EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EG

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

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

med beaktande av kommissionens förslag,

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

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

av följande skäl:

(1) Rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel ([3]), rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av läkemedel ([4]), rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter ([5]), rådets direktiv 89/342/EEG av den 3 maj 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om fastställande av ytterligare bestämmelser för immunologiska läkemedel som består av vacciner, toxiner eller sera och allergener ([6]), rådets direktiv 89/343/EEG av den 3 maj 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar som rör farmaceutiska specialiteter ([7]), rådets direktiv 89/381/EEG av den 14 juni 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar som rör farmaceutiska specialiteter och som fastställer särskilda bestämmelser för läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa ([8]), rådets direktiv 92/25/EEG av den 31 mars 1992 om partihandeln med humanläkemedel ([9]), rådets direktiv 92/26/EEG av den 31 mars 1992 om klassificeringen vid tillhandahållande av humanläkemedel ([10]), rådets direktiv 92/27/EEG av den 31 mars 1992 om märkning av humanläkemedel och om bipacksedlar ([11]), rådets direktiv 92/28/EEG av den 31 mars 1992 om marknadsföring av humanläkemedel ([12]), rådets direktiv 92/73/EEG av den 22 september 1992 om utökad räckvidd för direktiv 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar beträffande läkemedel och fastställande av ytterligare bestämmelser som rör homeopatika ([13]) har undergått flera och omfattande ändringar. För att skapa klarhet och av rationella skäl bör därför en kodifiering företas av nämnda direktiv genom att sammanföra dem till en enda text.

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

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

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

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

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

([1]) EGT C 368, 20.12.1999, s. 3.
([2]) Europaparlamentets yttrande av den 3 juli 2001 (ännu ej offentliggjort i EGT) och rådets beslut av den 27 september 2001.
([3]) EGT 22, 9.2.1965, s. 369/65. Direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).
([4]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9).
([5]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/38/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 28).
([6]) EGT L 142, 25.5.1989, s. 14.
([7]) EGT L 142, 25.5.1989, s. 16.
([8]) EGT L 181, 28.6.1989, s. 44.
([9]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 1.
([10]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 5.
([11]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 8.
([12]) EGT L 113, 30.4.1992, s. 13.
([13]) EGT L 297, 13.10.1992, s. 8.

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

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

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

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

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

(12) Med undantag av sådana läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för gemenskapstillstånd som upprättats genom rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ([1]) bör ett godkännande för försäljning meddelat av en ansvarig myndighet i en medlemsstat erkännas av de ansvariga myndigheterna i övriga medlemsstater, såvida det inte finns starka skäl att anta att det aktuella läkemedlet, om det godkänns, kan medföra risker för människors hälsa. I händelse av tvist mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras på gemenskapsnivå och leda till ett enhetligt beslut inom det omdiskuterade området som skall vara bindande för de berörda medlemsstaterna. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.

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

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

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

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

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

(18) Alla föreskrifter som avser att reglera hanteringen av radiofarmaka måste utgå från bestämmelserna i rådets direktiv 84/466/Euratom av den 3 september 1984 om fastställande av grundläggande strålskyddsåtgärder för personer som genomgår medicinsk undersökning eller behandling ([2]). Hänsyn bör också tas till rådets direktiv 80/836/Euratom av den 15 juli 1980 om ändring av direktiv om fastställande av de grundläggande normerna för befolkningens och arbetstagarnas hälsoskydd mot de

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

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

faror som uppstår till följd av joniserande strålning [1], vilkas syfte är att förebygga att personal och patienter utsätts för extrema eller onödigt höga nivåer av joniserande strålning och särskilt till artikel 5c av det direktivet, som kräver att tillstånd inhämtas på förhand för tillsats av radioaktiva ämnen vid produktion och tillverkning av läkemedel liksom även för import av sådana läkemedel.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(36) Var och en som bedriver partihandel med läkemedel bör inneha särskilt tillstånd. Apoteksföreståndare och personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten och som uteslutande ägnar sig åt denna verksamhet bör undantas från kravet på särskilt tillstånd. För att kontrollera hela distributionskedjan för läkemedel är det dock nödvändigt för apoteksföreståndare och personer med behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten att föra register över transaktionerna.

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

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

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

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

(41) Försäljning av läkemedel vilkas märkning och bipacksedlar följer bestämmelserna i detta direktiv bör inte förbjudas eller hindras av skäl som har samband med märkningen eller bipacksedeln.

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

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

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

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

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

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

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

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

([1]) EGT L 250, 19.9.1984, s. 17. Direktivet ändrat genom direktiv 97/55/EG (EGT L 290, 23.10.1997, s. 18).

([2]) EGT L 298, 17.10.1989, s. 23. Direktivet ändrat genom direktiv 97/36/EG (EGT L 202, 30.7.1997, s. 60).

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

(51) Det bör vara möjligt att, på villkor som innebär vissa begränsningar, lämna ut gratisprover av läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut sådana så att dessa personer kan bli förtrogna med nya produkter och skaffa sig erfarenhet av att hantera dem.

(52) De personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel måste ha tillgång till en neutral och objektiv informationskälla beträffande de produkter som är tillgängliga på marknaden. Det är dock medlemsstaternas uppgift att vidta alla åtgärder i detta syfte mot bakgrund av förhållandena i det egna landet.

(53) Varje företag som tillverkar eller importerar läkemedel bör införa metoder för att säkerställa att all information som ges om ett läkemedel överensstämmer med de godkända användningsvillkoren.

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

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

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

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

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

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

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

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

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

AVDELNING I

DEFINITIONER

Artikel 1

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

1. *farmaceutisk specialitet:*

   varje färdigberett läkemedel som försäljs under ett särskilt namn och i en särskild förpackning.

2. *läkemedel:*

   varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor,

   varje substans eller kombination av substanser som är avsedd att tillföras människor i syfte att ställa diagnos eller att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner.

3. *substans:*

   varje ämne oavsett ursprung, såsom

   — humant, t.ex.

     blod och blodprodukter från människa,

   — animaliskt, t.ex.

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

   — vegetabiliskt, t.ex.

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

   — kemiskt, t.ex.

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

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

4. *immunologiska läkemedel:*

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

a) Vacciner, toxiner eller sera omfattar i synnerhet

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

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

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

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

5. *homeopatikum:*

varje medel som framställts av s.k. stamberedningar (produkter, substanser eller kompositioner) samt enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna.

Ett homeopatikum kan även innehålla ett antal farmaceutiska beståndsdelar.

6. *radiofarmakon* (radioaktivt läkemedel):

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

7. *radionuklidgenerator:*

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

8. *radionuklidkit:*

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

9. *radionuklidprekursor:*

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

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

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

11. *biverkning:*

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

12. *allvarlig biverkning:*

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

13. *oförutsedd biverkning:*

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

14. *periodiska säkerhetsrapporter:*

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

15. *säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts:*

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

16. *missbruk av läkemedel:*

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

17. *partihandel med läkemedel:*

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

18. *allmännyttig skyldighet:*

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

19. *recept:*

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

20. *läkemedlets namn:*

det namn som åsatts ett läkemedel och som kan utgöras av ett fantasinamn, en gängse benämning tillsammans med ett varumärke eller tillverkarens namn eller en vetenskaplig benämning tillsammans med ett varumärke eller tillverkarens namn; risk för förväxling mellan fantasinamnet och den gängse benämningen får inte finnas.

21. *gängse benämning:*

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

22. *läkemedlets styrka:*

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

23. *läkemedelsbehållare:*

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

24. *yttre förpackning:*

den förpackning som läkemedelsbehållaren placerats i.

25. *märkning:*

informationen på läkemedelsbehållaren eller på den yttre förpackningen.

26. *bipacksedel:*

det informationsblad för användaren som åtföljer läkemedlet.

27. *myndighet:*

Europeiska läkemedelsmyndigheten, inrättad genom förordning (EEG) nr 2309/93.

28. *risk för människors hälsa:*

varje risk i samband med läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

AVDELNING II

TILLÄMPNINGSOMRÅDE

Artikel 2

Bestämmelserna i detta direktiv skall gälla sådana läkemedel som är avsedda för människor och för försäljning inom medlemsstaterna.

Artikel 3

Detta direktiv skall inte gälla

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

2. varje läkemedel som beretts på apotek enligt en farmakopéföreskrift och är avsett att säljas direkt till de patienter som betjänas av apoteket (dvs. icke receptpliktiga läkemedel),

3. läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling,

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

5. radionuklider i form av slutna strålningskällor,

6. helblod, plasma eller blodceller av humant ursprung.

Artikel 4

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

2. Detta direktiv skall gälla med förbehåll för rådets beslut 86/346/EEG om godkännande på gemenskapens vägnar av den europeiska överenskommelsen om utbyte av terapeutiska substanser av humant ursprung ([1])

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

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

Artikel 5

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

AVDELNING III

FÖRSÄLJNING

KAPITEL 1

Godkännande för försäljning

Artikel 6

1. Ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den ansvariga myndigheten i medlemsstaten meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EEG) nr 2309/93.

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

Artikel 7

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

Artikel 8

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

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

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

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

b) Läkemedlets namn.

c) Uppgifter om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i läkemedlet i enlighet med gängse nomenklatur, med uteslutande av kemiska bruttoformler, men med angivande av de internationella generiska benämningar som rekommenderats av Världshälsoorganisationen i de fall det finns någon sådan benämning.

d) Beskrivning av tillverkningsmetoden.

e) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

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

g) I tillämpliga fall skälen till eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av läkemedlet, administration till patienter och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om eventuella potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.

h) Beskrivning av de kontrollmetoder som tillämpas av tillverkaren (kvalitativ och kvantitativ analys av beståndsdelarna och av slutprodukten, speciella undersökningar, t.ex. sterilitetstest, undersökningar som avser förekomst av pyrogener och tungmetaller, stabilitet, toxicitet, biologiska undersökningar, kontroller utförda under tillverkningsprocessens gång).

i) Resultat av

— fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska undersökningar,

— toxikologiska och farmakologiska undersökningar,

— kliniska prövningar.

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

j) En sammanfattning, i överensstämmelse med artikel 11, av produktens egenskaper, ett eller flera prover eller modeller på den läkemedelsbehållare och yttre förpackning som skall användas för läkemedlet tillsammans med en bipacksedel.

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

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

Denna information skall uppdateras regelbundet.

Artikel 9

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

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

— Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.

Artikel 10

1. Med undantag från bestämmelserna i artikel 8.3 i och med förbehåll för vad som gäller enligt lagstiftningen till skydd för industriell och kommersiell egendom skall

a) sökanden inte åläggas att lägga fram resultat av toxikologiska och farmakologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar om han kan visa

i) antingen att läkemedlet i allt väsentligt är jämförbart med ett läkemedel som godkänts i den medlemsstat som berörs av ansökan och att innehavaren av godkännandet för försäljning av det ursprungliga läkemedlet lämnat sitt medgivande till att de toxikologiska, farmakologiska och/eller kliniska referenser som framlagts i den ursprungliga ansökan om godkännande används som stöd för den aktuella ansökan,

ii) eller, att beståndsdelen eller beståndsdelarna i läkemedlet har en väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsmarginal i enlighet med publicerade data.

iii) eller att läkemedlet i allt väsentligt överensstämmer med ett läkemedel som under minst sex år varit tillåtet för försäljning inom gemenskapen i enlighet med gemenskapens gällande bestämmelser och som säljs inom den medlemsstat där ansökan inlämnats; denna period skall utsträckas till 10 år i fråga om högteknologiska läkemedel och som godkänts enligt det förfarande som införts genom artikel 2.5 i rådets direktiv 87/22/EEG ([1]) vidare får en medlemsstat utsträcka denna period till 10 år genom ett enda beslut som innefattar alla de läkemedel som saluförs inom medlemsstatens territorium när den anser det nödvändigt med hänsyn till folkhälsan; det står medlemsstater fritt att inte tillämpa sexårsperioden efter det att ett patent som skyddar originalläkemedlet upphört att gälla.

När läkemedlet är avsett för ett annat terapeutiskt ändamål än det som angivits för läkemedlet som försäljs eller om det är avsett att administreras på annat sätt eller i andra doser, måste emellertid resultaten av lämpliga toxikologiska och farmakologiska undersökningar och/eller lämpliga kliniska prövningar läggas fram.

b) i fråga om ett nytt läkemedel som innehåller kända substanser vilka hittills inte använts i kombination för terapeutiska ändamål resultaten av toxikologiska och farmakologiska undersökningar och av kliniska prövningar som avser samma kombination ges in men det är inte nödvändigt att lämna in referenser för varje enskild beståndsdel.

2. Bilaga I skall tillämpas på motsvarande sätt i de fall hänvisning görs till publicerade data i enlighet med punkt 1 a ii.

Artikel 11

En sammanfattning av produktens egenskaper skall innehålla följande uppgifter:

1. Läkemedlets namn.

2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen med avseende på de verksamma beståndsdelarna och beståndsdelarna i de hjälpsubstanser som det är väsentligt att känna till för att korrekt administrera läkemedlet. De gängse benämningarna eller kemiska beteckningar skall användas.

([1]) EGT L 15, 17.1.1987, s.38. Direktivet upphävt genom direktiv 93/41/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 40).

3. Läkemedelsform.

4. Farmakologiska egenskaper och i den mån sådan information är av betydelse för den terapeutiska användningen, farmakokinetiska element.

5. Kliniska uppgifter

5.1 indikationer,

5.2 kontraindikationer,

5.3 biverkningar (frekvens och svårighetsgrad),

5.4 särskilda försiktighetsmått vid användningen, och för immunologiska läkemedel, uppgifter om alla de särskilda försiktighetsmått som skall iakttas av dem som handhar det immunologiska läkemedlet och av personer som administrerar det till patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsmått som patienten har att iaktta.

5.5 användning under graviditet och amning,

5.6 interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion,

5.7 dosering och administreringssätt för vuxna och, om så erfordras, för barn,

5.8 överdosering (symtom, åtgärder vid akut förgiftning, antidoter),

5.9 särskilda varningar,

5.10 inverkan på förmågan att köra bil och sköta maskiner.

6. Farmaceutiska uppgifter

6.1 viktigare inkompatibiliteter,

6.2 hållbarhet, om så erfordras efter upplösning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren först öppnats,

6.3 särskilda förvaringsföreskrifter,

6.4 läkemedelsbehållarens art och innehåll,

6.5 särskilda försiktighetsmått vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från sådana läkemedel, om så erfordras.

7. Namn eller firmanamn och adress eller firmaadress till den som meddelats försäljningstillstånd.

8. För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.

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

Artikel 12

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att de dokument och uppgifter som anges i artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 sammanställs av experter som har tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer och därefter överlämnas till den ansvariga myndigheten. Dokumenten och uppgifterna skall undertecknas av experterna.

