviser til terapeutiske indikationer eller doseringsanvisninger, som stadig er omfattet af patentlovgivningen på det tidspunkt, hvor det generiske eller biosimilære lægemiddel markedsføres.

BILAG VI

INDLÆGSSEDLENS INDHOLD

Indlægssedlen skal indeholde følgende oplysninger i denne rækkefølge:

1) til identifikation af lægemidlet:
    a) lægemidlets navn, efterfulgt af styrke og lægemiddelform, samt i givet fald angivelse af, hvorvidt det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne. Fællesnavnet skal være angivet, hvis lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof, samt hvis dets navn er et særnavn
    b) farmakoterapeutisk kategori eller virkemåde, affattet letforståeligt for patienten
2) terapeutiske indikationer
3) en liste over de oplysninger, patienten skal have kendskab til før indtagelse af lægemidlet:
    a) kontraindikationer
    b) relevante forsigtighedsregler vedrørende brugen
    c) former for medicinsk interaktion og andre former for interaktion (f.eks. alkohol, tobak, fødevarer), som vil kunne påvirke lægemidlets virkning
    d) særlige advarsler
4) de nødvendige og sædvanlige anvisninger i korrekt anvendelse, navnlig vedrørende:
    a) dosering
    b) anvendelse og om nødvendigt administrationsvej
    c) anvendelseshyppighed, om nødvendigt med angivelse af, hvornår lægemidlet kan eller bør anvendes
    - samt som relevant alt efter lægemidlets art:
    d) behandlingens varighed, hvis den skal være begrænset
    e) forholdsregler i tilfælde af overdosering (f.eks. beskrivelse af symptomer og nødforanstaltninger)
    f) forholdsregler i tilfælde af overspringning af en eller flere doser
    g) om nødvendigt angivelse af risiko for abstinenssymptomer ved behandlingens ophør
    h) en udtrykkelig opfordring til at konsultere en læge eller apoteker for at få afklaret, hvorledes lægemidlet anvendes
5) en beskrivelse af bivirkninger, der kan optræde ved normal anvendelse af lægemidlet, samt af eventuelle nødvendige modforholdsregler
6) henvisning til følgende:
    a) den udløbsdato, der er angivet på etiketten, med en advarsel mod at anvende lægemidlet efter denne dato
    b) eventuelle særlige opbevaringsbetingelser

c) om nødvendigt en advarsel vedrørende bestemte synlige tegn på forringelse

d) den fulde kvalitative sammensætning (virksomme stoffer og hjælpestoffer), såvel som den kvantitative sammensætning af virksomme stoffer, angivet ved brug af fællesnavnene, for enhver form, som lægemidlet foreligger i

e) pakningsstørrelse og indhold i vægt, rumfang eller doseringsenhed, for enhver lægemiddelform

f) information om, hvor brochuren findes i formater, der er tilgængelige for personer med handicap

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

h) fremstillerens navn og adresse

7) dato for seneste ændring af indlægssedlen

8) for antimikrobielle lægemidler en advarsel om, at uhensigtsmæssig brug og bortskaffelse af lægemidlet medvirker til antimikrobiel resistens.

Oplysningerne på listen i punkt 3) skal:

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

b) i givet fald nævne mulige virkninger af behandlingen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

c) indeholde en liste over hjælpestoffer, som det er vigtigt at have kendskab til med henblik på sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, og som er omfattet af den i artikel 77 omhandlede detaljerede vejledning.

BILAG VII

OMRÅDER, SOM TILPASSEDE RAMMER ER RELEVANTE FOR, JF. ARTIKEL 28

Bakteriefagholdige lægemidler i tilfælde, hvor lægemidlets sammensætning varierer afhængigt af den specifikke kliniske kontekst.

