

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2003/63/EG**av den 25 juni 2003****om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel****(Text av betydelse för EES)**

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel⁽¹⁾, ändrad genom direktiv 2002/98/EG⁽²⁾ särskilt artikel 120 i detta, och

av följande skäl:

- (1) Innan de kan släppas ut på Europeiska gemenskapens marknad skall alla humanläkemedel ha fått ett försäljningstillstånd, som utfärdats av en behörig myndighet. Ansökan om ett sådant försäljningstillstånd måste innehålla uppgifter och dokument som visar resultatet av tester och försök med läkemedlet.
- (2) De detaljerade vetenskapliga och tekniska kraven i bilaga I till direktiv 2001/83/EG behöver anpassas för att beakta vetenskapliga och tekniska framsteg och i synnerhet en omfattande uppsättning nya krav som härrör ur ny lagstiftning. Utformning och innehåll i ansökningshandlingen för försäljningstillstånd måste förbättras för att förenkla bedömningen och för att uppnå en bättre användning av de delar i handlingarna som är gemensamma för flera läkemedel.
- (3) Inom ramen för International Conference on Harmonisation (ICH) uppnåddes år 2000 enighet om att införa ett harmoniserat format och en harmoniserad terminologi för ett gemensamt tekniskt dokument (Common Technical Document), genom vilket en enhetlig organisation och en enhetlig utformning av ansökningshandlingen för försäljningstillstånd av humanläkemedel kunde uppnås. Standardiserade ansökningshandlingar för försäljningstillstånd skall därför införas så att det gemensamma tekniska dokumentet kan genomföras utan dröjsmål.

- (4) De standardiserade ansökningshandlingarna för försäljningstillstånd (harmoniserat format) skall tillämpas på alla slags humanläkemedel, oavsett vilket förfarande som används vid utfärdandet av försäljningstillståndet. Några läkemedel har dock så specifika egenskaper att alla krav inte kan uppfyllas. För att ta hänsyn till dessa speciella förhållanden skall möjlighet ges till en förenklad utformning av handlingen.

- (5) Säkerheten i biologiska läkemedel bygger på en noggrann kontroll av utgångsmaterialet. Krav på lämplighet hos mänskliga donatorer och provning av donationer av utgångsmaterial för plasmaderiverade läkemedel fastställs i direktiv 2002/98/EG om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring, och distribution av humanblod och blodkomponenter och om ändring av direktiv 2001/83/EG. Artikel 109 i direktiv 2001/83/EG har ändrats. Plasmaderiverade läkemedel är i sig själva biologiska läkemedel vilkas tillverkning grundas på att utgångsmaterialet—mänsklig plasma—hanteras omsorgsfullt. Med hänsyn till att samma plasmamaterial i de flesta fall används för flera läkemedel och att väsentliga delar av ansökan om försäljningstillstånd följaktligen kan vara gemensamma för ett stort antal ansökningar för helt olika plasmaderiverade läkemedel, är det lämpligt att ett nytt system som förenklar förfarandena för godkännande och senare ändringar av läkemedel som derivater från mänsklig plasma införs. Av detta skäl skall begreppet Plasma Master File (PMF) införas i synnerhet för att göra det möjligt att sammanföra den nationella expertisen och genom Europeiska läkemedelsmyndigheten samordna en enda utvärdering. PMF skall vara ett fristående dokument, skilt från försäljningstillståndet, genom vilket en harmoniserad kontroll av relevant information om utgångsmaterialet för tillverkning av plasmaderiverade läkemedel kan erhållas. PMF-systemet skall bestå av en bedömning i två steg: först en bedömning av PMF på gemenskapsnivå, där resultatet blir ett intyg om överensstämmelse med gemenskapslagstiftningen för varje PMF, vilket måste beaktas av alla nationella behöriga myndigheter för att avhålla dem från någon ytterligare bedömning, följt av en bedömning av det färdiga plasmaderiverade läkemedel som innehåller den modifierade delen av PMF (där innehållets två huvuddelar är plasmans ursprung och plasmakvalitet/plasmasäkerhet). Denna uppgift bör även i fortsättningsen åligga den behöriga myndighet som beviljade

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EUT L 33, 8.2.2003, s. 30.

försäljningstillståndet för det plasmaderiverade läkemedlet.