2. Experterna skall, beroende på sina särskilda kvalifikationer

a) svara för uppgifter som faller inom deras kompetensområden (analys, farmakologi och liknande experimentella vetenskapsgrenar, kliniska prövningar) och objektivt redovisa erhållna resultat (kvalitativt och kvantitativt),

b) lägga fram resultat och data i enlighet med bilaga 1 samt därvid särskilt redovisa

— i fråga om analytikern, att läkemedlet överensstämmer med deklarerad sammansättning och samtidigt ange vilka kontrollmetoder som tillämpas av tillverkaren,

— i fråga om farmakologen eller specialisten med motsvarande experimentella kompetens, data över läkemedlets toxicitet och observerade farmakologiska egenskaper,

— i fråga om den som ansvarat för den kliniska prövningen, i vad mån man lyckats fastställa effekter hos patienter som behandlats med läkemedlet vilka överensstämmer med den dokumentation som sökanden överlämnat enligt artiklarna 8 och 10, huruvida patienterna tolererat läkemedlet väl, vilken dosering som den prövningsansvarige rekommenderar samt eventuella kontraindikationer och biverkningar,

c) i tillämpliga fall, på vilka grunder man hänvisat till publicerade data av det slag som avses i artikel 10.1 a ii, enligt de villkor som anges i bilaga 1.

3. Detaljerade rapporter från experterna skall ingå i den dokumentation som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning när den inges till den ansvariga myndigheten.

KAPITEL II

Särskilda bestämmelser avseende homeopatika

Artikel 13

1. Medlemsstaterna skall se till att homeopatika som tillverkas och släpps ut på marknaden inom gemenskapen är registrerade eller godkända enligt bestämmelserna i artiklarna 14, 15 och 16 ”såvida inte läkemedlen omfattas av en registrering eller

ett godkännande i enlighet med nationell lagstiftning till och med den 31 december 1993 (och oavsett en eventuell förlängning av registreringen eller godkännandet efter detta datum)." Varje medlemsstat skall ta vederbörlig hänsyn till registreringar och godkännanden som tidigare utfärdats i en annan medlemsstat,

2. En medlemsstat kan avstå från att inrätta ett särskilt, förenklat förfarande för registrering av sådana homeopatika som avses i artikel 14. En medlemsstat som tillämpar denna bestämmelse skall underrätta kommissionen om detta. Den berörda medlemsstaten skall, tillåta användning av homeopatika som registrerats av andra medlemsstater enligt artiklarna 14 och 15.

Artikel 14

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

— De skall administreras oralt eller appliceras utvärtes.

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

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

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

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

3. Bevis på terapeutisk effekt skall dock inte krävas för homeopatika som registrerats enligt punkt 1 i denna artikel eller, i tillämpliga fall, tillåtits enligt artikel 13.2.

Artikel 15

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

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

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

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

— Tillverkningstillstånd för det berörda medlet.

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

— Ett eller flera prover eller modeller av den yttre förpackningen och av läkemedelsbehållare till de medel som skall registreras.

— Uppgifter om medlets stabilitet.

Artikel 16

1. Andra homeopatika än de som avses i artikel 14.1 skall godkännas och förses med etikett enligt artiklarna 8, 10 och 11.

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

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

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

KAPITEL 3

Förfarande för godkännande för försäljning

Artikel 17

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att förfarandet vid meddelande av godkännanden för försäljning är avslutat inom 210 dagar efter det att en giltig ansökan inlämnats.

2. Om en medlemsstat finner att en ansökan om godkännande för försäljning redan är föremål för pågående granskning i en annan medlemsstat för samma läkemedel, får den förstnämnda medlemsstaten besluta att avbryta den noggranna granskningen av ansökan och avvakta den prövningsrapport som den andra medlemsstaten skall utarbeta enligt artikel 21.4.

Den förstnämnda medlemsstaten skall underrätta den andra medlemsstaten och den sökande om sitt beslut att avbryta den noggranna granskningen av den aktuella ansökan. Den andra medlemsstaten skall, så snart den har avslutat sin granskning av ansökan och fattat beslut, lämna en kopia av sin prövningsrapport till den förstnämnda medlemsstaten.

Artikel 18

En medlemsstat, som enligt artikel 8.3 l underrättas om att en annan medlemsstat har godkänt ett läkemedel för vilket ansökan om godkännande för försäljning har inlämnats i den förstnämnda medlemsstaten, skall utan dröjsmål begära att myndigheterna i den medlemsstat som beviljat godkännandet skall överlämna den prövningsrapport som avses i artikel 21.4.

Den förstnämnda medlemsstaten skall inom 90 dagar efter mottagandet av prövningsrapporten antingen erkänna den andra medlemsstatens beslut och den sammanfattning av produktens egenskaper som denna medlemsstat har godkänt eller tillämpa förfarandena i artiklarna 29–34, om den finner att det finns skäl att anta att det aktuella läkemedlet, om det tilläts, skulle kunna medföra risk för människors hälsa.

Artikel 19

Vid granskningen av ansökan enligt artikel 8 och artikel 10.1 gäller att den ansvariga myndigheten

1. skall se till att de uppgifter som lämnats som stöd för ansökan står i överensstämmelse med vad som föreskrivs i artikel 8 och artikel 10.1 och granska i vad mån villkoren för att meddela godkännande för försäljning är uppfyllda,

2. får underkasta läkemedlet, dess utgångsmaterial och, om så befinnes nödvändigt, dess mellanprodukter eller andra beståndsdelar undersökning av ett statligt laboratorium eller ett laboratorium som är inrättat för detta ändamål, och säkerställa att de kontrollmetoder, som används av tillverkaren och som redovisats i anslutning till ansökan om försäljningstillstånd i enlighet med artikel 8.3 h är tillfredsställande,

3. får när så är lämpligt ålägga sökanden att komplettera den dokumentation som fogats till ansökan på de punkter som innefattas i artikel 8.3 och artikel 10.1; när den ansvariga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de frister som angivits i artikel 17 börja löpa först när den begärda kompletteringen kommit in; likaså skall dessa frister förlängas med den tid som sökanden kan behöva för att avge en muntlig eller skriftlig förklaring.

Artikel 20

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att

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

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

Artikel 21

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

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

3. De ansvariga myndigheterna skall till myndigheten lämna en kopia av meddelandet om godkännande samt sammanfattningen av produktens egenskaper.

4. De ansvariga myndigheterna skall utarbeta en prövningsrapport och kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de analytiska, farmakologiska och toxikologiska undersökningarna och den kliniska prövningen av det aktuella läkemedlet. Prövningsrapporten skall uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

Artikel 22

I undantagsfall och efter samråd med den sökande får godkännande meddelas på vissa särskilt angivna villkor, t.ex.

— att ytterligare studier genomförs, efter det att godkännandet meddelats,

— att biverkningar av läkemedlet anmäls.

Dessa beslut i undantagsfall får fattas endast på objektiva och verifierbara grunder och skall bygga på något av de skäl som anges i del 4 G i bilaga 1.

Artikel 23

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

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

Artikel 24

Ett godkännande för försäljning skall gälla i fem år och kunna förnyas för en femårsperiod i taget, efter det att den som innehar godkännandet ansökt om detta senast tre månader innan det tidigare godkännandet upphör att gälla och den ansvariga myndigheten granskat en dokumentation som särskilt skall innehålla uppgifter om säkerhetsövervakning och annan information av betydelse för kontrollen av läkemedlet.

Artikel 25

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

Artikel 26

Godkännande för försäljning skall inte meddelas, om det efter granskning av de uppgifter och dokument som uppräknas i artikel 8 och artikel 10.1 framgår att

a) läkemedlet är skadligt vid normal användning, eller

b) att terapeutisk effekt saknas eller av sökanden inte har tillfredsställande dokumenterats, eller

c) att läkemedlets sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med deklarationen.

Godkännande skall inte heller meddelas om de uppgifter och den dokumentation som bifogats inte är i överensstämmelse med artikel 8 och artikel 10.1.

KAPITEL 4

Ömsesidigt erkännande av godkännanden

Artikel 27

1. I syfte att underlätta för medlemsstaterna att fatta gemensamma beslut om godkännanden av humanläkemedel på grundval av vetenskapliga kriterier avseende kvalitet, säkerhet och effekt och därigenom uppnå fri rörlighet för läkemedel inom gemenskapen inrättas härmed en kommitté för humanläkemedel, nedan kallad "kommittén". Kommittén skall ingå i myndigheten.

2. Utöver sina övriga ansvarsområden enligt gemenskapslagstiftning skall kommittén granska alla frågor, som rör meddelande, ändring eller återkallelse, tillfälligt eller slutgiltigt, av godkännanden för försäljning, och som hänskjuts till den enligt detta direktiv.

3. Kommittén skall utarbeta sin egen arbetsordning.

Artikel 28

1. Innehavaren av godkännandet skall före ansökan om erkännande av ett godkännande för försäljning underrätta den medlemsstat, som meddelade det godkännande på vilket ansökan stöds (i det följande kallad referensmedlemsstat), om att en ansökan kommer att inges enligt detta direktiv och meddela eventuella tillägg till den ursprungliga dokumentationen. Denna medlemsstat får kräva att den sökande skall förse den med alla uppgifter och dokument som behövs för kontroll av att de handlingar som skall inges är identiska med dem som låg till grund för godkännandet.

Innehavaren av godkännandet skall vidare begära att referensmedlemsstaten utarbetar en prövningsrapport för det aktuella läkemedlet eller i tillämpliga fall uppdaterar en eventuell, befintlig prövningsrapport. Denna medlemsstat skall utarbeta eller uppdatera prövningsrapporten inom 90 dagar efter mottagandet av begäran.

Samtidigt som ansökan inges enligt punkt 2 skall referensmedlemsstaten översända prövningsrapporten till den eller de medlemsstater som berörs av ansökan.

2. För att den som innehar ett godkännande för försäljning, som meddelats av en medlemsstat, skall få godkännandet erkänt i en eller flera medlemsstater enligt detta kapitel skall han lämna en ansökan till denna medlemsstat eller dessa medlemsstater tillsammans med den information och de uppgifter som avses i artikel 8, artikel 10.1 och artikel 11. Han skall intyga att dokumentationen är identisk med den som godkänts av referensmedlemsstaten eller ange de eventuella tillägg eller ändringar som gjorts. I det senare fallet skall han intyga att den sammanfattning av produktens egenskaper, som han föreslår enligt artikel 11 är identisk med den som godkänts enligt artikel 21 av referensmedlemsstaten. Han skall vidare intyga att all dokumentation som ligger till grund för förfarandet är identisk.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall anmäla denna ansökan till myndigheten och meddela vilka medlemsstater som berörs och ansökningsdatum samt översända en kopia av det godkännande som meddelats av referensmedlemsstaten. Han skall även sända kopior till myndigheten av eventuella godkännanden för försäljning som meddelats av andra medlemsstater för det aktuella läkemedlet och ange om någon ansökan om godkännande för försäljning vid tillfället behandlas i någon annan medlemsstat.

4. Utom i det undantagsfall som avses i artikel 29.1 skall varje medlemsstat erkänna det godkännande för försäljning som beviljats av referensmedlemsstaten inom 90 dagar efter mottagandet av ansökan och prövningsrapporten. Medlemsstaten skall underrätta referensmedlemsstaten, övriga medlemsstater som berörs av ansökan, myndigheten och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 29

1. Om en medlemsstat finner skäl att anta att läkemedlet, om det godkändes, skulle kunna medföra risk för människors hälsa skall den, utan dröjsmål underrätta den sökande, referensmedlemsstaten, eventuella övriga medlemsstater som berörs av ansökan och myndigheten. Medlemsstaten skall redovisa utförliga skäl och ange på vilket sätt eventuella brister i ansökan kan åtgärdas.

2. Samtliga berörda medlemsstater skall eftersträva att nå enighet om vilka åtgärder som skall vidtas med anledning av ansökan. De skall bereda den sökande möjlighet att redovisa sina synpunkter muntligt eller skriftligt. Om medlemsstaterna inte har nått enighet inom den tidsgräns som avses i artikel 28.4, skall de dock utan dröjsmål informera myndigheten för att ärendet skall hänskjutas till kommittén för prövning enligt det förfarande som anges i artikel 32.

3. Inom den tidsgräns som avses i artikel 28.4, skall de berörda medlemsstaterna lämna en utförlig redovisning till kommittén om de frågor de inte kunnat nå enighet om och motiven för de olika ståndpunkterna. Den sökande skall erhålla en kopia av denna redovisning.

4. Den sökande skall utan dröjsmål, så snart han underrättats om att frågan har hänskjutits till kommittén, översända en kopia av den information och de uppgifter som avses i artikel 28.2 till kommittén.

Artikel 30

Om flera ansökningar ingivits enligt artikel 8, artikel 10.1 och artikel 11 om godkännande för försäljning för ett visst läkemedel och olika beslut har fattats i medlemsstaterna beträffande meddelande eller tillfälligt återkallande av godkännandet av läkemedlet eller dess tillbakadragande, får en medlemsstat, kommissionen eller innehavaren av godkännandet för försäljning hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artikel 32.

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

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

Artikel 31

Medlemsstaterna, kommissionen, den sökande eller innehavaren av godkännandet för försäljning får i särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artikel 32, innan beslut fattas om en begäran om godkännande för försäljning, om tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av ett godkännande eller om varje annan ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig, i synnerhet för att beakta den information som inhämtats enligt kapitel IX.

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

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

Artikel 32

1. När det förfarande som beskrivs i denna artikel skall tillämpas, skall kommittén behandla den fråga det gäller och avge ett yttrande med redovisning av motiven inom 90 dagar från det att frågan hänsköts till den.

I frågor som hänskjuts till kommittén enligt artiklarna 30 och 31 får dock denna tid utsträckas med ytterligare 90 dagar.

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

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

3. I de fall som avses i artiklarna 29 och 30 skall kommittén, innan den avger sitt yttrande, bereda innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar.

I det fall som avses i artikel 31 skall innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanas att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar.

Kommittén får, om den så anser lämpligt, inbjuda varje annan person att lämna information i frågan till den.

Kommittén får förlänga den tidsfrist som avses i punkt 1 med den tid som innehavaren av godkännandet för försäljning behöver för att förbereda muntliga eller skriftliga förklaringar.

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

— ansökan inte motsvarar kriterierna för godkännande för försäljning, eller att

— den sammanfattning av produktens egenskaper, som den sökande föreslagit enligt artikel 11, bör ändras, eller att

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

— ett godkännande för försäljning bör ändras eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallas.