BILAG VIII

SAMMENLIGNINGSTABEL

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Dette direktiv
Artikel 2, stk. 1		Artikel 1, stk. 1 og 2
Artikel 2, stk. 2		Artikel 1, stk. 4
Artikel 2, stk. 3		Artikel 1, stk. 3, og artikel 142, stk. 1, andet punktum
Artikel 3, stk. 1, 2 og 3		Artikel 1, stk. 5, litra a), b) og c)
Artikel 3, stk. 7		Artikel 2, stk. 1 og 2
Artikel 4, stk. 4		Artikel 1, stk. 10, litra a)
Artikel 110		Artikel 1, stk. 7
Artikel 4, stk. 3		Artikel 1, stk. 9
Artikel 4, stk. 5		Artikel 1, stk. 8
Artikel 5, stk. 1		Artikel 3, stk. 1
Artikel 5, stk. 2		Artikel 3, stk. 2
Artikel 5, stk. 3		Artikel 3, stk. 3
Artikel 5, stk. 4		Artikel 3, stk. 4
Artikel 6, stk. 1		Artikel 5
Artikel 6, stk. 2		Artikel 16, stk. 1
Artikel 7		Artikel 16, stk. 2
Artikel 6, stk. 1		Artikel 5, stk. 1
Artikel 8, stk. 3		Artikel 6, stk. 2, og bilag I
Artikel 8, stk. 3, andet og tredje afsnit		Artikel 6, stk. 3 og 4
	Artikel 7 og 8	Artikel 6, stk. 5

	Artikel 9	Artikel 6, stk. 6
Artikel 12		Artikel 7
Artikel 10, stk. 1, første afsnit		Artikel 9, stk. 1
Artikel 10, stk. 2, litra b), tredje punktum		Artikel 9, stk. 3, andet afsnit
Artikel 10, stk. 1, tredje afsnit		Artikel 9, stk. 3
Artikel 10, stk. 2, litra b), andet punktum		Artikel 9, stk. 4
Artikel 10, stk. 3		Artikel 10
Artikel 10, stk. 4		Artikel 11
Artikel 10a		Artikel 13
Artikel 10c		Artikel 14
Artikel 17, stk. 1, første afsnit		Artikel 30
Artikel 17, stk. 1, andet afsnit		Artikel 33, stk. 1 og 2, og artikel 35
Artikel 17, stk. 2		Artikel 33, stk. 3
Artikel 18		Artikel 33, stk. 4
Artikel 19, stk. 1		Artikel 29, stk. 1, litra a), b) og c)
	Artikel 23, stk. 1	Artikel 48, stk. 1 og 2
	Artikel 23, stk. 2, første afsnit, indledningen samt litra a) og b)	Artikel 48, stk. 3
	Artikel 23, stk. 2, andet afsnit	Artikel 48, stk. 4
	Artikel 23, stk. 3, andet afsnit	Artikel 48, stk. 5
	Artikel 24	Artikel 48, stk. 6
	Artikel 28, stk. 1, andet afsnit	Artikel 49, stk. 1
	Artikel 28, stk. 2	Artikel 49, stk. 2
	Artikel 28, stk. 3, første punktum	Artikel 49, stk. 3

	Artikel 29, stk. 3	Artikel 49, stk. 4
Artikel 20, stk. 1		Artikel 8
Artikel 21		Artikel 43
Artikel 21a, stk. 1		Artikel 44, stk. 1, litra a)-f)
Artikel 21a, stk. 2		Artikel 44, stk. 2
Artikel 22		Artikel 45, stk. 1 og 2
Artikel 26, stk. 1		Artikel 47, stk. 1, litra a), b) og c)
Artikel 26, stk. 2 og 3		Artikel 47, stk. 2 og 3
Artikel 6, stk. 1a		Artikel 56, stk. 1
Artikel 23a, stk. 1		Artikel 56, stk. 2
Artikel 8, stk. 2		Artikel 56, stk. 6
Artikel 23a, stk. 3		Artikel 56, stk. 9
Artikel 25		Artikel 61
Artikel 70		Artikel 50
Artikel 71, stk. 1		Artikel 51, stk. 1, litra a)-d)
Artikel 71, stk. 2		Artikel 51, stk. 3
Artikel 71, stk. 3		Artikel 51, stk. 4
Artikel 71, stk. 4 og 5		Artikel 51, stk. 5 og 6
Artikel 72		Artikel 52
Artikel 73		Artikel 53
Artikel 74		Artikel 54
Artikel 74a		Artikel 55
Artikel 11, stk. 1, indledningen		Artikel 62, stk. 1
Artikel 11, stk. 2		Artikel 62, stk. 2