- (6) När det gäller vacciner för människor kan samma antigen vara gemensam för flera läkemedel (vacciner) och alla förändringar av den särskilda genen i sig kan därför påverka flera vacciner som godkänts genom olika förfaranden. För att förenkla nuvarande förfaranden för bedömning av sådana vacciner, både i samband med att de beviljas ett första försäljningstillstånd och senare ändringar av detta som en följd av förändringar i framställningsprocessen och provning av individuella antigener i kombinerade vacciner skall ett nytt system grundat på begreppet Vaccine Antigen Master File (VAMF) införas. Genom denna VAMF kommer det att bli möjligt att sammanföra den nationella expertisen och genom Europeiska läkemedelsmyndigheten samordna en enda utvärdering av den berörda vaccinantigenen. VAMF skall utgöra en fristående del av försäljningstillståndet och ge all relevant information av biologisk och kemisk natur rörande en specifik antigen, som utgör en av de verksamma substanserna i ett eller flera kombinerade vacciner.
- (7) VAMF-systemet skall bestå av en bedömning i två steg: först en bedömning av VAMF på gemenskapsnivå där resultatet blir ett intyg om överensstämmelse med gemenskapslagstiftningen för varje VAMF, som måste beaktas av alla nationella behöriga myndigheter för att avhålla dem från någon ytterligare bedömning, följt av en bedömning av den färdiga läkemedelsprodukten (kombinerat vaccin) som innehåller den modifierade antigenen, något som åligger den behöriga myndighet som godkände det kombinerade vaccinet för försäljning.
- (8) Växtbaserade läkemedel skiljer sig väsentligt från konventionella läkemedel genom att de i sig själva förknippas med de särskilda begreppen växtdroger och beredningar av växtdroger. Det är därför lämpligt att uppställa särskilda krav för dessa produkter med hänsyn till de standardiserade kraven för försäljningstillstånd.
- (9) Behandlingen av olika förvärvade och nedärvda patologiska dysfunktioner hos människor ger upphov till nya begreppsbaseade angreppssätt grundade på utvecklingen av biotekniker. Detta innebär användning av läkemedel för avancerad terapi som är grundade på processer med inriktning på olika genetiskt modifierade biomolekyler som framställs genom genöverföring (genterapiläkemedel), och manipulerade eller behandlade celler (cellterapiläkemedel) som verksamma substanser.
- (10) I den mån de uppnår sin väsentliga verkan genom metaboliska, fysiologiska och immunologiska medel för att återupprätta, korrigera eller ändra fysiologiska funktioner hos människor utgör dessa hittills okända komplexa terapeutiska produkter en ny kategori biologiska läkemedel enligt artiklarna 1 och 2 i direktiv 2001/83/EG. De allmänna principer som redan är tillämplbara på dessa produkter skall fastställas ur vetenskaplig och teknisk synvinkel och specifika krav när det gäller standardiserade krav för försäljningstillstånd skall utfärdas.
- (11) Direktiv 2001/83/EG skall ändras i enlighet härmed.
- (12) De åtgärder som föreskrivs i detta beslut är förenliga med yttrandet från Ständiga kommittén för humanläkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Direktiv 2001/83/EG ändras på följande sätt:

- a) I artikel 22.2 skall orden "del 4 G" ersättas med följande:
- "del II, punkt 6".
- b) Bilaga I skall ersättas med texten i bilagan till detta direktiv.

Artikel 2

Medlemsstaterna skall sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv senast den 31 oktober 2003. De skall genast underrätta kommissionen om detta.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser skall de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

Detta direktiv skall börja tillämpas från den 1 juli 2003.

Artikel 3

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

Artikel 4

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 25 juni 2003.

På kommissionens vägnar

Erkki LIIKANEN

Ledamot av kommissionen

BILAGA

Bilaga I till direktiv 2001/83/EG skall ersättas med följande:

"BILAGA I

Analytiska, toxikologisk-farmakologiska och kliniska standarder och protokoll i fråga om undersökning av läkemedel

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Inledning och allmänna principer	52
Del I: Krav på standardansökan om försäljningstillstånd	53
1. Modul 1: Administrativa uppgifter	53
1.1. Innehåll	53
1.2. Ansökningsformulär	53
1.3. Produktresumé, förpackningstext och bipacksedel	54
1.3.1. Sammanfattning av produktens egenskaper	54
1.3.2. Förpackningstext och bipacksedlar	54
1.3.3. Modeller och prover	54
1.3.4. Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna	54
1.4. Upplysningar om experter	54
1.5. Särskilda krav för olika typer av ansökningar	55
1.6. Miljöriskbedömning	55
2. Modul 2: Sammanfattningar	55
2.1. Övergripande innehållsförteckning	56
2.2. Inledning	56
2.3. Övergripande kvalitetssammandrag	56
2.4. Icke-klinisk översikt	56
2.5. Klinisk översikt	56
2.6. Icke-kliniskt sammandrag	57
2.7. 2Kliniskt sammandrag	57
3. Modul 3: Kemisk, farmaceutisk och biologisk information för läkemedel som innehåller kemiska och/eller biologiska aktiva substanser	57
3.1. Format och disposition	57
3.2. Innehåll: Grundläggande principer och krav	60
3.2.1. De/-n aktiva substansen/-erna	61

3.2.1.1.	Allmän information och information om utgångs- och råmaterialen	61
3.2.1.2.	Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substansen/-erna	62
3.2.1.3.	Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna	63
3.2.1.4.	Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna	63
3.2.1.5.	Referensstandarder och -material	63
3.2.1.6.	Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.	63
3.2.1.7.	De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet	63
3.2.2.	Färdigt läkemedel	63
3.2.2.1.	Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet	63
3.2.2.2.	Farmaceutiskt utvecklingsarbete	64
3.2.2.3.	Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet	65
3.2.2.4.	Kontroll av hjälpämnen	66
3.2.2.5.	Kontroll av det färdiga läkemedlet	66
3.2.2.6.	Referensstandarder och -material	67
3.2.2.7.	Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet	67
3.2.2.8.	Det färdiga läkemedlets hållbarhet	67
4.	Modul 4: Icke-kliniska rapporter	67
4.1.	Format och disposition	67
4.2.	Innehåll: Grundläggande principer och krav	68
4.2.1.	Farmakologi	69
4.2.2.	Farmakokinetik	69
4.2.3.	Toxikologi	70
5.	Modul 5: Kliniska försöksrapporter	71
5.1.	Format och disposition	71
5.2.	Innehåll: Grundläggande principer och krav	72
5.2.1.	Bio-farmaceutiska försöksrapporter	74
5.2.2.	Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial	75
5.2.3.	Rapporter om farmakokinetiska humanstudier	75
5.2.4.	Rapporter om farmakodynamiska humanstudier	75
5.2.5.	Försöksrapporter om effekt och säkerhet	76
5.2.5.1.	Rapporter om kontrollerade kliniska försök med relevans för den angivna indikationen	76
5.2.5.2.	Rapporter om okontrollerade kliniska försöksrapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska försöksrapporter	76
5.2.6.	Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras	76
5.2.7.	Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter	76