Innehavaren av godkännandet kan inom 15 dagar efter det att han mottagit yttrandet skriftligen meddela myndigheten att han önskar överklaga beslutet. Om så är fallet, skall han inom 60 dagar från det att han mottagit yttrandet fullständigt ange de grunder han vill åberopa till stöd för sitt överklagande till myndigheten. Kommittén skall inom 60 dagar efter det att den mottagit grunderna till överklagandet avgöra om dess yttrande skall ändras, och beslutet med anledning av överklagandet skall bifogas den prövningsrapport som avses i punkt 5.

5. Inom 30 dagar efter det att kommitténs slutliga yttrande antagits, skall myndigheten överlämna det till medlemsstaterna, kommissionen och innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en rapport om prövningen av läkemedlet, i vilken skälen till beslutet anges.

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

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

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

Artikel 33

Kommissionen skall, inom 30 dagar efter det att den mottagit yttrandet, utarbeta ett förslag till beslut i fråga om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen.

Om förslaget till beslut tillstyrker att godkännande för försäljning meddelas, skall de dokument som avses i artikel 32.5 a–b bifogas.

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

Det föreslagna beslutet skall överlämnas till medlemsstaterna och till den sökande.

Artikel 34

1. Slutligt beslut om ansökan skall fattas enligt det förfarande som fastställs i artikel 121.2.

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

Denna anpassning skall omfatta följande:

— Ständiga kommitténs yttrande skall lämnas skriftligt, utom i de fall som avses i artikel 33 tredje stycket.

— Varje medlemsstat skall ha minst 28 dagar till sitt förfogande för att lämna skriftliga anmärkningar angående beslutsförslaget till kommissionen.

— Varje medlemsstat skall skriftligt med angivande av utförliga skäl kunna begära att beslutsförslaget skall diskuteras i Ständiga kommittén.

Om kommissionen finner att de skriftliga anmärkningar som lämnats av en medlemsstat väcker betydelsefulla nya frågor av vetenskaplig eller teknisk natur som inte behandlats i myndighetens yttrande, skall ordföranden avbryta förfarandet och återremittera förslaget till myndigheten för vidare behandling.

De bestämmelser som krävs för att genomföra denna punkt skall antas av kommissionen enligt det förfarande som fastställs i artikel 121.2.

3. Beslut enligt punkt 1 skall riktas till berörda medlemsstater och meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning. Medlemsstaterna skall inom 30 dagar efter delgivningen av beslutet antingen meddela eller återkalla godkännande för försäljning eller ändra villkoren i det i nödvändig utsträckning för att följa beslutet. De skall underrätta kommissionen och myndigheten om detta.

Artikel 35

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

Kommissionen skall i samråd med myndigheten besluta om lämpliga förfaranden för granskning av ändringar av villkoren i godkännandet för försäljning.

I dessa förfaranden skall ingå ett anmälningssystem eller administrativa förfaranden för mindre ändringar, och begreppet ”mindre ändring” skall ges en klar definition.

Dessa förfaranden skall antas av kommissionen genom en tillämpningsförordning enligt det förfarande som fastställs i artikel 121.2.

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

Artikel 36

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

2. Utan att detta skall påverka bestämmelserna i artikel 31, får medlemsstaten i undantagsfall, då skyndsamma åtgärder är av avgörande betydelse för skyddet av människors hälsa tillfälligt förbjuda försäljning och användning av läkemedlet inom dess territorium i avvaktan på det definitiva beslutet. Medlemsstaten skall senast följande vardag underrätta kommissionen och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

Artikel 37

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

Artikel 38

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

2. Före den 1 januari 2001 skall kommissionen offentliggöra en detaljerad redogörelse över tillämpningen av de förfaranden som fastställs i detta kapitel och föreslå de eventuella ändringar som kan visa sig nödvändiga för att förbättra dessa förfaranden.

Rådet skall inom ett år, efter det att kommissionen framlagt sitt förslag, besluta om det på det sätt som föreskrivs i fördraget.

Artikel 39

Bestämmelserna i artiklarna 27–34 skall inte tillämpas på de homeopatika som anges i artikel 16.2.

AVDELNING IV

TILLVERKNING – IMPORT

Artikel 40

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

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

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

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

Artikel 41

För tillstånd till tillverkning krävs minst följande:

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

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

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

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

Artikel 42

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

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

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

Artikel 43

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

Artikel 44

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

Artikel 45

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

Artikel 46

Den som beviljats tillstånd till tillverkning skall minst vara skyldig att

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

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

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

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

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

f) rätta sig efter principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel i enlighet med gemenskapens lagstiftning.

Artikel 47

De principer och riktlinjer för god tillverkningssed för läkemedel som avses i artikel 46 f skall antas i form av ett direktiv i enlighet med det förfarande som fastställts i artikel 121.2.

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

Artikel 48

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

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

Artikel 49

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

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

Om utbildningen följs av en period med teoretisk och praktisk utbildning under minst ett år och innefattar en period av minst sex månader på ett apotek som är öppet för allmänheten och bekräftats genom en examen på högskolenivå, kan minimilängden av universitetskursen reduceras till 3 1/2 år.

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

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

— Tillämpad fysik

— Allmän och oorganisk kemi

— Organisk kemi

— Analytisk kemi

— Farmaceutisk kemi, inklusive analys av läkemedel

— Allmän och tillämpad biokemi (medicinsk)

— Fysiologi

— Mikrobiologi

— Farmakologi

— Farmaceutisk teknologi

— Toxikologi

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

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

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

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

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

Artikel 50

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

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

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

Artikel 51

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

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

b) att varje tillverkningssats av läkemedel som härrör från tredje land undergått en fullständig kvalitativ analys i den importerande medlemsstaten och en kvantitativ analys av åtminstone de aktiva beståndsdelarna och samtliga övriga undersökningar och kontroller som krävs för att garantera läkemedlens kvalitet i enlighet med de krav som legat till grund för godkännandet för försäljning.

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

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

3. I samtliga fall, och särskilt ifråga om läkemedel som omfattas av godkännande för försäljning, gäller att den som besitter särskild kompetens måste intyga i en journal eller någon annan likvärdig handling som upprättats för detta ändamål, att varje produktionssats uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Journalen eller den därmed likvärdiga handlingen

skall hållas aktuell och disponibel för kontrollmyndighetens företrädare under den tid som fastställts i medlemsstatens bestämmelser och i varje fall under minst fem år.

Artikel 52

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

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

Artikel 53

Bestämmelserna i denna avdelning skall därutöver tillämpas på homeopatika.

AVDELNING V

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Artikel 54

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

a) Läkemedlets namn, följt av den gängse benämningen om läkemedlet endast innehåller en aktiv beståndsdel och dess namn är ett fantasinamn. Om ett läkemedel finns i flera läkemedelsformer och/eller styrkor skall läkemedelsformen och/eller styrkan (för spädbarn, barn resp. vuxna) ingå i läkemedlets namn.

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

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

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

e) Administreringssätt och, om så är nödvändigt, administreringsväg.

f) En särskild varning att läkemedlet måste förvaras oåtkomligt för barn.

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

h) Utgångsdatum i klartext (månad/år).

i) Särskilda förvaringsanvisningar, om så erfordras.

j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel, om så erfordras.

k) Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning.

l) Numret på godkännandet för försäljning.

m) Tillverkarens nummer på tillverkningssatsen.

n) Vid självmedicinering, bruksanvisning för läkemedlet.

Artikel 55

1. De uppgifter som anges i artiklarna 54 och 62 skall förekomma på läkemedelsbehållare, med undantag av sådana läkemedelsbehållare som avses i punkterna 2 och 3.

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

— Läkemedlets namn enligt artikel 54 a.

— Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning.

— Utgångsdatum.

— Satsnummer.

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

— Läkemedlets namn och, om så är nödvändigt, styrka och administreringsväg.

— Administreringssätt.

— Utgångsdatum.

— Satsnummer.

— Mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller per enhet.

Artikel 56

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

Artikel 57

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

— Läkemedlets pris.

— Villkoren för kostnadsersättning genom det sociala trygghetssystemet.

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

— Uppgifter för identifiering av läkemedlet samt om dess äkthet.

Artikel 58

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

Artikel 59

1. Bipacksedeln skall utformas i överensstämmelse med sammanfattningen av produktens egenskaper. Följande upplysningar skall lämnas i den ordning de tas upp nedan.

a) För identifiering av läkemedlet:

— Läkemedlets namn följt av den gängse benämningen om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och dess namn är ett fantasinamn. Om ett läkemedel finns i flera läkemedelsformer och/eller styrkor måste läkemedelsformen och/eller styrkan (till exempel för spädbarn, barn eller vuxna) ingå i läkemedlets namn.

— En fullständig redogörelse för de aktiva substansernas och hjälpämnenas art samt de aktiva substansernas mängd med användning av gängse benämningar för varje form som läkemedlet förekommer i.

— Läkemedelsform och halter per viktenhet, volymenhet eller antal doser av läkemedlet för varje form som läkemedlet förekommer i.

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

— Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och tillverkaren.

b) Terapeutiska indikationer.

c) En förteckning med de upplysningar som är nödvändiga innan läkemedlet tas in, nämligen

— kontraindikationer,

— lämpliga försiktighetsåtgärder vid användningen,

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

— särskilda varningar.

Denna förteckning måste

— ta hänsyn till vissa användarkategoriers speciella tillstånd (t.ex. barn, gravida eller ammande mödrar, äldre människor, patienter med särskilda sjukdomstillstånd),

— om så är påkallat, nämna de möjliga effekterna på förmågan att framföra fordon eller att sköta maskiner,

— ange de hjälpämnen som det är viktigt att känna till för att kunna använda läkemedlet på ett säkert och effektivt sätt och som upptas i de riktlinjer som skall offentliggöras enligt artikel 65.

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

— dosering,

— administreringssätt och, om så är nödvändigt, administreringsväg,

— hur ofta läkemedlet skall tillföras, om så krävs med angivande av lämplig tid vid vilken läkemedlet kan eller måste tas in,

samt, när så är lämpligt beroende på läkemedlets art

— behandlingstidens längd, om denna bör begränsas,

— vilka åtgärder som skall vidtas i händelse av överdosering (till exempel symptom, akuta åtgärder),

— vad som bör göras när en eller flera doser inte har tagits in,

— om så är nödvändigt, uppgift om risken vid utsättning.

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

kare om eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.

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

— en varning mot att använda läkemedlet efter detta datum,

— om så är lämpligt, särskilda förvaringsanvisningar,

— om så krävs, en varning för vissa synliga tecken på försämring av läkemedlets kvalitet.

g) Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.

2. Den behöriga myndigheten kan, utan hinder av punkt 1 b, besluta att vissa indikationer inte skall nämnas på bipacksedeln, om spridning av sådan information kan vara till allvarlig nackdel för patienten.

Artikel 60

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

Artikel 61

1. Vid ansökan om godkännande för försäljning för ett läkemedel skall ett eller flera prover på eller modeller av den yttre läkemedelsförpackningen och läkemedelsbehållaren tillställas de behöriga myndigheterna tillsammans med ett förslag till bipacksedel.

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

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

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

Artikel 62

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

Artikel 63

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

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

2. Bipacksedelns text måste vara lätt läsbar och utformad i för användaren klara och lättbegripliga ordalag på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet säljs.

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

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

Artikel 64

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

Artikel 65

Om så krävs skall kommissionen offentliggöra riktlinjer, i synnerhet i fråga om

— utformningen av särskilda varningstexter för vissa läkemedelskategorier,

— det särskilda informationsbehovet vid självadministrering,

— läsbarheten hos uppgifterna i märkningen och på bipacksedeln,

— metoder för identifiering och äkthetsprövning av läkemedel,

— förteckning över hjälpämnen som måste omnämnas i märkningen av läkemedel med anvisningar om hur hjälpämnena skall anges.

Dessa riktlinjer skall antas genom ett direktiv enligt det förfarande som anges i artikel 121.2.

Artikel 66

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

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

3. Märkningen av ampullen skall innehålla följande uppgifter:

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

— Satsidentifiering och utgångsdatum.

— Den internationella symbolen för radioaktivitet.

— Tillverkarens namn.

— Mängden radioaktivitet i enlighet med punkt 2.

Artikel 67

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

Artikel 68

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

Artikel 69

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

— Det vetenskapliga namnet på stamprodukten (eller stamprodukterna) åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används enligt artikel 1.5.

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

— Administrationssätt och, om så är nödvändigt, administrationsväg.

— Utgångsdatum i klartext (månad, år).

— Beredningsform.

— Försäljningsförpackningens innehåll.

— Eventuella särskilda lagringsföreskrifter.

— Om så är nödvändigt, en särskild varningstext.

— Tillverkarens satsnummer.

— Registreringsnummer.

— Texten ”homeopatikum utan erkända terapeutiska indikationer”.

— En varningstext som uppmanar användaren att rådfråga läkare om symptomen kvarstår under den tid som läkemedlet används.

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

— Medlets pris.

— Villkoren för rabattering genom socialförsäkringsorgan.

AVDELNING VI

LÄKEMEDELSKLASSIFICERING

Artikel 70

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

— receptbelagt läkemedel, eller

— receptfritt läkemedel.

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

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

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

b) Läkemedel som endast lämnas ut på speciellt läkarrecept.

c) Läkemedel som i begränsad utsträckning lämnas ut på recept och endast är avsedda att användas inom vissa specialområden.

Artikel 71

1. Läkemedel skall vara receptbelagda om de

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

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

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

— normalt föreskrivs av läkare för att administreras parenteralt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b) andra förhållanden vid användningen som myndigheten har angivit.

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

Artikel 72

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

Artikel 73

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

Artikel 74

Då de behöriga myndigheterna efter femårsperiodens utgång skall förnya godkännandena för försäljning, eller om nya fakta kommer till deras kännedom, skall de pröva och i tillämpliga fall ändra klassificeringen av läkemedlen med tillämpning av de kriterier som anges i artikel 71.

Artikel 75

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

AVDELNING VII

PARTIHANDEL MED LÄKEMEDEL

Artikel 76

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

Artikel 77

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 78

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

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

Artikel 79

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

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

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

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

Artikel 80

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

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

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

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

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

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

— Datum.

— Läkemedlets namn.

— Levererad eller mottagen mängd.

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

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

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

Artikel 81

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

Utöver detta skall sådana skyldigheter, i enlighet med fördraget, vara berättigade med hänsyn till skyddet av folkhälsan och stå i proportion till syftet med skydd.

Artikel 82

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

— datum,

— läkemedlets namn och läkemedelsform,

— levererad mängd,

— leverantörens och mottagarens namn och adresser.