Artikel 11, stk. 4		Artikel 62, stk. 3
Artikel 58		Artikel 63, stk. 1
Artikel 63, stk. 2, første afsnit, første punktum		Artikel 63, stk. 2
Artikel 58		Artikel 63, stk. 4
Artikel 59, stk. 1, første afsnit, indledningen		Artikel 64, stk. 1
Artikel 59, stk. 1, tredje afsnit		Artikel 64, stk. 2
Artikel 59, stk. 3		Artikel 64, stk. 3
Artikel 54, indledningen		Artikel 65, stk. 1
Artikel 54a		Artikel 67
Artikel 66		Artikel 68, stk. 1, 2 og 3
Artikel 67		Artikel 68, stk. 4
Artikel 56		Artikel 70
Artikel 56a		Artikel 71
Artikel 57		Artikel 72
Artikel 62		Artikel 73
Artikel 63, stk. 1, første og andet afsnit		Artikel 74, stk. 1 og 2
Artikel 63, stk. 2, første afsnit, andet punktum		Artikel 74, stk. 3
Artikel 63, stk. 3, andet punktum		Artikel 74, stk. 4
Artikel 63, stk. 3, første punktum		Artikel 75, indledningen samt litra a) og b)
Artikel 61		Artikel 76
Artikel 60		Artikel 78
Artikel 64		Artikel 79
Artikel 65		Artikel 77

Artikel 10, stk. 5		Artikel 81, stk. 2, litra d)
Artikel 10, stk. 6		Artikel 85
Artikel 27		Artikel 37
Artikel 28, stk. 1		Artikel 34, stk. 1 og 2, samt artikel 36, stk. 1 og 2
Artikel 28, stk. 2		Artikel 36, stk. 5 og 6
Artikel 28, stk. 3		Artikel 34, stk. 5
Artikel 28, stk. 4 og 5		Artikel 34, stk. 6 og 7, samt artikel 36, stk. 6 og 8
Artikel 29, stk. 1, 2 og 3		Artikel 38, stk. 1, 2 og 3
Artikel 29, stk. 4, første punktum		Artikel 38, stk. 4
Artikel 29, stk. 6		Artikel 38, stk. 5
Artikel 30, stk. 1		Artikel 39
Artikel 30, stk. 2		Artikel 40
Artikel 32, stk. 1, 2 og 3		Artikel 41, stk. 1, 2 og 3
Artikel 32, stk. 4, første afsnit, indledningen samt litra a) til d)		Artikel 41, stk. 4, første afsnit, indledningen samt litra a) til d)
Artikel 32, stk. 4, andet og tredje afsnit		Artikel 41, stk. 4, andet og tredje afsnit
Artikel 32, stk. 5		Artikel 41, stk. 5
Artikel 33		Artikel 42
Artikel 81, tredje afsnit		Artikel 56, stk. 3, andet afsnit
	Artikel 33	Artikel 59
	Artikel 35	Artikel 60
Artikel 34		Artikel 42
	Artikel 36, stk. 1	Artikel 86, stk. 1
	Artikel 36, stk. 2	Artikel 86, stk. 2