Del II:	Särskilda krav på förenklad ansökan om försäljningstillstånd	77
1.	Väletablerad medicinsk användning	77
2.	Väsentligen jämförbara läkemedel	78
3.	Kompletterande uppgifter som krävs i särskilda fall	78
4.	Jämförbara biologiska läkemedel	78
5.	Kombinationsläkemedel	79
6.	Dokumentation vid ansökningar i särskilda fall	79
7.	Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd	79
Del III:	Krav på ansökan om försäljningstillstånd i särskilda fall	80
1.	Biologiska läkemedel	80
1.1.	Plasmaderiverade läkemedel	80
1.2.	Vacciner	82
2.	Radioaktiva läkemedel och prekursorer	83
2.1.	Radioaktiva läkemedel	83
2.2.	Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning	84
3.	Homeopatika	85
4.	Växtbaserade läkemedel	86
5.	Särläkemedel	87
Del IV:	Läkemedel för avancerad terapi	88
1.	Läkemedel för genterapi (mänskliga och xenogena)	88
1.1.	Olika typer av gentekniska läkemedel	88
1.2.	Särskilda krav med hänsyn till modul 3	89
2.	Läkemedel för somatisk cellterapi (mänskliga och xenogena)	90
3.	Särskilda krav på läkemedel (mänskliga och xenogena) för gen- eller cellterapi med hänsyn till modulerna 4 och 5	92
3.1.	Modul 4	92
3.2.	Modul 5	92
3.2.1.	Undersökningar om human farmakologi och effekt	93
3.2.2.	Säkerhet	93
4.	Särskilt ställningstagande till xenotransplantationsläkemedel	94

Inledning och allmänna principer

- 1) De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8 och artikel 10.1 skall redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och den vägledning som kommissionen har offentliggjort i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 2 B, Anvisning för sökande, Läkemedel för humant bruk, Redovisning och innehåll, CTD (Common Technical Document: Enhetlig teknisk handling).
- 2) De särskilda uppgifterna och handlingarna skall redovisas i fem moduler enligt följande: Modul 1 med EU-specifika administrativa uppgifter, modul 2 med kvalitetssammandrag och icke-kliniska och kliniska sammanfattningar, modul 3 med kemisk, farmaceutisk och biologisk information, modul 4 med icke-kliniska rapporter och modul 5 med kliniska försöksrapporter. Denna uppställning innebär att samma format tillämpas i alla ICH-regioner ⁽¹⁾ (Europeiska gemenskapen, USA och Japan). De fem modulerna skall noga följa instruktionerna i vol. 2 B enligt ovan när det gäller format, innehåll och numrering.
- 3) EU:s CTD-disposition skall användas vid alla slags ansökningar om försäljningstillstånd oberoende av vilket ansökningsförfarande det gäller (dvs. centraliserat, decentraliserat eller nationellt) och av om det rör sig om en fullständig eller en förkortad ansökan. Den skall vidare användas oberoende av produkttyp, även för nya kemiska enheter (NCE) radioaktiva läkemedel, plasmaderivat, vaccin, örtmediciner osv.
- 4) Vid sammanställning av ansökan om försäljningstillstånd skall de sökande också ta hänsyn till de vetenskapliga riktlinjer om humanläkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som kommittén för farmaceutiska specialiteter har antagit och som Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika volymer som ingår i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen.
- 5) För de kvalitetsrelaterade delarna (kemiska, farmaceutiska och biologiska) i ansökan gäller alla monografier, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén.
- 6) Tillverkningsmetoden skall uppfylla kraven i kommissionens direktiv 91/356/EEG om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel för humant bruk ⁽²⁾ och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som kommissionen har utfärdat i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 4.
- 7) All information som är av betydelse för bedömningen av läkemedlet skall ingå i ansökan vare sig den är fördelaktig eller ofördelaktig för produkten. Särskilt viktigt är att ange alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda farmakologiska och toxikologiska eller kliniska provningar eller försök, som har samband med produkten, och/eller fullständiga provningar om terapeutiska indikationer som inte omfattas av ansökan.
- 8) Alla kliniska provningar som görs i EU måste följa bestämmelserna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska provningar av humanläkemedel ⁽³⁾. Kliniska provningar som är gjorda utanför EU men gäller ett läkemedel som skall användas i EU, måste för att beaktas i samband med ansökan ha utformats, bedrivits och avrapporterats enligt principer för god klinisk sed och etiska normer som är likvärdiga med dem i direktiv 2001/20/EG. De skall t.ex. ha genomförts enligt sådana etiska normer som Helsingforsdeklarationen ger uttryck för.

⁽¹⁾ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

⁽²⁾ EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.

⁽³⁾ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

- 9) Icke-kliniska (farmakologiska och toxikologiska) undersökningar skall utföras enligt bestämmelser om god laboratoriesed i rådets direktiv 87/18/EEG om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska⁽¹⁾ ämnen och 88/320/EEG om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP)⁽²⁾.
- 10) Medlemsstaterna skall dessutom se till att samtliga djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål.
- 11) För att förhållandet nytta-risk skall kunna övervakas fortlöpande måste all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all säkerhetsövervakningsinformation lämnas till den behöriga myndigheten. Efter det att försäljningstillstånd har meddelats skall alla förändringar i informationen om läkemedlet lämnas till den behöriga myndigheten enligt kraven i kommissionens förordningar (EG) nr 1084/2003⁽³⁾ och (EG) nr 1085/2003⁽⁴⁾ eller enligt nationella bestämmelser om det är relevant samt i vol. 9 i kommissionens publikation *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*.