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

Artikel 83

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

— narkotiska eller psykotropa substanser inom deras territorier,

— läkemedel med blod som utgångsmaterial,

— immunologiska läkemedel,

— radioaktiva läkemedel.

Artikel 84

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

Artikel 85

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

AVDELNING VIII

MARKNADSFÖRING

Artikel 86

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

— läkemedelsreklam som riktas till allmänheten,

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

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

— tillhandahållande av prover,

([1]) EGT L 187, 9.6.1975, s. 23.

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

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

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

2. Följande omfattas inte av denna avdelning:

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

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

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

— Uttalanden som gäller människors hälsa och sjukdomar, förutsatt att ingen hänvisning, ens indirekt, görs till läkemedel.

Artikel 87

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

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

3. Marknadsföringen av läkemedel

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

— får inte vara missledande.

Artikel 88

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

— är receptbelagda, i enlighet med avdelning VI,

— innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen, i den mening som avses i internationella konventioner, som t.ex. Förenta nationernas konventioner av år 1961 och 1971,

— inte får marknadsföras till allmänheten enligt bestämmelserna i punkt 2 andra stycket.

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

Medlemsstaterna skall förbjuda att det i marknadsföring som riktas till allmänheten omnämns indikationer som

— tuberkulos,

— sexuellt överförda sjukdomar,

— andra allvarliga infektionssjukdomar,

— cancer och andra tumörsjukdomar,

— kronisk sömnlöshet,

— diabetes och andra ämnesomsättningssjukdomar.

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

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

5. Det förbud som avses i punkt 1 skall tillämpas utan att det påverkar tillämpningen av artikel 14 i direktiv 89/522/EEG.

6. Medlemsstaterna skall förbjuda industrin att distribuera läkemedel direkt till allmänheten i reklamsyfte; dock får de i särskilda fall godkänna sådan distribution i annat syfte.

Artikel 89

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

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

b) innehålla minst följande uppgifter:

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

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

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

2. Medlemsstaterna får besluta om att läkemedelsreklam som riktas till allmänheten får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets namn, om reklamen endast är avsedd som en påminnelse.

Artikel 90

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

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

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

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

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

e) uteslutande eller i första hand riktas till barn,

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

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

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

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

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

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

l) innehåller ett omnämnande av att läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning.

Artikel 91

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

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

— Läkemedlets leveransklassificering.

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

2. Medlemsstaterna får besluta om att läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets namn, om reklamen endast är avsedd som en påminnelse.

Artikel 92

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

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

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

Artikel 93

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

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

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

Artikel 94

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

2. Representationsförmånerna vid säljfrämjande sammankomster skall alltid ligga på en rimlig nivå och vara underordnade sammankomstens huvudsakliga syfte och får inte erbjudas andra än yrkesverksamma inom hälso- och sjukvård.

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

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

Artikel 95

Bestämmelserna i artikel 94.1 skall inte utgöra hinder för att direkt eller indirekt erbjuda representationsförmåner vid arrangemang som anordnas i rent yrkesmässigt och vetenskapligt syfte. Sådana representationsförmåner skall alltid ligga på en rimlig nivå och vara underordnad sammankomstens huvudsakliga vetenskapliga syfte. De får inte erbjudas andra än yrkesverksamma inom hälso- och sjukvård.

Artikel 96

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

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

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

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

d) Varje prov skall vara identiskt med den minsta förpackning som förekommer på marknaden.

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

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

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

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

Artikel 97

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

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

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

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

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

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

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

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

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

— dessutom kräva att ett beriktigande skall publiceras.

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

Artikel 98

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

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall

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

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

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

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

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

Artikel 99

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

Artikel 100

Marknadsföringen av sådana homeopatika som avses i artiklarna 13.2 och 14.1 skall vara underkastad bestämmelserna i denna avdelning, med undantag av artikel 87.1.

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

Dessutom kan varje medlemsstat förbjuda marknadsföring inom sitt territorium av sådana homeopatika som avses i artiklarna 13.2 och 14.1.

AVDELNING IX

SÄKERHETSÖVERVAKNING

Artikel 101

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

Medlemsstaterna får föreskriva särskilda krav för läkare och annan vårdpersonal i fråga om rapportering av misstänkta allvarliga eller oförutsedda biverkningar, i synnerhet om en sådan rapportering är ett villkor för godkännandet för försäljning.

Artikel 102

Medlemsstaterna skall upprätta ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa att lämpliga beslut fattas vid den administrativa tillsynen över de läkemedel som är godkända inom gemenskapen med beaktande av de uppgifter som framkommit om biverkningar av läkemedel vid normal användning. Detta system skall användas för att samla in information som är av betydelse för säkerhetsövervakningen, särskilt i fråga om biverkningar på människor, samt för att vetenskapligt utvärdera denna information.

Informationen skall kopplas till uppgifter om läkemedelskonsumtion.

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

Artikel 103

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

Denne kvalificerade person skall ansvara för följande:

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

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

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

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

Artikel 104

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vara skyldig att föra detaljerade register över samtliga misstänkta biverkningar inom gemenskapen eller i tredje land.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vara skyldig att registrera och rapportera alla misstänkta allvarliga biverkningar, som har anmälts till honom av vårdpersonal, till den ansvariga myndigheten i den medlemsstat på vars territorium biverkningen inträffat, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog anmälningen.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vara skyldig att registrera och rapportera alla övriga misstänkta allvarliga biverkningar som uppfyller rapporteringskraven i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 106.1 och som han rimligtvis kan förväntas ha kunskap om, till den ansvariga myndigheten i den medlemsstat på vars territorium biverkningen inträffat, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog informationen.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall tillse att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som inträffar i tredje land och som har kommit till innehavarens kännedom genom hälso- och sjukvårdspersonal rapporteras enligt de riktlinjer som avses i artikel 106.1, så att de finns tillgängliga för myndigheten och de ansvariga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet är godkänt för försäljning, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog informationen.

5. När det gäller läkemedel som har behandlats enligt direktiv 87/22/EEG eller handlagts enligt proceduren för ömsesidigt erkännande enligt artiklarna 17 och 18 i detta direktiv eller artikel 28.4 i detta direktiv samt läkemedel som hänskjutits i enlighet med artiklarna 32, 33 och 34 i detta direktiv, skall innehavaren av godkännandet för försäljning dessutom tillse att alla misstänkta allvarliga biverkningar som inträffar inom gemenskapen rapporteras i en form och med intervaller som fastställs tillsammans med referensmedlemsstaten eller en ansvarig myndighet som agerar som referensmedlemsstat, på ett sådant sätt att referensmedlemsstaten får tillgång till dem.

6. Om inte andra krav har fastställts som ett villkor för godkännande, eller fastställts senare på det sätt som föreskrivs i de riktlinjer som anges i artikel 106.1, skall register över alla biverkningar lämnas till de ansvariga myndigheterna i form av en periodisk säkerhetsrapport, antingen omedelbart vid begäran eller periodiskt på följande sätt: var sjätte månad under de första två åren efter det att godkännandet för försäljning beviljades, en gång om året under de följande två åren samt vid den tidpunkt då godkännandet skall förnyas för första gången. Därefter skall de säkerhetsrapporterna överlämnas vart femte år tillsammans med ansökan om förnyat godkännande för försäljning. Den periodiska säkerhetsrapporten skall innehålla en vetenskaplig utvärdering av nyttan och riskerna med läkemedlet.

7. Efter det att godkännandet för försäljning beviljats kan innehavaren av godkännandet för försäljning begära en ändring av de perioder som avses i denna artikel enligt det förfarande som föreskrivs i kommissionens förordning (EG) nr 541/95 ([1]).

Artikel 105

1. Myndigheten skall tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen inrätta ett nätverk för databehandling, för att underlätta utbytet av information om säkerhetsövervakning av läkemedel som säljs inom gemenskapen i syfte att tillåta ansvariga myndigheter i samtliga medlemsstater att ta del av informationen samtidigt.

2. Med hjälp av det nätverk som avses i punkt 1 skall medlemsstaterna säkerställa att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar som inträffat på deras territorium görs tillgängliga för myndigheten och övriga medlemsstater, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att de anmälts.

3. Medlemsstaterna skall säkerställa att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar som inträffat på deras territorium görs tillgängliga för innehavaren av godkännandet för försäljning, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att de anmälts.

([1]) EGT L 55, 11.3.1995, s. 7. Förordningen senast ändrad genom förordning (EG) nr 1146/98 (EGT L 159, 3.6.1998, s. 31).

Artikel 106

1. För att underlätta informationsutbytet om säkerhetsövervakning inom gemenskapen skall kommissionen i samråd med myndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma riktlinjer för hur rapporter om biverkningar skall sammanställas, kontrolleras och presenteras, inbegripet tekniska krav för informationsutbyte på elektronisk väg om säkerhetsövervakning, i ett internationellt godkänt format, och skall offentliggöra en referens till en internationellt godkänd medicinsk terminologi.

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

2. För tolkning av de definitioner som avses i artikel 1.11–1.16 och de principer som beskrivs i denna avdelning hänvisas innehavaren av godkännandet för försäljning och de ansvariga myndigheterna till de riktlinjer som avses i punkt 1.

Artikel 107

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

2. I brådskande fall får den berörda medlemsstaten tillfälligt dra in godkännandet för försäljning av ett läkemedel, förutsatt att myndigheten, kommissionen och övriga medlemsstater underrättas om detta senast nästföljande vardag.

Artikel 108

Varje ändring som kan visa sig nödvändig för att anpassa bestämmelserna i artikel 101–107 med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen skall antas enligt förfarandet i artikel 121.2.

AVDELNING X

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

Artikel 109

1. I fråga om användningen av blod och plasma från människa som utgångsmaterial för framställning av läkemedel skall medlemsstaterna vidta de åtgärder som krävs för att förebygga överföring av smittsamma sjukdomar. I den utsträckning som detta omfattas av de tillägg som hänvisas till i artikel 121.1 tillsammans med tillämpningen av monografierna i Europeiska farmakopén i fråga om blod och plasma skall dessa åtgärder omfatta de rekommendationer som utfärdats av Europarådet och Världshälsoorganisationen, särskilt vad beträffar valet och undersökningen av blod- och plasmagivare.

2. Medlemsstaterna skall vidta de åtgärder som krävs för att säkerställa att donatorer av blod och plasma från människa och blodgivningscentraler alltid kan identifieras.

3. Alla de säkerhetsgarantier som avses i punkterna 1 och 2 måste också ges av importörer av blod och plasma från människa från tredje land.

Artikel 110

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

AVDELNING XI

TILLSYN OCH SANKTIONER

Artikel 111

1. Den ansvariga myndigheten i den berörda medlemsstaten skall genom upprepade inspektioner säkerställa att de rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls.

Sådana inspektioner skall verkställas genom tjänstemän vid den ansvariga myndigheten som har befogenhet att

a) inspektera tillverkningsenheter eller försäljningsavdelningar och varje laboratorium som innehavare av tillverkningstillstånd anförtrott uppgiften att svara för kontroller som avses i artikel 20,

b) ta prover,

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

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

3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 skall företrädarna för den ansvariga myndigheten rapportera i vad mån tillverkaren rättar sig efter de principer och riktlinjer för

god tillverkningssed som fastställts i artikel 47. Innehållet i denna rapport skall överlämnas till den tillverkare som varit föremål för inspektionen.

Artikel 112

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

Artikel 113

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

Artikel 114

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

— ej avdödade vacciner,

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

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

— nya immunologiska läkemedel eller immunologiska läkemedel som tillverkats med hjälp av en teknik som är ny eller ändrad eller som är ny för en viss tillverkare, under en övergångsperiod som normalt anges i anslutning till godkännandet för försäljning,

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

2. De ansvariga myndigheterna kan, av hänsyn till folkhälsan och förutsatt att en medlemsstats lagstiftning tillåter detta, ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor att innan produkterna saluförs, för undersökning genom ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet särskilt inrättat laboratorium, sända in prover från varje tillverkningssats av bulkvaran och/eller den färdiga produkten innan den släpps fri för försäljning, såvida inte de ansvariga myndigheterna i en annan medlemsstat undersökt ifrågavarande tillverkningssats och förklarat att den uppfyller de specifikationer som har godkänts. Medlemsstaterna skall se till att varje sådan undersökning slutförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

Artikel 115

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

Artikel 116

Den ansvariga myndigheten i medlemsstaten skall tillfälligt dra in eller återkalla godkännandet för försäljning, om läkemedlet visas vara skadligt vid normal användning eller om den visar sig sakna terapeutisk effekt eller om sammansättningen till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt saknas, om det kan fastställas att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

Godkännandet skall också tillfälligt dras in eller återkallas om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, artikel 10.1 och artikel 11 är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 23, eller om de kontroller som avses i artikel 112 inte utförts.

Artikel 117

1. Utan hinder av de åtgärder som föreskrivits i artikel 116 skall medlemsstaterna genom lämpliga åtgärder se till att tillhandahållandet av ett visst läkemedel förbjuds och läkemedlet dras in från marknaden om

a) läkemedlet visar sig ha skadliga effekter vid normal användning, eller

b) det brister i terapeutisk effektivitet, eller

c) dess sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med vad som deklarerats, eller

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

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

Artikel 118

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

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

Artikel 119

Bestämmelserna i denna avdelning skall gälla för homeopatika, om inte annat följer av artikel 14.3.

AVDELNING XII

STÄNDIG KOMMITTÉ

Artikel 120

Alla ändringar som krävs för att anpassa bilaga 1 med hänsyn till de vetenskapliga och tekniska framstegen skall antas i enlighet med förfarandet i artikel 121.2.

Artikel 121

1. Kommissionen skall biträdas av en ständig kommitté för humanläkemedel för anpassning till tekniska framsteg av direktiven för avskaffande av tekniska handelshinder inom sektorn läkemedel, (nedan kallad ständiga kommittén).

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

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

3. Den ständiga kommittén skall själv anta sin arbetsordning.

AVDELNING XIII

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 122

Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att de berörda myndigheterna utbyter information som är av betydelse för att garantera att kraven för tillverkningstillstånd eller för godkännande för försäljning uppfylls.

Efter skälig begäran skall medlemsstaterna utan dröjsmål överlämna de protokoll som avses i artikel 111.3 till de ansvariga myndigheterna i en annan medlemsstat. Om den medlemsstat som tillställts protokollen efter att ha tagit del av dem inte anser sig kunna godkänna de slutsatser som dragits av de ansvariga myndigheterna i den stat i vilken rapporten upprättats, skall den meddela de berörda ansvariga myndigheterna skälen till detta och ha rätt att begära ytterligare uppgifter. Medlemsstaterna skall sträva efter att nå enighet. Om så anses nödvändigt på grund av starka meningsskiljaktigheter skall en av de berörda medlemsstaterna underrätta kommissionen.