	Artikel 36, stk. 3	Artikel 86, stk. 3
	Artikel 36, stk. 5	Artikel 86, stk. 4
Artikel 22a, stk. 1, indledningen samt litra a) og b)		Artikel 87, stk. 1, første afsnit, indledningen samt litra a) og b)
Artikel 22a, stk. 2		Artikel 87, stk. 1, andet afsnit
Artikel 22a, stk. 2 og 3		Artikel 87, stk. 2 og 3
Artikel 22b		Artikel 88
Artikel 22c		Artikel 89
Artikel 23, stk. 1, 2 og 3		Artikel 90, stk. 1, 2 og 3
Artikel 23, stk. 4, første afsnit		Artikel 90, stk. 4, første punktum
Artikel 23, stk. 4, andet afsnit		Artikel 90, stk. 5
Artikel 23b, stk. 1		Artikel 92, stk. 2
Artikel 23b, stk. 2		Artikel 92, stk. 3, første og andet punktum
Artikel 23b, stk. 2a		Artikel 92, stk. 4, indledningen samt litra a) og b)
Artikel 35		Artikel 93
	Artikel 45, stk. 1	Artikel 94, stk. 1
	Artikel 46, stk. 3	Artikel 94, stk. 3
	Artikel 46, stk. 4	Artikel 94, stk. 4
	Artikel 46, stk. 5	Artikel 94, stk. 5
Artikel 31, stk. 1, første afsnit		Artikel 95, stk. 1, første afsnit, første punktum
		Artikel 95, stk. 1, første afsnit, andet punktum
Artikel 31, stk. 1, andet til femte afsnit		Artikel 95, stk. 1, andet til femte afsnit
Artikel 31, stk. 2, 3 og 4		Artikel 95, stk. 2, 3 og 4

Artikel 101		Artikel 96
Artikel 102, stk. 1, litra a) til e)		Artikel 97, stk. 1
Artikel 102, stk. 2		Artikel 97, stk. 2
Artikel 103		Artikel 98
Artikel 104, stk. 1 og 2		Artikel 99, stk. 1, 2 og 3
Artikel 104, stk. 3, første afsnit		Artikel 99, stk. 4
Artikel 104, stk. 3, andet afsnit		Artikel 99, stk. 5
Artikel 104, stk. 4		Artikel 99, stk. 6
Artikel 104a		Artikel 100
Artikel 105		Artikel 101
Artikel 106		Artikel 102, stk. 1, indledningen samt litra a) til c) og litra e)
Artikel 107l		Artikel 103
Artikel 106a		Artikel 104
Artikel 107		Artikel 105, stk. 1 til 5
Artikel 107a, stk. 1, første afsnit, første punktum		Artikel 106, stk. 1, første afsnit, første punktum
Artikel 107a, stk. 1, første afsnit, andet punktum		Artikel 106, stk. 1, første afsnit, tredje punktum
Artikel 107a, stk. 1, andet afsnit		Artikel 106, stk. 1, andet afsnit
Artikel 107a, stk. 2 til 6		Artikel 106, stk. 2 til 6
Artikel 107b, stk. 1, første afsnit		Artikel 107, stk. 1, første afsnit
Artikel 107b, stk. 1, andet og tredje afsnit		Artikel 107, stk. 2
Artikel 107b, stk. 2 og 3		Artikel 107, stk. 3 og 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, stk. 1 og 2		Artikel 133
Artikel 16, stk. 3, samt artikel 53, 85 og 119		Artikel 133, stk. 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, stk. 1		Artikel 141, stk. 1
Artikel 16h, stk. 2		Artikel 141, stk. 2, første og andet afsnit
Artikel 16h, stk. 2, femte afsnit		Artikel 141, stk. 2, tredje afsnit
Artikel 16h, stk. 3 og 4		Artikel 141, stk. 3 og 4
Artikel 40, stk. 1		Artikel 142, stk. 1
Artikel 40, stk. 2, første afsnit		Artikel 142, stk. 2
Artikel 40, stk. 2, andet afsnit		Artikel 142, stk. 3, indledningen og litra a)
Artikel 40, stk. 3		Artikel 142, stk. 4
Artikel 40, stk. 4		Artikel 142, stk. 5
Artikel 41, stk. 1		Artikel 143, stk. 1, indledningen samt litra a), b) og c)
Artikel 41, stk. 2		Artikel 143, stk. 2
Artikel 42		Artikel 144, stk. 1, første afsnit, samt artikel 144, stk. 2 og 3
Artikel 43		Artikel 144, stk. 1, andet afsnit
Artikel 44		Artikel 145
Artikel 45		Artikel 146
Artikel 46		Artikel 147, stk. 1 og 2