Bilagan är i fyra delar:

- I del I beskrivs ansökningsformat, produktresumé, märkning, bipacksedel och redovisningskrav på standardansökningar (modulerna 1-5).
- Del II behandlar undantag för "särskilda ansökningar", dvs. väletablerad medicinsk användning, väsentligen likadana produkter, kombinationspreparat, jämförbara biologiska produkter, undantagsfall och blandansökningar (baserade både på litteratur och på egna undersökningar).
- Del III gäller "särskilda ansökningskrav" för biologiska läkemedel (huvuddokument för plasma och vaccinantigen), radioaktiva läkemedel, homeopatika, örtmediciner och särlekemedel.
- Del IV behandlar "läkemedel för avancerad terapi" och gäller särskilda krav för gentekniska läkemedel (baserade på humana autologa eller allogena system, alternativt xenogena system) läkemedel för cellterapi med hjälp av mänskligt eller animaliskt ursprungsmaterial samt xenogen transplantationsläkemedel.

DEL I

KRAV PÅ STANDARDANSÖKAN OM FÖRSÄLJNINGSTILLSTÅND

1. Modul 1: Administrativa uppgifter

1.1. Innehåll

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

1.2. Ansökningsformulär

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

⁽¹⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ EGT L 145, 11.6.1988, s. 35.

⁽³⁾ Se sidan 1 i denna tidning.

⁽⁴⁾ Se sidan 24 i denna tidning.

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

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

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

På grundval av ansökningsformuläret skall information tillhandahållas om bl.a. det läkemedel ansökan gäller, rättslig grund för ansökan, vem som skall inneha det sökta försäljningstillståndet, vem eller vilka som tillverkar läkemedlet, om huruvida det är ett särlekemedel, om vetenskapliga råd och pediatrikt utvecklingsprogram.

1.3. **Produktresumé, förpackningstext och bipacksedel**

1.3.1. *Sammanfattning av produktens egenskaper*

Den sökande skall föreslå en produktresumé enligt artikel 11.

1.3.2. *Förpackningstext och bipacksedlar*

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

1.3.3. *Modeller och prover*

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

1.3.4. *Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna*

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

1.4. **Upplysningar om experter**

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

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

1.5. Särskilda krav för olika typer av ansökningar

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

1.6. Miljöriskbedömning

Om det är tillämpligt skall ansökningar om försäljningstillstånd innehålla en bedömning av de miljörisker som kan uppstå på grund av att läkemedlet används och/eller kastas och förslag till lämplig märkning. Miljörisker som är knutna till utsläpp av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG⁽¹⁾ skall beaktas.

Information om miljörisker skall ligga som bilaga till modul 1.

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

Informationen skall bestå av följande:

- En inledning.
- En kopia av ett eller flera skriftliga samtycken till avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade organismer för forsknings- eller utvecklingsändamål, i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG.
- Den information som efterfrågas i bilagorna II-IV i direktiv 2001/18/EG, bl. a. detekterings- och identifieringsmetoder och en unik kod för den genmodifierade organismen, plus eventuell ytterligare information om den genmodifierade organismen eller produkten som kan vara relevant för bedömningen av miljörisker.
- En rapport som utgör en bedömning av miljöriskerna, baserad på den information som specificeras i bilagorna III och IV i direktiv 2001/18/EG och i enlighet med bilaga II i direktiv 2001/18/EG.
- Mot bakgrund av informationen ovan och miljöriskbedömningen, en slutsats som skall omfatta ett förslag till en lämplig riskhanteringsstrategi som skall inbegripa, om det är relevant för den genmodifierade organismen och produkten i fråga, en övervakningsplan för produkten efter det att den släppts ut på marknaden och anvisningar om särskilda uppgifter som bör finnas i produktresumén, förpackningstexten och på bipacksedeln.
- Lämpliga åtgärder för att informera allmänheten.

Bedömaren skall skriva under och datera redovisningen, lämna information om utbildning och yrkeserfarenhet och ange i vilket förhållande han står till sökanden.

2. Modul 2: Sammanfattningar

Modulen skall vara en sammanfattning av den kemiska, farmaceutiska och biologiska informationen, de icke-kliniska och kliniska uppgifter som lämnas i modulerna 3, 4 och 5 i ansökan om försäljningstillstånd samt tillhandahålla de rapporter/översikter som beskrivs i artikel 12 i detta direktiv.

Kritiska frågor skall diskuteras och analyseras. Faktasammandrag inbegripandes tabeller skall tillhandahållas. Dessa rapporter skall innehålla korshänvisningar till tabeller eller till information som finns i den huvudsakliga dokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation), modul 4 (icke-klinisk dokumentation) och modul 5 (klinisk dokumentation).

⁽¹⁾ EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

Informationen i modul 2 skall redovisas enligt instruktionerna i vol. 2 i ansökningsanvisningarna när det gäller format, innehåll och numrering. Översikterna och sammanfattningarna skall följa de grundprinciper och uppfylla de krav som anges nedan.

2.1. **Övergripande innehållsförteckning**

Modul 2 skall innehålla en innehållsförteckning för den vetenskapliga dokumentation som lämnas i modulerna 2-5.

2.2. **Inledning**

Information om farmakologisk klass, verkningsätt och föreslagen klinisk användning för det läkemedel man söker försäljningstillstånd för skall anges.

2.3. **Övergripande kvalitetssammandrag**

En redogörelse för information som anknyter till kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter skall tillhandahållas i ett övergripande kvalitetsinriktat sammandrag.

Kritiska nyckelparametrar och frågor med anknytning till kvalitetsaspekter skall betonas och en motivering skall lämnas när relevanta riktlinjer inte följs. Denna handling skall till innehåll och disposition följa motsvarande utförliga redovisning som tillhandahålls i modul 3.

2.4. **Icke-klinisk översikt**

En integrerad och kritisk bedömning av resultaten av de icke-kliniska djurförsöken/in vitro med läkemedlet skall tillhandahållas. Bedömningen skall inbegripa en diskussion av och en motivering till uppläggningsen av försöken samt eventuella avsteg från relevanta riktlinjer.