Artikel 123

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

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

3. Medlemsstaterna skall säkerställa att lämplig information om en åtgärd som vidtagits i enlighet med punkterna 1 och 2 och som kan vara av betydelse för folkhälsan i tredje land utan dröjsmål kommer till Världshälsoorganisationens kännedom tillsammans med en kopia till myndigheten.

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

Artikel 124

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

Artikel 125

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

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

Beslut om godkännande för försäljning eller om återkallelse av godkännanden skall offentliggöras av varje medlemsstat genom lämplig officiell publikation.

Artikel 126

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

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

Artikel 127

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

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

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

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

AVDELNING XIV

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 128

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

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

Artikel 129

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

Artikel 130

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 6 november 2001.

På Europaparlamentets vägnar	*På rådets vägnar*
N. FONTAINE	D. REYNDERS
Ordförande	*Ordförande*

BILAGA I

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

INLEDNING

De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8 och artikel 10.1 skall redovisas i fyra delar enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som har offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen,* vol. 2: *Anvisning för sökande av försäljningstillstånd för läkemedel för humant bruk inom Europeiska gemenskapens medlemsstater.*

När de sökande sammanställer ansökningshandlingarna för försäljningstillståndet skall de beakta gemenskapens riktlinjer för läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som har offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen,* vol. 3 med bilagor: *Riktlinjer för kvalitet, säkerhet och effekt hos läkemedel för humant bruk.*

Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av läkemedlet i fråga skall ingå i ansökan vare sig de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är av särskild betydelse att alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda farmakologiska och toxikologiska eller kliniska prövningar eller försök, som har samband med produkten, anges. Efter det att försäljningstillstånd har beviljats, skall dessutom varje förändring av uppgifterna i ansökningshandlingarna, samtliga nytillkomna uppgifter som inte återfinns i den ursprungliga ansökan och samtliga biverkningsrapporter lämnas till de behöriga myndigheterna som underlag för den fortsatta bedömningen av läkemedlets värde i förhållande till riskerna för biverkningar.

I huvudavsnitten i denna bilaga anges kraven för samtliga kategorier av läkemedel. De kompletteras av avsnitt som innehåller särskilda bestämmelser för radioaktiva läkemedel och för biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som framställts av blod eller plasma från människa. De ytterligare särskilda kraven för biologiska läkemedel skall också tillämpas på läkemedel som framställs med de processer som avses i del A och första strecksatsen i del B i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93.

Medlemsstaterna skall även se till att samtliga djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål ([1]).

DEL 1

SAMMANFATTNING AV ANSÖKNINGSHANDLINGARNA

A. Administrativa uppgifter

Det läkemedel som ansökan gäller skall identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt läkemedelsform, administreringssätt, styrka och slutlig utformning inklusive förpackning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkningen (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Den sökande skall ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och, om så har skett, vilka produktprover som även har bifogats.

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

B. Sammanfattning av produktens egenskaper

Den sökande skall föreslå en sammanfattning av produktens egenskaper enligt artikel 11.

([1]) EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.

Dessutom skall den sökande tillhandahålla prover på eller modeller av förpackning, etiketter och bipacksedlar för läkemedlet.

C. **Expertrapporter**

Enligt artikel 12.2 skall den sökande lämna expertrapporter om den kemiska, farmaceutiska och biologiska, den farmakologiska och toxikologiska samt den kliniska dokumentationen.

Expertrapporten skall bestå av en kritisk bedömning av läkemedlets kvalitet och av de undersökningar som har utförts på djur och människa och meddela alla uppgifter som är av betydelse för bedömningen. Den skall utformas så att den möjliggör för läsaren att skaffa sig en god förståelse av läkemedlets egenskaper och kvalitet samt de föreslagna specifikationerna och kontrollmetoderna samt av dess säkerhet, effekt och för- och nackdelar.

Samtliga viktiga uppgifter skall sammanfattas i en bilaga till expertrapporten som, i alla de fall då detta är möjligt, även skall innehålla grafisk presentation eller tabeller. Expertrapporten och sammanfattningarna skall innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som återfinns i huvuddokumentationen.

Samtliga expertrapporter skall utarbetas av en person med lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet. Rapporten skall undertecknas av experten med angivande av datum och till den skall fogas kortfattade upplysningar om expertens utbildningsbakgrund samt om hans yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet. Expertens yrkesmässiga förhållande till sökanden skall anges.

DEL 2

KEMISKA, FARMACEUTISKA OCH BIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR AV LÄKEMEDEL

Samtliga undersökningsmetoder skall överensstämma med den vetenskapliga ståndpunkten vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas.

Undersökningsmetoden, eller i förekommande fall samtliga undersökningsmetoder, skall beskrivas tillräckligt ingående för att en kontrollundersökning skall kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning skall beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken skall om så är nödvändigt kompletteras med tillverkningsmetoden. Då det gäller undersökningsmetoder som ingår i *Europeisk farmakopé* eller i någon medlemsstats farmakopé kan denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

A. **Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om beståndsdelarna**

De uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8.3 c skall ställas samman enligt följande anvisningar.

1. *Kvalitativa uppgifter*

1.1 ”Kvalitativa uppgifter” om läkemedlets samtliga beståndsdelar skall avse beteckningen på eller beskrivning av

— den eller de aktiva substanserna,

— beståndsdelar i hjälpämnen, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen etc.,

— beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till patient, vilka ingår i läkemedlets hölje såsom kapslar, rektalkapslar etc.

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

1.2 Då det gäller radiofarmaceutiska kits som skall märkas radioaktivt efter att de har levererats av tillverkaren, skall den aktiva substansen anses vara den del av kompositionen som är avsedd att bära eller binda radionukliden. Detaljer om källan till radionukliden skall anges. Dessutom skall samtliga ämnen som är nödvändiga för den radioaktiva märkningen anges.

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

2. Den "gängse terminologi" som skall användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i läkemedel skall, oavsett övriga bestämmelser i artikel 8.3 c, avse

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

— för andra substanser, det internationella generiska namn som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inget sådant finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och tillverkningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,

— vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den "E"-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG ([1]) av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel.

3. *Kvantitativa uppgifter*

3.1 Vad gäller "kvantitativa uppgifter" om de verksamma substanserna i ett läkemedel måste, beroende på den aktuella beredningsformen, för varje aktiv substans anges massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per mass- eller volymenhet.

Enheter för biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av Världshälsoorganisationen skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats, skall enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om ämnenas aktivitet.

Biologisk aktivitet skall alltid, när så är möjligt, anges i massenheter.

Denna information skall kompletteras

— i fråga om injektionspreparat, med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som enhetsbehållaren innehåller, med hänsyn tagen till den användbara volymen, i förekommande fall efter upplösning,

— i fråga om läkemedel som är avsedda att ges droppvis, med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som ingår i det antal droppar som motsvarar 1 ml eller 1 g av beredningen,

— i fråga om siraper, emulsioner, granulat och andra beredningsformer som är avsedda att tillföras i uppmätta mängder, med massan eller biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.

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

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

3.4 För allergener skall de kvantitativa uppgifterna uttryckas med enheter av biologisk aktivitet, med undantag av väldefinierade allergener för vilka koncentrationen kan anges genom massa per volymenhet.

3.5 Kravet att ange innehållet av aktiva substanser med de aktiva molekyldelarnas massa, som i punkt 3.3, skall inte tillämpas på radioaktiva läkemedel. För radionuklider skall radioaktiviteten anges i becquerel vid ett visst datum och, om det är nödvändigt, klockslag med angivande av tidszon. Typen av strålning skall anges.

4. *Farmaceutiskt utvecklingsarbete*

4.1 En förklaring skall ges om valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare samt om hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten. Denna förklaring skall stödjas med vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översatsning skall anges och motiveras.

([1]) EGT L 11, 14.1.1978, s. 18. Direktivet senast ändrat genom 1985 års anslutningsakt.

4.2 För radioaktiva läkemedel skall denna förklaring även innehålla en bedömning av kemisk/strålningskemisk renhet och dess förhållande till fördelningen i organismen.

B. **Beskrivning av tillverkningsmetoden**

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

Av denna anledning skall den minst omfatta följande:

— Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av den farmaceutiska formen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.

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

— Den faktiska tillverkningsföreskriften med mängduppgifter för alla substanser som används, varvid dock i fråga om hjälpämnen, i den mån läkemedelsformen kräver sådana, endast ungefärliga mängder behöver uppges. Varje produkt som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång skall omnämnas. Varje översatsning skall anges och motiveras.

— Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i registreringsansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.

— Experimentella studier för validering av tillverkningsprocessen, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.

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

2. För radiofarmaceutiska kits skall beskrivningen av tillverkningsmetoden även innehålla uppgifter om tillverkningen av dessa kits och detaljer om det slutliga tillvägagångssätt som rekommenderas för att framställa det radioaktiva läkemedlet.

För radionuklider skall kärnreaktionerna behandlas.

C. **Kontroller av utgångsmaterialet**

1. I detta avsnitt avses med *utgångsmaterial* alla beståndsdelar som ingår i läkemedlet och, om så är nödvändigt, i den behållare som avses i avsnitt A punkt 1 ovan.

I fråga om

— en aktiv substans som inte beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, eller

— en aktiv substans som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, om den framställs enligt en metod som kan medföra förekomst av föroreningar som inte omnämns i monografin i farmakopén och för vilken monografin är otillräcklig för en tillfredsställande kvalitetskontroll, och

som tillverkas av någon annan än sökanden, kan denne vidta åtgärder så att tillverkaren av den aktiva substansen sammanställer en detaljerad beskrivning av tillverkningsmetoden, kvalitetskontrollen under tillverkningsprocessen och valideringen av processen och lämnar dessa handlingar direkt till den behöriga myndigheten. I detta fall skall tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningssatsernas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna.

De uppgifter och handlingar som skall åtfölja en ansökan om försäljningstillstånd enligt artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 skall innehålla resultaten av de undersökningar som gäller kvalitetskontrollen av de beståndsdelar som används, däribland också analyser av tillverkningssatser som särskilt gäller aktiva substanser. Dessa resultat skall sammanställas enligt följande föreskrifter:

1.1 Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

Monografierna i *Europeiska farmakopén* skall gälla för alla substanser som förekommer där.

Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat i fråga om produkter som framställs inom dess territorium kräva att de skall motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Beståndsdelar som uppfyller kraven i *Europeiska farmakopén* eller farmakopén i någon medlemsstat skall anses uppfylla kraven i artikel 8.3 h. I detta fall får beskrivningen av analysmetoderna ersättas med en utförlig hänvisning till ifrågavarande farmakopé.

Dock gäller att när ett utgångsmaterial, som är upptaget i *Europeiska farmakopén* eller i den nationella farmakopén i en medlemsstat, har framställts enligt en metod som kan ge upphov till föroreningar som inte täcks av farmakopémonografin, skall dessa föroreningar och de maximalt tillåtna halterna av dem uppges samtidigt som en lämplig analysmetod skall anges.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG.

Rutinundersökningar av varje tillverkningssats av utgångsmaterial skall ske på det sätt som har angivits i ansökningen om försäljningstillstånd. Om andra undersökningar än de som nämns i farmakopén utförs, skall det styrkas att utgångsmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna för någon substans enligt monografin i *Europeiska farmakopén* eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, kan den behöriga myndigheten kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av försäljningstillståndet för läkemedlet.

De behöriga myndigheterna skall underrätta de myndigheter som är ansvariga för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall till de myndigheter som ansvarar för farmakopén tillhandahålla detaljerade upplysningar om de brister som har ansetts finnas och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om ett utgångsmaterial varken finns beskrivet i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialet motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och, om så är nödvändigt, valideringen av de undersökningsmetoder som nämns i monografin samt en översättning om detta krävs.

1.2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

Beståndsdelar som inte är upptagna i någon farmakopé skall beskrivas i form av en monografi med följande rubriker:

a) Namnet på substansen enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2 skall kompletteras med uppgift om eventuella handelsnamn och vetenskapliga synonymer.

b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i *Europeiska farmakopén*, skall åtföljas av erforderliga förklarande detaljer, med särskilt angivande av den molekylära strukturen i tillämpliga fall. Den måste åtföljas av en tillfredsställande beskrivning av syntesmetoden. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, måste beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att karakterisera en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som verkan.

c) Identifieringsmetoder får redovisas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av undersökningar som bör utföras rutinmässigt.

d) Undersökningar av renhet skall beskrivas i relation till summan av förutsebara föroreningar, särskilt de som kan ha en skadlig effekt och, om så är nödvändigt, de som, med hänsyn till den kombination av substanser som avses i ansökan om godkännande för försäljning, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets stabilitet eller störa analysresultaten.

e) Med hänsyn till komplexa substanser av vegetabiliskt, animaliskt eller humant ursprung måste en distinktion göras mellan de fall då ett flertal farmakologiska effekter gör det nödvändigt att kontrollera huvudbeståndsdelarna i kemiskt, fysikaliskt eller biologiskt avseende och de fall då substanserna innehåller en eller flera grupper av huvudbeståndsdelar med likartad verkan och en övergripande doseringsmetod kan accepteras.

f) Om material av animaliskt eller humant ursprung används skall åtgärder för att säkerställa att materialet är fritt från potentiellt sjukdomsalstrande agens beskrivas.

g) För radionuklider skall radionuklidens art, isotopens beteckning, sannolika föroreningar, bäraren, användning och specifik aktivitet anges.

h) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid lagring av ett utgångsmaterial och, om det är nödvändigt, längsta lagringstid före förnyad undersökning skall anges.

1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

Följande information om de aktiva substanserna, vare sig de finns upptagna i farmakopéerna eller inte, skall ingå som en del av den allmänna beskrivningen av dessa substanser om läkemedlets biotillgänglighet är beroende av dessa förhållanden:

— Kristallform och löslighetskoefficienter.

— Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrisering.

— Kristallvattenhalt.

— Fördelningskoefficient olja/vatten ([1]).

De tre första strecksatserna skall inte tillämpas på substanser som uteslutande används i lösningar.

2. Kraven i denna punkt skall gälla biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa.

I denna punkt avses med utgångsmaterial varje substans som används vid tillverkningen av läkemedlet. Detta innefattar beståndsdelarna i läkemedlet och, om så är nödvändigt, dess behållare enligt avsnitt A punkt 1 ovan och även källmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av humant eller animaliskt ursprung och bioteknologiskt modifierade celler. Utgångsmaterialens ursprung och bakgrundshistoria skall beskrivas och dokumenteras.