Artikel 47a		Artikel 149
Artikel 52b, stk. 1		Artikel 150, stk. 1
Artikel 118b		Artikel 150, stk. 2
Artikel 52b, stk. 2		Artikel 150, stk. 3
Artikel 48, stk. 1 og 2		Artikel 151, stk. 1 og 2
Artikel 49, stk. 1		Artikel 152, stk. 1
Artikel 51		Artikel 153, stk. 1, 2 og 3
Artikel 52		Artikel 154
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 47, stk. 1 til 4		Artikel 160
Artikel 47, stk. 5		Artikel 161
Artikel 127		Artikel 155
Artikel 46a		Artikel 156
Artikel 52a		Artikel 157
Artikel 46b, stk. 1, 2 og 3		Artikel 158, stk. 1, 2 og 3
Artikel 46b, stk. 4		Artikel 158, stk. 4
Artikel 111b		Artikel 159
Artikel 76		Artikel 162
Artikel 77		Artikel 163
Artikel 78		Artikel 165, stk. 1, andet punktum
Artikel 79		Artikel 164
Artikel 80		Artikel 166, stk. 1 til 4
Artikel 81		Artikel 167
Artikel 82		Artikel 168
Artikel 83		Artikel 169

Artikel 85a		Artikel 170
Artikel 85b, stk. 1		Artikel 171, stk. 1
Artikel 85b, stk. 2, første og tredje afsnit		Artikel 171, stk. 2
Artikel 85b, stk. 3 og 4		Artikel 171, stk. 3 og 4
Artikel 85c, stk. 1 og 2		Artikel 172, stk. 1 og 2
Artikel 85c, stk. 6		Artikel 172, stk. 3
Artikel 85c, stk. 3		Artikel 173, stk. 1 og 2
Artikel 85c, stk. 4		Artikel 174, stk. 1
Artikel 85c, stk. 5		Artikel 174, stk. 2
Artikel 85d		Artikel 174, stk. 3
Artikel 86		Artikel 175
Artikel 87		Artikel 176, stk. 1, 2 og 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, stk. 1		Artikel 185, stk. 1
Artikel 96, stk. 2		Artikel 185, stk. 3
Artikel 97		Artikel 186
Artikel 98		Artikel 187
Artikel 111, stk. 1		Artikel 188, stk. 1, 2 og 6

Artikel 111, stk. 1a		Artikel 188, stk. 3, litra a)
Artikel 111, stk. 1b, første afsnit		Artikel 188, stk. 3, litra b)
Artikel 111, stk. 1b, andet afsnit, litra a) og b)		Artikel 188, stk. 5, litra b), d) og f)
Artikel 111, stk. 1c		Artikel 188, stk. 6
Artikel 111, stk. 1d		Artikel 188, stk. 5, litra g)
Artikel 111, stk. 1g		Artikel 188, stk. 7
Artikel 111, stk. 1h		Artikel 188, stk. 8
Artikel 111, stk. 3, første afsnit		Artikel 188, stk. 9
Artikel 111, stk. 3, andet afsnit		Artikel 188, stk. 10
Artikel 111, stk. 3, tredje afsnit		Artikel 188, stk. 11
Artikel 111, stk. 4		Artikel 188, stk. 12
Artikel 111, stk. 5, første afsnit		Artikel 188, stk. 13
Artikel 111, stk. 6		Artikel 188, stk. 15
Artikel 111, stk. 7		Artikel 188, stk. 16
Artikel 111, stk. 8		Artikel 188, stk. 17
Artikel 111a, stk. 1		Artikel 190, stk. 1
Artikel 111a, stk. 2		Artikel 190, stk. 2
Artikel 112		Artikel 191
Artikel 113		Artikel 192
Artikel 114		Artikel 193
Artikel 115		Artikel 194
Artikel 116, stk. 1		Artikel 195, stk. 1
Artikel 116, andet og tredje afsnit		Artikel 195, stk. 3 og 4
Artikel 118, stk. 1		Artikel 195, stk. 5