Utom när det gäller biologiska läkemedel skall en bedömning av föroreningar och nedbrytningsprodukter bifogas, vari även deras eventuella farmakologiska och toxikologiska följder skall behandlas. En diskussion om betydelsen av eventuella olikheter i kiralitet, kemisk form, och renhetsprofil mellan den förening som används i de icke-kliniska försöken och i den produkt som skall saluföras skall ingå.

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

Eventuella nya hjälpämnen skall underställas en särskild säkerhetsbedömning.

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

2.5. **Klinisk översikt**

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

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

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

2.6. Icke-kliniskt sammanfattning

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

- Inledning
- Farmakologi Skriftligt sammandrag
- Farmakologi Tabellsammandrag
- Farmakokinetik Skriftligt sammandrag
- Farmakokinetik Tabellsammandrag
- Toxikologi Skriftligt sammandrag
- Toxikologi Tabellsammandrag

2.7. Kliniskt sammanfattning

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

Sammandraget av den kliniska informationen skall disponeras enligt följande:

- Sammandrag av biofarmaceutiska försök och därtill kopplade analysmetoder
- Sammandrag av kliniska farmakologiska försök
- Sammandrag av klinisk effekt
- Sammandrag av klinisk säkerhet
- Kort beskrivning av varje försök

3. MODUL 3: KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK INFORMATION FÖR LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER KEMISKA OCH/ELLER BIOLOGISKA AKTIVA SUBSTANSER**3.1. Format och disposition**

Modul 3 skall disponeras enligt följande:

- Innehåll
- Uppgiftsredovisning

- *Aktiv substans*

Allmän information

- Nomenklatur
 - Struktur
 - Allmänna egenskaper

Tillverkning

- Tillverkare
 - Beskrivning av tillverkningsmetoden och processtyrning
 - Materialkontroll

- Kontroll av kritiska moment och intermediat
- Processvalidering och/eller -utvärdering
- Utveckling av tillverkningsmetoden

Karakterisering

- Klarläggande av struktur och andra egenskaper
- Föreningar

Kontroll av den aktiva substansen

- Specifikation
- Analytiska förfaranden
- Validering av analytiska förfaranden
- Satsanalyser
- Motivering för specifikationen

Referensstandarder och -material

Förlutningssystem för behållare

Hållbarhet

- Sammandrag och slutsatser om hållbarhet
- Stabilitetsprotokoll och stabilitetsgaranti för tiden efter godkännandet
- Stabilitetsuppgifter

— Färdigt läkemedel

Beskrivning och sammansättning av läkemedlet

Farmaceutiskt utvecklingsarbete

- Läkemedlets beståndsdelar
 - Aktiv substans
 - Hjälpämnen
- Läkemedel
 - Utveckling av formulering
 - Översattningar
 - Fysikal-kemiska och biologiska egenskaper
- Utveckling av tillverkningsmetoden
- Förlutningssystem för behållare
- Mikrobiologiska egenskaper
- Kompatibilitet

Tillverkning

- Tillverkare
- Satsformel
- Beskrivning av tillverkningsmetoden och processtyrning
- Kontroll av kritiska moment och mellanprodukter
- Processvalidering och/eller -utvärdering

Kontroll av hjälpämnen

- Specifikationer
- Analytiska förfaranden
- Validering av analytiska förfaranden
- Motivering för specifikationerna
- Hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung
- Nya hjälpämnen

Kontroll av det färdiga läkemedlet

- Specifikation/-er
- Analytiska förfaranden
- Validering av analytiska förfaranden
- Satsanalyser
- Karakterisering av föroreningar
- Motivering för specifikation/-er

Referensstandarder och -material

Förlutningssystem för behållare

Hållbarhet

- Sammanfattning och slutsatser om hållbarhet
- Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet
- Stabilitetsuppgifter

— Bilagor

- Anläggningar och utrustning (endast för biologiska läkemedel)
- Säkerhetsbedömning rörande främmande agens
- Hjälpämnen

— Ytterligare upplysningar för EU

- Processvalideringsschema för läkemedlet
- Medicintekniskt hjälpmedel
- Certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet

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

3.2. Innehåll: Grundläggande principer och krav

- 1) De kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter som skall lämnas skall, när det gäller aktiv/-a substans/-er och det färdiga läkemedlet, innehålla all relevant information om utvecklingsarbetet, tillverkningsmetoden, beskrivning och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning dels av kompositionen dels av det färdiga läkemedlet.
- 2) Två uppsättningar av informationen skall lämnas, en om aktiv/-a substans/-er, en om det färdiga läkemedlet.
- 3) Denna modul skall dessutom innehålla utförlig information om de utgångs- eller råmaterial som används vid tillverkning av de/-n aktiva substansen/-erna och de hjälpämnen som ingår i det färdiga läkemedlets komposition.
- 4) Alla förfaranden och metoder som används vid tillverkning och kontroll av den aktiva substansen och det färdiga läkemedlet skall beskrivas så noggrant att de kan upprepas i kontrollförsök som kan komma att utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Samtliga provningsmetoder skall överensstämma med vetenskaplig praxis vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas. Om provningsmetoderna finns i Europeiska farmakopén skall beskrivningen ersättas med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel.
- 5) Monografierna i Europeiska farmakopén skall gälla för alla substanser, beredningar och läkemedelsformer som förekommer där. Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat kräva att de skall motsvara kraven i den nationella farmakopén.