I beskrivningen av utgångsmaterialen skall följande ingå: tillverkningsmetoderna, metoder för rening och inaktivering samt hur validering skett och alla metoder för kontroll av pågående tillverkningsprocesser som är avsedda att säkerställa slutproduktens kvalitet, säkerhet och oföränderlighet från tillverkningssats till tillverkningssats.

2.1 Om cellbanker används skall det kunna visas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade vid den nivå då de används i tillverkningen och därefter.

2.2 Frömaterial, cellbanker, pooler för sera eller plasma och andra material av biologiskt ursprung och, så vitt möjligt, källmaterialen som de utvunnits från skall undersökas för att spåra eventuella främmande agens.

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

2.3 Produktionen av vacciner skall så långt möjligt baseras på ett lotsystem för frön och på etablerade cellbanker. För serum skall väl beskrivna pooler med utgångsmaterial användas.

För bakteriella vacciner och virusvacciner skall smittämnets egenskaper visas på fröet. För levande vacciner skall dessutom de försvagande egenskapernas stabilitet visas på fröet. Om denna bevisning inte är tillräcklig skall de försvagande egenskaperna även visas under produktionsstadiet.

2.4 För allergener skall källmaterialens specifikationer och de kontrollmetoder som används för dem beskrivas så detaljerat som möjligt. I denna beskrivning skall uppgifter om insamling, förbehandling och lagring ingå.

2.5 För läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa skall ursprunget och kriterierna och metoderna vid insamling, transport och lagring av källmaterialet beskrivas och dokumenteras.

Väl beskrivna pooler för källmaterial skall användas.

3. Vad beträffar radioaktiva farmaka skall även målmaterial räknas som utgångsmaterial.

D. **Specifika åtgärder för att hindra överföring av animal spongiform encefalopati**

Den sökande måste styrka att den medicinska produkten tillverkas i enlighet med den vägledning om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och de uppdateringar av denna som offentliggjorts i volym 3 av kommissionens publikation *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*.

([1]) Behörig myndighet kan även begära pK/pH-värden om dessa anses erforderliga.

E. **Kontroll av mellanprodukterna under tillverkningsprocessen**

1. De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 i skall åtfölja ansökan om godkännande skall omfatta upplysningar om de kontroller som kan göras av mellanprodukterna under tillverkningsprocessens gång i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om produktens tekniska egenskaper.

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

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

2. För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa skall de metoder och kriterier för godkännande som Världshälsoorganisationen offentliggjort som rekommendationer *(Krav för biologiska produkter)* användas som riktlinjer för alla kontroller under tillverkningsprocessen som inte har specificerats i *Europeiska farmakopén* eller, om så inte är fallet, i någon medlemsstats nationella farmakopé.

   För inaktiverade eller avgiftade vacciner skall effektiv inaktivering eller avgiftning verifieras för varje produktionsserie, såvida inte kontrollen kräver en undersökning för vilken tillgången på mottagliga djur är begränsad. I detta fall skall undersökningen utföras till dess att det har säkerställts att produktionen är likformig och att en korrelation finns till lämpliga kontroller under tillverkningsprocessen. Därefter skall undersökningen ersättas med lämpliga kontroller under tillverkningsprocessen.

3. Vad gäller modifierade eller absorberade allergener skall dessa bestämmas kvalitativt och kvantitativt under tillverkningsprocessen på ett så sent stadium som möjligt.

F. **Kontroll av den färdiga produkten**

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

   I ansökan om godkännande för försäljning skall alla undersökningar som utförs rutinmässigt på varje sats av den färdiga produkten uppges. För de undersökningar som inte utförs rutinmässigt skall frekvensen uppges. Kvantitetsgränser för tillverkningen Frisläppningsgränser skall anges.

   De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 skall åtfölja ansökan om godkännande, skall omfatta uppgifter om de kontroller som skall göras av den färdiga produkten innan den släpps ut på marknaden. De skall redovisas enligt följande krav:

   Bestämmelserna i monografierna om läkemedelsformer, immunsera, vacciner och radioaktiva beredningar i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé skall tillämpas på samtliga produkter. För kontroller av biologiska läkemedel, som t.ex. immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa, för vilka specifikationer saknas i *Europeiska farmakopén* eller, i andra hand, farmakopén i en medlemsstat, skall de metoder och kriterier för godkännande som offentliggjorts som rekommendationer av Världshälsoorganisationen *(Krav på biologiska substanser)* tjäna som riktlinjer.

   Om man använder andra undersökningsmetoder eller gränsvärden än dem som nämns i monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i den nationella farmakopén i en medlemsstat, skall bevisning lämnas för att den färdiga produkten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där.

1.1 Allmänna kännetecken för den färdiga produkten

   Vissa undersökningar med avseende på produktens allmänna kännetecken skall alltid ingå i kontrollen av den färdiga produkten. Dessa undersökningar skall i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller mikrobiologiska undersökningar, organoleptiska kännetecken, fysikaliska kännetecken såsom densitet, pH, brytningsindex etc. För vart och ett av dessa kännetecken skall den sökande ange de normer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

Förhållandena vid undersökningen (i tillämpliga fall), den utrustning och apparatur som används och normerna skall beskrivas med exakta detaljuppgifter om sådana inte återfinns i *Europeiska farmakopén* eller medlemsstaternas farmakopéer. Detsamma skall gälla om de metoder som föreskrivs i de nämnda farmakopéerna inte kan tillämpas.

Dessutom skall fasta läkemedelsformer som skall administreras oralt underkastas *in vitro*-undersökningar beträffande den eller de aktiva substansernas frisättnings- och upplösningshastighet. Sådana undersökningar skall även utföras för läkemedel med andra administreringsvägar, om de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i fråga anser att detta är nödvändigt.

1.2 Identifiering och haltbestämning av den eller de verksamma aktiva substanserna

Identifieringen och haltbestämningen av den eller de aktiva substanserna skall utföras antingen på ett representativt genomsnittsprov från tillverkningssatsen eller genom att ett antal doseringsenheter analyseras individuellt.

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

På grundval av hållbarhetsundersökningarna skall tillverkaren lämna ett underbyggt förslag till högsta godtagbara toleransgränser för innehållet av den aktiva substansen i den färdiga produkten fram till slutet av den föreslagna hållbarhetstiden.

I vissa undantagsfall med särskilt komplexa blandningar, där en haltbestämning av aktiva substanser som ingår i stort antal eller föreligger i ringa mängd skulle kräva mycket komplicerade undersökningar, något som skulle vara svårt att genomföra för alla tillverkningssatser, kan haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukter utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i tillverkningsprocessen. Detta undantag får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågavarande substanser. Detta förenklade tillvägagångssätt skall kompletteras med en metod för kvantitativ bestämning som möjliggör för den behöriga myndigheten att försäkra sig om att läkemedlets sammansättning överensstämmer med den uppgivna specifikationen efter det att det har börjat säljas.

En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* skall vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning skall i samtliga fall då detta är möjligt kompletteras med referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av felmarginalen för resultatet. Om dessa undersökningar inte kan utföras på den färdiga produkten får de genomföras på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen.

När uppgifterna enligt B visar att en betydande översatsning av en aktiv substans görs vid tillverkningen av läkemedlet, skall beskrivningen av kontrollmetoden för den färdiga produkten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och, om så behövs, den toxikologisk-farmakologiska undersökningen av de förändringar som ifrågavarande beståndsdel har undergått samt, om möjligt, en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.

1.3 Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpsubstanserna

Om möjligt skall hjälpsubstanserna åtminstone underkastas karaktäriserande undersökningar.

Den undersökningsmetod som föreslås för identifiering av färgämnen måste kunna göra det möjligt att kontrollera att dessa ämnen är uppförda på den lista som ingår som bilaga till direktiv 78/25/EEG.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för konserveringsmedel och en kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet är obligatorisk för varje annan hjälpsubstans som kan antas påverka organiska funktioner negativt. En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för en hjälpsubstans som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga undersökningar.

1.4 Test på oskadlighet

1. Oberoende av de toxikologisk-farmakologiska undersökningar som redovisas tillsammans med ansökan om försäljningstillstånd skall de analytiska uppgifterna innefatta dokumentation som visar att läkemedlet är oskadligt, t.ex. beträffande sterilitet, bakteriella endotoxiner, pyrogenicitet och lokal tolerans hos djur, i de fall en sådan kontroll måste utföras rutinmässigt för att säkerställa produktens kvalitet.

2. Beträffande alla kontroller av biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa som inte finns specificerade i *Europeiska farmakopén* eller, i andra hand, i den nationella farmakopén i en medlemsstat skall de metoder och kriterier för godkännande som offentliggjorts som rekommendation av Världshälsoorganisationen *(Krav för biologiska substanser)* tjäna som riktlinjer.

3. För radioaktiva läkemedel skall radionuklidrenhet, strålningskemisk renhet och specifik aktivitet beskrivas. I fråga om radioaktivt innehåll får avvikelsen från vad som anges på etiketten inte överstiga ± 10 %.

För generatorer krävs uppgifter om undersökningarna av moder- och dotterradionuklider. För generatoreluat skall undersökningar av moderradionuklider och andra beståndsdelar i generatorsystemet tillhandahållas.

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

G. **Hållbarhetsundersökningar**

1. De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel 8.3 g och 8.3 h måste åtfölja ansökan om godkännande skall uppfylla följande krav:

En redogörelse skall lämnas över de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade lagringsförhållandena och de specifikationer för slutet av hållbarhetstiden som den sökande föreslår har fastställts.

Om det färdiga läkemedlet kan ge upphov till sönderfallsprodukter måste den sökande deklarera dessa och anvisa metoder för karakterisering och analys.

Konklusionerna skall innefatta de analysresultat som ligger till grund för beräkningen av hållbarhetstiden under de rekommenderade lagringsbetingelserna och specifikationerna för den färdiga produkten vid utgången av hållbarhetstiden under samma rekommenderade lagringsbetingelser.

Den högsta godtagbara nivån för sönderfallsprodukter vid utgången av hållbarhetstiden skall anges.

En studie av interaktionen mellan läkemedlet och behållaren skall redovisas om risk anses föreligga för en sådan interaktion, särskilt i fråga om injektionspreparat eller aerosoler för invärtes bruk.

2. Om, i fråga om biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa, hållbarhetsundersökningar inte kan utföras på de färdiga produkterna kan det godtas att undersökningar för att fastställa hållbarheten företas på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen. Dessutom skall den färdiga produktens hållbarhet även bedömas genom andra kompletterande undersökningar.

3. För radioaktiva läkemedel skall uppgifter om hållbarheten lämnas för radionuklidgeneratorer, radionuklidkits och radioaktivt märkta produkter. Hållbarheten under användning skall dokumenteras för radioaktiva läkemedel i flerdosbehållare.

DEL 3

TOXIKOLOGISKA OCH FARMAKOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

I. **Inledning**

1. De uppgifter och de dokument som enligt artiklarna 8.3 i och 10.1 måste åtfölja ansökan om godkännande, skall uppfylla de krav som anges nedan.

Medlemsstaterna skall säkerställa att testen på oskadlighet utförs enligt de bestämmelser om god laboratoriesed som anges i rådets direktiv 87/18/EEG ([1]) och 88/320/EEG ([2]).

Av de toxikologiska och farmakologiska undersökningarna måste följande framgå:

a) Den potentiella toxiciteten hos produkten och dess eventuella farliga och oönskade toxiska effekter när det används för människor enligt föreskrift. Den betydelse som dessa effekter skall tillmätas, skall bedömas med hänsyn till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som skall behandlas.

([1]) EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.
([2]) EGT L 145, 11.6.1988, s. 35. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 90/18/EEG (EGT L 11, 13.1.1990, s. 37).

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

Dessutom är det nödvändigt att delge de läkare som skall utföra den kliniska prövningen uppgifter om läkemedlets användbarhet vid sjukdomsbehandling.

2. Om ett läkemedel är avsett att användas utvärtes måste upptagningen undersökas med vederbörlig hänsyn till om produkten kan komma att användas på sprucken hud och till absorption genom andra ytor som kan komma i fråga. Endast om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar under sådana förhållanden kan man utesluta undersökningar av systemisk toxicitet, toxicitet på foster och studier av fortplantningsfunktionen.

Om däremot upptagning kan påvisas under terapeutiska experiment, skall toxicitetsundersökningar utföras på djur och, om detta är nödvändigt, även undersökningar av toxicitet på djurfoster.

I samtliga fall skall undersökningar av lokal tolerans efter upprepad applicering utföras med särskild noggrannhet och även omfatta histologiska undersökningar. Möjligheten till sensibilisering skall undersökas samt eventuella potentiellt cancerframkallande egenskaper i de fall som avses i punkt II E i denna del.

3. För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa kan kraven i denna del behöva anpassas till enskilda produkter. Därför skall den sökande lämna en förklaring till valet av undersökningsprogram.

När undersökningsprogrammet upprättas skall följande beaktas:

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

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

4. För radioaktiva läkemedel anses toxiciteten vara förknippad med en strålningsdos. Vid diagnos är detta en följd av användningen av radioaktiva farmaka – vid terapi är det den önskvärda egenskapen. Bedömningen av de radioaktiva farmakas oskadlighet och effektivitet skall därför inriktas på krav för läkemedlen och på strålningsdosimetriska aspekter. Organs och vävnaders exponering för strålning skall dokumenteras. Uppskattningar av den absorberade strålningsdosen skall beräknas med ett angivet, internationellt erkänt system via en bestämd administreringsväg.

5. Om en hjälpsubstans används för första gången inom det farmaceutiska området skall dess toxicitet och farmakokinetik undersökas.

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

II. *UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA*

A. **Toxicitet**

1. *Toxicitet efter enstaka dos*

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

Undersökningen av akut toxicitet måste utföras på två eller fler däggdjursarter av känd härkomst, såvida det inte kan motiveras att endast en art används. Normalt skall minst två olika administreringsvägar användas, varav en skall vara identisk med eller liknande den som föreslagits för användning på människa och den andra en väg som säkerställer systemisk absorption av substansen.

Denna studie skall omfatta de symptom som observeras och de lokala reaktioner som kan uppträda. Den period under vilken försöksdjuren skall undersökas skall fastställas av den ansvarige försöksledaren så att den är tillräckligt lång för att skador på eller läknad av vävnader eller organ skall kunna upptäckas. Periodens längd blir därigenom vanligtvis 14 dagar och lägst sju dagar. Djuren skall inte utsättas för långvarigt lidande. Djur som avlider

under försöksperioden skall obduceras liksom även djur som överlever till försöksperiodens slut. Histopatologiska undersökningar skall övervägas för varje organ som visar makroskopiska förändringar vid obduktionen. Största möjliga mängd upplysningar skall insamlas från de djur som används i studien.