Artikel 117, stk. 1		Artikel 196, stk. 1, indledningen samt litra a) til e)
Artikel 117, stk. 2 og 3		Artikel 196, stk. 2 og 3
Artikel 117a, stk. 1 til 3		Artikel 197
Artikel 118, stk. 2		Artikel 198
Artikel 126		Artikel 199
Artikel 118a		Artikel 206
Artikel 118, litra c)		Artikel 201, stk. 2
Artikel 122		Artikel 202
Artikel 123		Artikel 203
Artikel 125		Artikel 204
Artikel 126a, stk. 1 til 4		Artikel 205
Artikel 126b		Artikel 208
Artikel 127b		Artikel 207
Artikel 5a		Artikel 209, stk. 1
Artikel 8, stk. 2a og stk. 2b, første afsnit		Artikel 209, stk. 2, første afsnit
Artikel 8, stk. 2b, andet afsnit		Artikel 209, stk. 2, andet afsnit
Artikel 18a, stk. 1 og 2		Artikel 209, stk. 3 og 4
Artikel 20, stk. 2		Artikel 209, stk. 5
Artikel 40, stk. 1a, første afsnit		Artikel 209, stk. 6
Artikel 40, stk. 3a		Artikel 209, stk. 7
Artikel 48, stk. 3		Artikel 209, stk. 8
Artikel 104, stk. 3, tredje afsnit		Artikel 209, stk. 9
Artikel 127d, stk. 1		Artikel 209, stk. 10
Artikel 111c		Artikel 210
Artikel 8, stk. 2b		Artikel 211, stk. 1

Artikel 20, stk. 2		Artikel 211, stk. 2
Artikel 40, stk. 1a		Artikel 211, stk. 3
Artikel 40, stk. 3a		Artikel 211, stk. 4
Artikel 126c		Artikel 211, stk. 5
Artikel 127d		Artikel 211, stk. 9
Artikel 127c		Artikel 212
Artikel 120		Artikel 213
Artikel 121, stk. 1		Artikel 214, stk. 1
Artikel 121, stk. 2, første afsnit		Artikel 214, stk. 2
Artikel 121, stk. 3, første afsnit		Artikel 214, stk. 3
Artikel 121, stk. 4		Artikel 214, stk. 4
Artikel 121a		Artikel 215
Artikel 8, stk. 3, litra a)-c)		Bilag I, punkt 1, 2 og 3
Artikel 8, stk. 3, litra d) til i)		Bilag I, punkt 6 til 12
Artikel 8, stk. 3, litra ia) til m)		Bilag I, punkt 14 til 20
Artikel 9		Bilag I, punkt 22
Bilag I		Bilag II
Artikel 49, stk. 2		Bilag IV, punkt 1
Artikel 49, stk. 2		Bilag IV, punkt 4
Artikel 49, stk. 3, første afsnit		Bilag IV, punkt 5
Artikel 50, stk. 1		Bilag IV, punkt 6
Artikel 50, stk. 2, første afsnit		Bilag IV, punkt 7
Artikel 54		Artikel 65 Bilag V
Artikel 11		Bilag VI
Artikel 59		Bilag VII, punkt 1 til 7