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

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

- 6) Om utgångsmaterial eller råmaterial, aktiv/-a substans/-er eller hjälpämne/-n varken finns beskrivna i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialen motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och valideringen av de analytiska förfaranden som nämns i monografin samt en översättning om det är lämpligt.
- 7) Om den aktiva substansen och/eller ett råmaterial, utgångsmaterial eller hjälpämne behandlas i en monografi i Europeiska farmakopén, får sökanden begära ett Certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet, som beviljas av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och skall fogas till relevant avsnitt i denna modul. Sådana lämplighetsintyg med anknytning till en monografi i Europeiska farmakopén ersätter relevanta uppgifter i motsvarande avsnitt i denna modul. Tillverkaren skall lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan lämplighetsintyget beviljades av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet.

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

- i) en utförlig beskrivning av tillverkningsmetoden,
- ii) kvalitetsstyrning under tillverkningen, och
- iii) processvalidering

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

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

- 9) Särskilda skyddsåtgärder för att förhindra överföring av animal spongiform encefalopati (material från idisslare): För varje moment i tillverkningsprocessen måste sökanden visa att det material som används uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i Europeiska unionens officiella tidning. Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen med hjälp av ett certifikat över tillämplighet för relevant monografi i Europeiska farmakopén, varvid detta skall ha utfärdats av Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet, eller genom vetenskaplig bevisning.
- 10) För främmande agens gäller att information om hur riskerna för eventuell förorening från virala eller andra främmande agens bedöms skall tillhandahållas enligt relevanta riktlinjer och relevant allmän monografi och allmänt kapitel i Europeiska farmakopén.
- 11) All särskild utrustning som eventuellt används under något moment i tillverkningsmetoden eller processtyrningen skall beskrivas tillräckligt utförligt.
- 12) Om det är tillämpligt och om det behövs skall CE-märkning enligt vad som krävs i gemenskapsrätten om medicintekniska hjälpmedel ombesörjas.

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

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

3.2.1.1. Allmän information och information om utgångs- och råmaterialen

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

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

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

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

När det gäller biologiska läkemedel skall utgångsmaterial betyda alla substanser av biologiskt ursprung, t.ex. mikroorganismer, organ och vävnader av växt- eller djurursprung, celler eller vätskor (inklusive blod och plasma) från människor eller djur och konstruktioner för bioteknisk modifiering av celler (cellsubstrat, antingen de är rekombinanta eller ej, inklusive primärceller).

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

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

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

- a) Beskrivningen av hur den aktiva substansen tillverkas utgör ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. För att tillverkningsmetoden och processtyrningen skall kunna beskrivas riktigt måste lämplig information enligt riktlinjer från läkemedelsmyndigheten tillhandahållas.
- b) Alla material som används för att tillverka de/-n aktiva substansen/-erna skall förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Information om dessa materials kvalitet och hur de kontrolleras skall tillhandahållas. Information som visar att materialen uppfyller sådana kvalitetskrav som är lämpliga för det avsedda ändamålet skall tillhandahållas.

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

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

- c) För biologiska läkemedel skall följande ytterligare krav gälla:

Utgångsmaterialens ursprung och bakgrundshistoria skall beskrivas och dokumenteras.

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

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

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

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

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

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

Anläggningar och utrustning vid tillverkningen skall beskrivas.

- d) Provnings- och krav för godkännande i varje kritisk fas, information om intermediatens kvalitet och hur de kontrolleras samt processvaliderings- och/eller utvärderingsstudier skall tillhandahållas om det är lämpligt.
- e) Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall kunna styrkas i det avsnitt som behandlar utvärderingen av skyddet mot virus.
- f) En beskrivning och diskussion om viktiga förändringar i tillverkningsprocessen under utvecklingsarbetet och/eller tillverkningen av den aktiva substansen skall tillhandahållas.

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

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

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

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

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

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

3.2.1.5. Referensstandarder och -material

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

3.2.1.6. Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.

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

3.2.1.7. De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet

- a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilken studieuppläggning som använts och vad undersökningarna gett för resultat skall tillhandahållas.
- b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsundersökningarna, samt information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format.
- c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

3.2.2. Färdigt läkemedel

3.2.2.1. Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet

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

- De/-n aktiva substansen/-erna.
- Hjälpämnet/-enas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen osv.

- Beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till patienten, vilka ingår i läkemedlets hölje (hårda kapslar, mjuka kapslar, rektalkapslar, dragerade tabletter, filmdragerade tabletter osv.).
- Dessa uppgifter skall kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de anordningar som krävs vid användningen eller administreringen av läkemedlet och som skall levereras tillsammans med läkemedlet.

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

- För substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – den benämning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé.
- För andra substanser, det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av WHO eller, om inget sådant finns, den exakta vetenskapliga benämningen. För substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och tillverknings sättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer.
- Vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den "E"-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG(94) av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel⁽¹⁾ och/eller Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG av den 30 juni 1994 om färgämnen för användning i livsmedel⁽²⁾.

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

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

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 molekylén. För alla läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna skall den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

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

3.2.2.2. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

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

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

⁽¹⁾ EGT L 11, 14.1.1978, s. 18.

⁽²⁾ EGT L 237, 10.9.1994, s. 13.

- a) Den aktiva substansens kompatibilitet med hjälpämnen samt sådana fysikal-kemiska nyckelegenskaper hos den aktiva substansen som kan påverka det färdiga läkemedlets prestanda eller olika aktiva substansers kompatibilitet sinsemellan om läkemedlet är en kombinationsprodukt skall dokumenteras.
- b) Val av hjälpämnen, särskilt med hänsyn till deras respektive funktioner och koncentration, skall dokumenteras.
- c) En beskrivning av utvecklingsarbetet bakom det färdiga läkemedlet skall tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och bruk skall beaktas.
- d) Eventuella översättningar i kompositionen eller kompositionerna skall motiveras.
- e) När det gäller fysikal-kemiska och biologiska egenskaper, skall alla parametrar med bäring på det färdiga läkemedlets prestanda diskuteras och dokumenteras.
- f) Information om val och optimering av tillverkningsmetoden liksom skillnader mellan en eller flera tillverkningsmetoder som använts för att producera centrala kliniska satsar och den tillverkningsmetod som används för det föreslagna färdiga läkemedlet skall tillhandahållas.
- g) Vald behållares och förslutningsanordnings lämplighet för lagring, frakt och användning av det färdiga läkemedlet skall dokumenteras. Hänsyn skall tas till en eventuell interaktion mellan läkemedlet och dess behållare.
- h) Mikrobiologiska betingelser kopplade till administreringssättet med hänsyn till icke-sterila och sterila produkter skall överensstämma med och dokumenteras enligt vad som anges i Europeiska farmakopén.
- i) Det färdiga läkemedlets kompatibilitet med upplösningsmedel eller doseringsanordningar skall dokumenteras och användas som informationsunderlag till märkningen.