Undersökningar av toxicitet efter en enstaka dos skall utföras så att symptom på akut toxicitet upptäcks och dödsorsaken fastställs i så stor utsträckning som detta rimligen låter sig göras. Hos lämpliga arter skall en kvantitativ uppskattning av den ungefärliga dödliga dosen göras och upplysningar inhämtas om sambandet mellan dos och effekt, men någon hög precisionsgrad krävs inte.

Dessa studier kan ge viss vägledning om de troliga effekterna av akut överdosering hos människa och kan vara till nytta vid utformningen av toxicitetsstudier som kräver upprepad dosering på lämpliga djurarter.

I fråga om kombinationer av aktiva substanser måste studien utföras så att det kan kontrolleras om toxiciteten ökar eller inte samt om nya toxiska effekter uppträder.

2. *Toxicitet vid upprepad dosering (subakut eller kronisk toxicitet)*

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

I allmänhet är det önskvärt att två undersökningar utförs, en korttidsstudie omfattande två till fyra veckor och en långtidsstudie. Längden av den senare måste avpassas efter den avsedda kliniska användningen. Dess syfte skall vara att på experimentell väg fastställa det icke-toxiska dosintervallet för läkemedlet och normalt skall studien pågå i tre till sex månader.

I fråga om läkemedel som skall administreras endast vid enstaka tillfällen till människor skall ett enda försök med en längd av två till fyra veckor utföras.

Om dock den ansvarige försöksledaren med hänsyn till den föreslagna användningstiden på människa väljer att låta studien pågå en längre eller kortare tid än vad som angivits ovan, skall han ange godtagbara skäl för detta.

Motivering skall även ges för valet av dosering.

Toxicitetsundersökningar vid upprepad dosering skall utföras på två olika däggdjursarter, av vilka en måste vara en icke-gnagare. Administreringsvägen eller -vägarna skall väljas med hänsyn tagen till det terapeutiska syftet och möjligheterna till systemisk absorption. Doseringsmetod och -frekvens skall tydligt anges.

Den högsta dosen bör sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar skall framträda. De lägre doserna skall göra det möjligt att bestämma hur väl djuret tolererar läkemedlet.

Om möjligt och alltid vid försök på små gnagare skall försöken och kontrollprocedurerna utformas med hänsyn till det aktuella problemets vidd och möjligheten att fastställa konfidensgränser.

Utvärderingen av de toxiska effekterna skall baseras på observationer av beteende och tillväxt samt hematologiska och biokemiska funktionella undersökningar, särskilt sådana som berör utsöndringsmekanismerna, och dessutom på obduktionsrapporter och tillhörande histologiska data. Valet och omfattningen av varje grupp av undersökningar skall anpassas till den djurart som används och den aktuella vetenskapliga kunskapen.

När det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna i detta direktiv får de kroniska långtidsstudierna, med undantag av de fall där undersökningarna av akut och subakut toxicitet har visat förekomst av potentiering eller nya toxiska effekter, modifieras på lämpligt sätt av försöksledaren, samtidigt som skälen för en sådan åtgärd skall redovisas.

B. **Undersökning av effekt på fortplantningsfunktionen**

Om resultaten av andra undersökningar avslöjar någonting som tyder på skadliga effekter på avkomman eller någon störning av fortplantningsförmågan hos hanne eller hona, skall detta utredas genom lämpliga undersökningar.

C. **Toxisk effekt på embryo och foster samt perinatal toxicitet**

Denna undersökning omfattar påvisande av toxiska och i synnerhet teratogena effekter som observerats hos fostret efter att den undersökta substansen har tillförts djuret under dräktigheten.

Även om dessa undersökningar hittills har haft endast begränsat värde vad gäller möjligheten att förutsäga sådana effekter genom att överföra resultaten till människa, anses de ge viktiga upplysningar i de fall resultaten visar sådana effekter som upptagning och andra avvikelser.

Att utelämna dessa undersökningar, antingen därför att läkemedlet i normala fall inte kommer att användas av kvinnor i fertil ålder eller av andra skäl, måste ges en tillfredsställande motivering.

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

Den detaljerade försöksuppläggningen (antal djur, vilka mängder som tillförts, dosernas fördelning över tiden och kriterierna för utvärdering av resultaten) skall anpassas till den vetenskapliga kunskapen vid den tid när ansökan lämnas in och vilken statistisk signifikansnivå som krävs för resultaten.

D. **Mutationsframkallande egenskaper**

Syftet med studierna av mutationsframkallande egenskaper är att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos individer eller celler och som har till följd att nya generationer via arvsanlagen får en bestående olikhet med föräldragenerationen. Denna typ av studier är obligatorisk för samtliga nya substanser.

Arten och antalet av undersökningsresultaten och kriterierna för utvärdering av dem skall vara beroende av hur långt de vetenskapliga kunskaperna nått vid den tid då ansökan lämnas in.

E. **Cancerframkallande egenskaper**

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

a) För substanser som uppvisar nära kemisk släktskap med substanser om vilka man vet att de kan framkalla cancer eller med substanser som kan bidra till uppkomsten av sådana effekter.

b) För substanser som har gett upphov till misstänkta förändringar under undersökningarna av toxicitet vid långvarig tillförsel.

c) För substanser som uppvisar resultat som ger anledning till misstanke under undersökningarna av mutationsframkallande egenskaper eller i andra korttidsundersökningar av cancerframkallande egenskaper.

Sådana undersökningar kan också krävas i fråga om substanser som skall ingå i läkemedel som kan förväntas bli tillförda regelbundet under långa perioder av patientens liv.

Tillvägagångssättet vid undersökningarna skall fastställas med hänsyn till de vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in.

F. **Farmakodynamik**

Denna rubrik innefattar variationer i de fysiologiska funktionerna som orsakas av läkemedlet, oavsett om dessa funktioner är normala eller har modifierats på experimentell väg.

Dessa studier skall planeras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

För det första skall de verkningar som den rekommenderade terapeutiska användningen grundar sig på beskrivas på ett tillfredsställande sätt. Resultaten skall uttryckas kvantitativt med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc. och om möjligt i jämförelse med data som hänför sig till en substans med känd effekt. När effekten anges vara starkare skall skillnaden påvisas och styrkas med säkerhetsmarginal.

För det andra skall den ansvarige forskaren lägga fram en allmän farmakologisk karakteristik av substansen med särskild hänsyn till biverkningar. I allmänhet skall de fysiologiska huvudfunktionerna undersökas. Dessa undersökningar måste göras mer ingående allt eftersom de doser som framkallar biverkningar närmar sig dem som krävs för att uppnå de huvudsakliga effekter som ligger till grund för den föreslagna användningen.

Försökstekniken skall, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. De experimentella resultaten skall läggas fram på ett överskådligt sätt, och statistisk signifikans skall anges när detta är relevant.

Om inte goda skäl för motsatsen kan anföras skall en undersökning göras för att fastställa om upprepad tillförsel av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

Undersökningar av aktiva substanser i kombination kan vara berättigade att göra antingen på farmakologiska grunder eller på grund av angiven terapeutisk effekt.

I det första fallet skall den farmakodynamiska studien påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen av värde vid terapeutisk användning.

I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom terapeutiska försök, skall det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas hos djur och betydelsen av eventuella biverkningar skall åtminstone undersökas.

Om det i kombinationen ingår en ny aktiv substans måste denna tidigare ha undersökts ingående.

G. Farmakokinetik

Med farmakokinetik avses studiet av de förändringar den aktiva substansen genomgår i organismen, vilket innefattar studiet av substansens absorption, distribution, omvandling i kroppen och utsöndring.

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

Uppgifter om distribution och elimination (dvs. omvandling i kroppen och utsöndring) skall vara obligatoriska i samtliga fall där man måste ha tillgång till sådana data för att fastställa doseringen hos människor och i fråga om kemoterapeutiska substanser (antibiotika etc.) och substanser vilkas användning betingas av att de saknar farmakodynamiska effekter (t.ex. många diagnostika etc.).

Farmakokinetisk undersökning av farmakologiskt aktiva substanser är nödvändig.

I fråga om nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt föreskrifterna i detta direktiv kan farmakokinetiska studier utelämnas om toxicitetsstudierna och de kliniska försöken motiverar detta.

H. Lokal tolerans

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

I. Väletablerad medicinsk användning

Följande särskilda regler skall tillämpas när man i enlighet med artikel 10.1 a ii vill styrka att användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är väletablerad med en godtagbar säkerhetsnivå:

a) Indikatorer på att den medicinska användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är ”väletablerad” är den tid under vilken de olika beståndsdelarna har använts, kvantitativa uppgifter om deras användning, graden av vetenskapligt intresse för deras användning (såsom den återspeglas i publicerad vetenskaplig litteratur) och den vetenskapliga bedömningens samstämmighet. Det kan därför krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om beståndsdelar med ”väletablerad användning”. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en medicinsk produkt skall anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av beståndsdelen inom gemenskapen dokumenterats.

b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande säkerhetsbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar bör lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller ej.

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

d) I expertrapporten måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som kommer att beviljas försäljningstillstånd.

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

DEL 4

KLINISK DOKUMENTATION

De uppgifter och den dokumentation som åtföljer ansökan om godkännande enligt artikel 8.3 i och artikel 10.1 skall lämnas enligt bestämmelserna nedan.

Med klinisk prövning avses varje systematisk studie av läkemedels effekt på människor, såväl patienter som frivilliga försökspersoner, i syfte att upptäcka eller bekräfta effekterna hos läkemedel som är föremål för undersökning och/eller att identifiera eventuella biverkningar av dem och/eller att studera deras absorption, distribution, metabolism och utsöndring så att man kan säkerställa läkemedlens effekt och oskadlighet.

Bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning skall grundas på kliniska prövningar som även innefattar kliniskt-farmakologiska prövningar som är avsedda att fastställa läkemedlets effekt och oskadlighet vid normal användning med beaktande av de terapeutiska indikationerna för användning på människa. Terapeutiska fördelar måste överväga i förhållande till potentiella risker.

A. **Allmänna krav**

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

Kliniska prövningar måste alltid föregås av tillräckliga farmakologiska och toxikologiska undersökningar som har utförts på djur enligt kraven i del 3 av denna bilaga. Försöksledaren måste göra sig förtrogen med de slutsatser som har dragits av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna och därför måste den sökande förse honom åtminstone med en försöksledarbroschyr som består av alla uppgifter av betydelse som är kända innan den kliniska prövningen inleds och som innefattar kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter, toxikologiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter för djur och resultat av tidigare kliniska prövningar tillsammans med de uppgifter som behövs för att motivera den föreslagna prövningens art, omfattning och längd. Fullständiga farmakologiska och toxikologiska rapporter skall finnas tillgängliga vid anfordran. Beträffande material av animaliskt ursprung eller från människa skall alla tillgängliga medel utnyttjas för att säkerställa att materialet skyddas mot smittämnen innan prövningen inleds.

B. **Utförande av prövningarna**

1. *God klinisk sed*

1.1 Alla skeden i den kliniska undersökningen, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, genomföras och rapporteras enligt god klinisk sed.

1.2 Alla kliniska prövningar skall utföras enligt de etiska principer som har fastlagts i den gällande, reviderade upplagan av Helsingforsdeklarationen. I princip skall varje försöksperson lämna sitt medgivande av fri vilja och med full kännedom om förhållandena vid prövningen och detta skall dokumenteras.

Den som bekostar prövningen och/eller försöksledaren skall lämna prövningsplan, (inklusive statistisk uppläggning) uppgift om metoder och dokumentation till den etiska kommitté som är närmast ansvarig för yttrande. Prövningen får inte inledas innan ett skriftligt yttrande från denna kommitté har mottagits.

1.3 I förväg upprättade förfaranden, som skall presenteras skriftligt i systematisk form, skall krävas för organisation, genomförande, insamling av uppgifter, dokumentation och verifikation vid den kliniska prövningen.

1.4 I fråga om radioaktiva läkemedel skall kliniska prövningar utföras med en läkare som har behörighet att använda radionuklider i medicinskt syfte som ansvarig för prövningen.

2. *Arkivering*

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vidta åtgärder för arkivering av dokumentationen.

a) Försöksledaren skall se till att koderna för identifiering av patienterna bevaras under minst 15 år efter det att prövningen har slutförts eller avbrutits.

b) Patientjournaler och andra källuppgifter skall bevaras under den längsta tid som tillåts av sjukhuset, institutionen eller den privata praktiken.

c) Den som bekostar prövningen eller annan person som är i besittning av uppgifterna skall bevara all annan dokumentation som rör prövningen under hela den tid som läkemedlet är godkänt. I denna information skall följande ingå:

— Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som undersöktes, referensläkemedlet och/eller det placebopreparat som användes.

— Standardförfaranden vid genomförandet.

— Alla skriftliga yttranden om försöksplan och metoder.

— Försöksledarens broschyr.

— Formulär med fallstudier för varje försöksperson.

— Slutrapport.

— Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.

d) Den som bekostar prövningen eller den följande ägaren skall bevara slutrapporten i fem år efter det att läkemedlet har upphört att vara godkänt.

Varje förändring av äganderätten till uppgifterna skall dokumenteras skriftligt.

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

C. **Redovisning av resultaten**

1. Uppgifterna om varje klinisk prövning måste vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning:

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

— Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.

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

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

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

3. De kliniska observationerna skall sammanfattas för varje prövning med uppgift om följande:

a) Antal patienter som har behandlats med uppgift om kön.

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

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

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

— inte fick någon behandling,

— fick ett placebopreparat,

— fick ett annat läkemedel med känd verkan,

— fick en annan behandling än läkemedelsterapi.

e) De iakttagna biverkningarnas frekvens.

f) Uppgifter om patienter som kan vara utsatta för ökad risk, t.ex. äldre, barn, kvinnor som är havande eller har menstruation, eller patienter vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.

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

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

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

5. Dessutom skall den för prövningen ansvarige klinikern alltid meddela sina iakttagelser i fråga om

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

b) eventuella interaktioner som har observerats med andra läkemedel som har givits samtidigt,

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

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

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

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

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

D. **Klinisk farmakologi**

1. *Farmakodynamik*

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

— förhållandet dos-respons och tidsförloppet för detta,

— motivering av doseringen och administreringsbetingelserna,

— om möjligt, verkningsmekanism.

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

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

2. *Farmakokinetik*

Följande farmakokinetiska egenskaper skall beskrivas:

— Absorption (hastighet och omfattning).

— Distribution.

— Metabolism.

— Utsöndring.

Kliniskt betydelsefulla egenskaper skall beskrivas, däribland även de kinetiska uppgifternas samband med doseringsregimen särskilt för riskutsatta patienter och skillnader mellan människa och de djurarter som har använts i de prekliniska studierna.