3.2.2.3. Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet

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

Den skall därför omfatta minst följande:

- Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen, t.ex. processtyrning och motsvarande krav för godkännande, så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av den läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.
- Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om garantier för att den färdiga produkten är homogen.
- Experiment som styrker valet av tillverkningsprocess, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.
- För sterila läkemedel, detaljer om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.
- En noggrant beskriven satsformel.

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

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

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

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

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

3.2.2.4. Kontroll av hjälpämnen

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

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

- b) Specifikationerna och motiveringen för dessa skall vara utförlig för varje hjälpämne. De analytiska metoderna skall beskrivas och vara tillbörligt validerade.
- c) Särskild uppmärksamhet skall ägnas hjälpämnen av humant eller animaliskt ursprung.

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

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

- d) Nya hjälpämnen

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

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

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

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

Kliniska försök skall tillhandahållas i modul 5.

3.2.2.5. Kontroll av det färdiga läkemedlet

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

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

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

3.2.2.6. Referensstandarder och -material

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

3.2.2.7. Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet

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

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

3.2.2.8. Det färdiga läkemedlets hållbarhet

- a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilka protokoll som använts och vad försöken gett för resultat skall tillhandahållas.
- b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsförsöken, inbegripandes information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder skall tillhandahållas i lämpligt format. För vacciner skall information om kumulativ stabilitet tillhandahållas, när detta är tillämpligt.
- c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet skall tillhandahållas.

4. MODUL 4: ICKE-KLINISKA RAPPORTER

4.1. Format och disposition

Modul 4 skall disponeras enligt följande:

- Innehåll
- Försöksrapporter
 - *Farmakologi*
 - Primär farmakodynamik
 - Sekundär farmakodynamik
 - Säkerhetsfarmakologi
 - Farmakodynamiska interaktioner
 - *Farmakokinetik*
 - Analysmetoder och valideringsrapporter
 - Absorption
 - Distribution
 - Metabolism
 - Utsöndring
 - Farmakokinetiska interaktioner (icke-kliniska)
 - Andra farmakokinetiska försök

- *Toxikologi*
 - Toxicitet efter en engångsdos (akut toxicitet)
 - Toxicitet efter upprepade doser
 - Genotoxicitet
 - In vitro
 - In vivo (inbegripandes understödjande toxikokinetiska bedömningar)
 - Cancerogenicitet
 - Långtidsstudier
 - Studier på kort eller medellång tid
 - Övriga studier
 - Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
 - Fertilitet och tidig embryonal utveckling
 - Embryofetal utveckling
 - Pre- och postnatal utveckling
 - Försök där avkomman (unga djur) tillförs doser och/eller bedöms ytterligare
 - Lokal tolerans
- *Andra toxicitetsförsök*
 - Antigenicitet
 - Immunotoxicitet
 - Mekanistiska försök
 - Beroende
 - Metaboliter
 - Föreningar
 - Övrigt
- Litteraturhänvisningar

4.2. **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

- 1) Av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna måste följande framgå:
 - a) Den potentiella toxiciteten hos läkemedlet och dess eventuella farliga och oönskade toxiska effekter när det används till människor enligt föreskrift. Dessa effekter skall bedömas med hänsyn taget till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som skall behandlas.
 - b) Läkemedlets farmakologiska egenskaper både i kvalitativt och kvantitativt avseende satt i relation till dess föreslagna användning på människor. Alla resultat måste vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt skall matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten.
- Dessutom är det nödvändigt att läkarna får upplysningar om läkemedlets terapeutiska och toxikologiska användbarhet.

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

När provningsprogrammet upprättas skall följande beaktas:

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

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

- 3) Om ett hjälpämne används för första gången inom det farmaceutiska området skall dess toxicitet och farmakokinetik undersökas.
- 4) Om det finns risk för betydande nedbrytning under lagringen av läkemedlet måste nedbrytningsprodukternas toxikologi beaktas.

4.2.1. Farmakologi

Farmakologiundersökningen skall utföras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

- För det första skall åtgärder som hänför sig till den föreslagna terapeutiska användningen undersökas och beskrivas tillbörligt. Om det är möjligt skall erkända och validerade provmetoder, både in vivo och in vitro, användas. Nya försökstekniker måste beskrivas såpass ingående att de kan upprepas. Resultaten skall uttryckas kvantitativt med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc. Om möjligt skall jämförelser göras med data som hänför sig till en substans eller substanser med liknande terapeutisk effekt.
- För det andra skall sökanden undersöka substansens potentiella oönskade farmakodynamiska effekter på fysiologiska funktioner. Undersökningarna skall göras i ett förväntat terapeutiskt exponeringsintervall eller däröver. Försökstekniken skall, om det inte är fråga om standardförfaranden, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. Varje misstänkt förändring i reaktionen efter upprepad administrering av substansen skall undersökas. SIC