3. *Interaktioner*

Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel skall uppgifter lämnas om undersökningar med samtidig administrering som har utförts för att påvisa en eventuell förändring av läkemedlets farmakologiska verkan.

Om det finns farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner mellan substansen och andra läkemedel eller ämnen som alkohol, koffein, tobak eller nikotin som kan komma att intas samtidigt, eller om sådana interaktioner är sannolika, skall de beskrivas och diskuteras med särskild hänsyn till deras kliniska relevans och deras överensstämmelse med den uppgift om interaktioner som ingår i den sammanfattning av produktens egenskaper som skall inges enligt artikel 11.5.6.

E. **Biotillgänglighet/bioekvivalens**

En bedömning av biotillgängligheten måste göras i alla de fall då det är nödvändigt, t.ex. om den terapeutiska dosen ligger nära den toxiska dosen eller när tidigare undersökningar har visat på anomalier som kan sättas i samband med farmakodynamiska egenskaper som t.ex. varierande absorption.

Dessutom skall en bedömning av biotillgängligheten göras om det är nödvändigt för att påvisa bioekvivalens för de läkemedel som avses i artikel 10.1 a.

F. **Klinisk effekt och säkerhet**

1. I allmänhet skall kliniska prövningar utföras som ”kontrollerade kliniska prövningar” och om möjligt göras slumpmässigt. För varje annan uppläggning skall en motivering lämnas. Behandlingen av kontrollgruppen varierar från fall till fall och är också avhängigt av etiska överväganden. Därför kan det i vissa fall vara lämpligare att jämföra ett nytt läkemedels effekt med den som ett etablerat läkemedel med visat terapeutiskt värde har än med en placeboeffekt.

   Så långt som det är möjligt, och särskilt i prövningar där läkemedlets effekt är föremål för subjektiv uppskattning, skall åtgärder vidtas för att undvika en partisk bedömning bland annat genom slumpmässighet och blindtester.

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

3. Kliniska uppgifter som inte är vetenskapligt underbyggda om ett läkemedels effekt eller säkerhet vid normala användningsbetingelser kan inte godtas som tillfredsställande bevisning.

4. Värdet av uppgifter om ett läkemedels effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser ökar i betydande utsträckning om dessa uppgifter kommer från flera kompetenta kliniker som arbetar oberoende av varandra.

5. För vacciner och sera är försökspopulationens immunologiska status och ålder samt den lokala epidemiologin av avgörande betydelse och skall kontrolleras under prövningen och beskrivas fullständigt.

   För levande försvagade vacciner skall de kliniska prövningarna utformas så att en potentiell överföring av immuniseringsämnet från vaccinerade till icke-vaccinerade personer kan upptäckas. Om överföring är möjlig skall immuniseringsämnets genotypiska och fenotypiska stabilitet undersökas.

   För vacciner och immunologiska läkemedel skall uppföljningsstudierna även omfatta lämpliga immunologiska undersökningar och i tillämpliga fall analys av antikroppar.

6. De olika prövningarnas relevans för fastställandet av säkerheten och utvärderingsmetodernas giltighet skall diskuteras i expertrapporten.

7. Alla onormala händelser, även onormala kliniskt biologiska värden, skall redovisas separat och diskuteras, särskilt

   — på ett övergripande sätt,

   — i förhållande till verkningarnas art, allvarlighetsgrad och kausalitet.

8. En kritisk bedömning av den relativa säkerheten med beaktande av biverkningarna skall göras med hänsyn tagen till

   — den sjukdom som skall behandlas,

   — andra terapeutiska metoder,

   — särskilda egenskaper hos undergrupper av patienter,

   — prekliniska uppgifter om toxikologi och farmakologi.

9. Rekommendationer skall utformas för användningsbetingelserna i syfte att minska biverkningarnas frekvens.

G. **Dokumentation vid ansökningar i speciella fall**

Om den sökande kan visa att han, då det gäller särskilda terapeutiska indikationer, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser, på grund av att

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

— den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte medger fullständiga upplysningar, eller

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

kan godkännande för försäljning beviljas på följande villkor:

a) Den sökande fullgör en fastställd undersökningsserie inom en period som har fastställts av den behöriga myndigheten och resultaten av dessa studier ligger till grund för en förnyad bedömning av förhållandet mellan värdet av och riskerna med läkemedlet.

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

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

H. **Erfarenheter efter att läkemedlet börjat saluföras**

1. Om läkemedlet redan är godkänt i andra länder skall upplysningar lämnas beträffande biverkningar för läkemedlet i fråga och för läkemedel som innehåller samma aktiva substans(er), om möjligt med hänsyn till doseringsmängden. Uppgifter från världsomspännande studier som är av betydelse för bedömningen av läkemedlets säkerhet skall samtidigt lämnas.

   I detta sammanhang avses med biverkning av läkemedel en verkning som är skadlig och oavsedd och som inträffar vid doser som normalt används på människa för profylax, diagnos eller sjukdomsbehandling eller för att förändra fysiologiska funktioner.

2. I fråga om vacciner som redan är godkända i andra länder skall upplysningar om kontrollen av vaccinerade personer i syfte att utvärdera sjukdomens utbredning hos dem i jämförelse med icke-vaccinerade personer lämnas om sådana finns tillgängliga.

3. För allergener skall responsen vid perioder av ökad exponering för antigener fastställas.

I. **Väletablerad medicinsk användning**

Följande särskilda regler skall tillämpas när man i enlighet med artikel 10.1 a ii vill styrka att användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är väletablerad med erkänd effekt:

a) Indikatorer på att den medicinska användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är ”väletablerad” är den tid under vilken de olika beståndsdelarna har använts, kvantitativa uppgifter om deras användning, graden av vetenskapligt intresse för deras användning (såsom den återspeglas i publicerad vetenskaplig litteratur) och den vetenskapliga bedömningens samstämmighet. Det kan därför krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om beståndsdelar med ”väletablerad användning”. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en medicinsk produkt skall anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av beståndsdelen inom gemenskapen dokumenterats.

b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande effektbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar bör lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller ej.

c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka effekten trots att vissa undersökningar saknas.

d) I expertrapporten måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som kommer att beviljas försäljningstillstånd.

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

BILAGA II

DEL A

Upphävda direktiv och senare ändringar
(hänvisningar i artikel 128)

Rådets direktiv 65/65/EEG (EGT 22, 9.2.1965, s. 369/65).
Rådets direktiv 66/454/EEG (EGT 144, 5.8.1966, s. 2658/66).
Rådets direktiv 75/319/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13).
Rådets direktiv 83/570/EEG (EGT L 332, 28.11.1983, s. 1).
Rådets direktiv 87/21/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 36).
Rådets direktiv 89/341/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 11).
Rådets direktiv 92/27/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 8).
Rådets direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).

Rådets direktiv 75/318/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 1).
Rådets direktiv 83/570/EEG.
Rådets direktiv 87/19/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 31).
Rådets direktiv 89/341/EEG.
Kommissionens direktiv 91/507/EEG (EGT L 270, 26.9.1991, s. 32).
Rådets direktiv 93/39/EEG.
Kommissionens direktiv 1999/82/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 7)
Kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9)

Rådets direktiv 75/319/EEG.
Rådets direktiv 78/420/EEG (EGT L 123, 11.5.1978, s. 26).
Rådets direktiv 83/570/EEG.
Rådets direktiv 89/341/EEG.
Rådets direktiv 92/27/EEG.
Rådets direktiv 93/39/EEG.
Kommissionens direktiv 2000/38/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 28)

Rådets direktiv 89/342/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 14).

Rådets direktiv 89/343/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 16).

Rådets direktiv 89/381/EEG (EGT L 181, 28.6.1989, s. 44).

Rådets direktiv 92/25/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 1).

Rådets direktiv 92/26/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 5).

Rådets direktiv 92/27/EEG.

Rådets direktiv 92/28/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 13).

Rådets direktiv 92/73/EEG (EGT L 297, 13.10.1992, s. 8).

DEL B

Tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning
(hänvisningar i artikel 128)

Direktiv	Tidsgräns för genomförande
Direktiv 65/65/EEG	31 december 1966
Direktiv 66/454/EEG	—
Direktiv 75/318/EEG	21 november 1976
Direktiv 75/319/EEG	21 november 1976
Direktiv 78/420/EEG	—
Direktiv 83/570/EEG	31 oktober 1985
Direktiv 87/19/EEG	1 juli 1987
Direktiv 87/21/EEG	1 juli 1987
	1 januari 1992 ([1])
Direktiv 89/341/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/342/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/343/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/381/EEG	1 januari 1992
Direktiv 91/507/EEG	1 januari 1992 ([2])
	1 januari 1995 ([3])
Direktiv 92/25/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/26/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/27/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/28/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/73/EEG	31 december 1993
Direktiv 93/39/EEG	1 januari 1994 ([4])
	1 januari 1998 ([5])
Direktiv 1999/82/EG	1 januari 2000
Direktiv 1999/83/EG	1 mars 2000
Direktiv 2000/38/EG	5 december 2001

([1]) Tidsgräns för genomförande i Grekland, Spanien och Portugal.
([2]) Med undantag av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.
([3]) Tidsgräns för genomförande av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.
([4]) Med undantag av artikel 1.6.
([5]) Tidsgräns för genomförande av artikel 1.7.

BILAGA III

JÄMFÖRELSETABELL

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 1.1–1.3	art 1.1–1.3										
art 1.4			bilaga	art 1.1 och 1.2							
art 1.5											art 1
art 1.6–1.9					art 1.2						
art 1.10						art 1.1					
art 1.11–1.16			art 29b st 1								
art 1.17 och 1.18							art 1.2				
art 1.19								art 1.2 andra meningen			
art 1.20–1.26									art 1.2		
art 1.27			art 8 st 1								
art 1.28			art 10.1								
art 2	art 2.1										
art 3.1–3.2	art 1.4–1.5 art 2.3 1:a streck										
art 3.3–3.4	art 2.3 2:a–3:e streck										
art 3.5					art 1.1						
art 3.6						art 1.2					
art 4.1					art 1.3						
art 4.2						art 1.3					

art 4.3	art 3 st 2										
art 4.4	art 6										
art 5	art 2.4										
art 6.1	art 3 st 1										
art 6.2					art 2 1:a meningen						
art 7					art 2 2:a meningen						
art 8.1–8.2	art 4 st 1–2										
art 8.3 a–8.3 e)	art 4 st 3 punkt 1–5	art 1 st 1									
art 8.3 f–8.3 i)	art 4 st 3 punkt 6–8.1										
art 8.3 j–8.3 l)	art 4 st 9–11										
art 9					art 3						
art 10.1	art 4 st 3 punkt 8.2										
art 10.2		art 1 st 2									
art 11.1–11.5.3	art 4a.1–1.5.3										
art 11.5.4	art 4a.5.4			art 3							
art 11.5.5–6.4	art 4a.5.5–4a.6.4										
art 11.6.5	art 4a.6.6										
art 11.7	art 4a.6.5										
art 11.8–11.9					art 4						
art 12.1			art 1								

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 12.2 och 3			art 2								
art 13											art 6.1 och 2
art 14.1–14.2											art 7.1 och 7.4
art 14.3											art 4 st 2
art 15											art 8
art 16											art 9
art 17	art 7										
art 18	art 7a										
art 19			art 4								
art 20			art 5								
art 21	art 4b										
art 22	art 10.2										
art 23	art 9a										
art 24	art 10.1										
art 25	art 9										
art 26	art 5										
art 27			art 8								
art 28.1			art 9.3								
art 28.2			art 9.1								
art 28.3			art 9.2								
art 28.4			art 9.4								
art 29			art 10								
art 30			art 11								
art 31			art 12								
art 32			art 13								
art 33			art 14.1								
art 34			art 14.2–14.4								
art 35			art 15								

art 36			art 15a								
art 37			art 15b								
art 38			art 15c								
art 39			art 14.5								
art 40			art 16								
art 41			art 17								
art 42			art 18								
art 43			art 20.1								
art 44			art 20.2								
art 45			art 20.3								
art 46			art 19								
art 47			art 19a								
art 48			art 21								
art 49			art 23								
art 50			art 24								
art 51.1–51.2			art 22.1								
art 51.3			art 22.2								
art 52			art 25								
art 53											art 3
art 54									art 2.1		
art 55									art 3		
art 56									art 4.1		
art 57									art 5.2		
art 58									art 6		
art 59									art 7.1–7.2		
art 60									art 5.1 och art 9		
art 61									art 10.1–10.4		
art 62									art 2.2 och art 7.3		

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 63.1									art 4.2		
art 63.2									art 8		
art 63.3									art 10.5		
art 64									art 11.1		
art 65									art 12		
art 66					art 5						
art 67					art 6.1						
art 68											art 2.2
art 69											art 7.2–7.3
art 70								art 2			
art 71								art 3			
art 72								art 4			
art 73								art 5.1			
art 74								art 5.2			
art 75								art 6.2			
art 76							art 2				
art 77							art 3				
art 78							art 4.1				
art 79							art 5				
art 80							art 6				
art 81							art 7				
art 82							art 8				
art 83							art 9				
art 84							art 10				
art 85											art 9
art 86										art 1.3–1.4	
art 87										art 2	
art 88										art 3.1–3.6 förstа meningen	

art 89										art 4	
art 90										art 5	
art 91										art 6	
art 92										art 7	
art 93										art 8	
art 94										art 9	
art 95										art 10	
art 96										art 11	
art 97.1–97.4										art 12.1–12.2	
art 97.5										art 12.4	
art 98										art 13	
art 99										art 14	
art 100											art 6.3
art 101			art 29e								
art 102			art 29a								
art 103			art 29c								
art 104			art 29d								
art 105			art 29f								
art 106.1			art 29g								
art 106.2			art 29b st 2								
art 107			art 29h								
art 108			art 29i								
art 109						art 3.1–3.3					
art 110						art 3.4					
art 111.1			art 26 st 1 och 2								
art 111.2				art 4.1							
art 111.3			art 26 st 3								

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 112	art 8		art 27								
art 113				art 4.2		art 4.2					
art 114.1				art 4.3							
art 114.2						art 4.3					
art 115						art 4.1					
art 116	art 11										
art 117			art 28								
art 118			art 29								
art 119											art 4 st 1
art 120		art 2a st 1									
art 121		art 2b	art 37a								
art 122			art 30								
art 123			art 33								
art 124											art 5
art 125	art 12		art 31				art 4.2		art 11.2	art 12.3	
art 126 st 1	art 21										
art 126 st 2			art 32								
art 127			art 28a								
art 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga I		bilaga									
bilaga II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—