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

4.2.2. Farmakokinetik

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

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

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

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

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

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

4.2.3. *Toxikologi*

a) Toxicitet efter engångsdos

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

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

b) Toxicitet efter upprepade doser

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

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

c) Genotoxicitet

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

d) Carcinogenicitet

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

1. Dessa undersökningar skall utföras på alla läkemedel som kommer att användas kliniskt under en längre period i en patients liv, antingen kontinuerligt eller återkommande i perioder.
2. Dessa undersökningar rekommenderas för vissa läkemedel om det finns misstankar om carcinogenetisk effekt, t.ex. på grund av produkter av samma kategori eller med liknande struktur, alternativt på grund av resultaten från undersökningar av toxicitet efter upprepade doser.
3. Undersökningar med uppenbart genotoxiska föreningar krävs inte, eftersom de förutsatts vara cancerframkallande oberoende av art och därmed riskfaktorer för människor. Om ett sådant läkemedel skall administreras stadigvarande till människor krävs eventuellt en långtidsstudie för att upptäcka tidiga tumörframkallande effekter.

e) Toxicitet på fortplantningsfunktion och tidiga utvecklingsstadier

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

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

Utelämnande av dessa undersökningar måste motiveras tillbörligen.

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

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

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

f) Lokal tolerans

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

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

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

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

Sensibiliseringsframkallande verkan av kemiska preparat som appliceras direkt på huden (t.ex. produkter för hud, ändtarm, vagina) skall bedömas med hjälp av minst ett av de nu tillgängliga testprogrammen (marsvinsprov eller LLNA-prov).

5. Modul 5: Kliniska Studierapporter

5.1. **Format och disposition**

Modul 5 skall disponeras enligt följande:

- Innehållsförteckning för kliniska studierapporter
- Tabellförteckning över alla kliniska studier
- Kliniska studierapporter
 - *Bio-farmaceutiska Studierapporter*
 - Studierapporter över biotillgänglighet
 - Studierapporter om jämförande biotillgänglighet och bioekvivalens
 - Studierapporter angående in vivo-in vitro korrelation
 - Rapporter om bioanalytiska och analytiska metoder

- *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med användning av mänskligt biomaterial*
 - Studierapporter om plasmaproteinbindning
 - Studierapporter om levermetabolism och interaktion
 - Rapporter om studier med annat mänskligt biomaterial
- *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos friska försökspersoner och om inledande tolerans
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos patienter och om inledande tolerans
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för endogen faktor
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för exogen faktor
 - Studierapporter om farmakokinetiska populationsundersökningar
- *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*
 - Farmakodynamik och farmakokinetik hos friska försökspersoner / Försöksrapporter om farmakodynamik
 - Farmakodynamik och farmakokinetik hos patienter / Försöksrapporter om farmakodynamik
- *Försöksrapporter beträffande effekt och säkerhet*
 - Rapporter om kontrollerade kliniska studier med relevans för den sökta indikationen
 - Rapporter avseende öppna kliniska studier
 - Rapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning, bl.a. eventuella formella integrerade analyser, metaanalyser och bridging-analyser.
 - Andra försöksrapporter
- *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*
- Litteraturhänvisningar

5.2. Innehåll: Grundläggande principer och krav

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande utvalda punkter.

- a) De kliniska uppgifter som skall lämnas enligt artikel 8.3 i och artikel 10.1 måste göra det möjligt att på tillräckligt goda grunder och med vetenskapligt giltiga skäl ta ställning till om läkemedlet uppfyller kriterierna för att ett godkännande för försäljning skall kunna beviljas. Därav följer att det är ett väsentligt krav att resultaten av samtliga kliniska prövningar meddelas, såväl de som är gynnsamma för produkten som de som är ogynnsamma.
- b) Kliniska prövningar måste alltid föregås av tillräckliga farmakologiska och toxikologiska djurförsök enligt kraven i modul 4 i bilagan. Försöksledaren måste göra sig förtrogen med de slutsatser som har dragits av de farmakologiska och toxikologiska försöken och därför måste den sökande förse honom åtminstone med en försöksledarbroschyr som innehåller alla uppgifter av betydelse som är kända innan den kliniska prövningen inleds och som innefattar kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter, toxikologiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter för djur och resultat av tidigare kliniska prövningar tillsammans med de uppgifter som behövs för att motivera den föreslagna prövningens art, omfattning och längd. Fullständiga farmakologiska och toxikologiska rapporter skall finnas tillgängliga vid anfordran. Beträffande material av animaliskt ursprung eller från människa skall alla tillgängliga resurser utnyttjas för att säkerställa skydd mot överföring av infektiösa agens innan prövningen inleds.

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

- i minst 15 år efter det att försöket har slutförts eller avbrutits
- eller i minst två år efter beviljandet av det senaste försäljningstillståndet i Europeiska gemenskapen och tills det inte längre finns några pågående eller planerade ansökningar om försäljningstillstånd i EG
- eller i minst två år efter det att den kliniska utvecklingen av den undersökta produkten formellt har avbrutits.

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

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

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

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

Varje förändring av äganderätten till uppgifterna skall dokumenteras skriftligt.

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

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

- Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som användes vid undersökningen.
- Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.
- En förteckning över försöksledarna som samtliga skall uppge namn, adress, uppdrag, kvalifikationer och kliniska uppgifter samt ange var prövningen utfördes och sammanställa uppgifter individuellt för varje patient inklusive formulär för fallbeskrivning för varje försöksperson.
- Slutrapporten, undertecknad av försöksledaren och, vid prövning på flera centra, av samtliga försöksledare eller den samordnande (ansvarige) försöksledaren.

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

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

- f) De kliniska observationerna skall sammanfattas för varje prövning med uppgift om följande:
- 1) Antal försökspersoner med uppgift om kön.
 - 2) Urvalsprinciper och åldersfördelning för de patientgrupper som har undersökts och för kontrollgrupperna de jämförande prövningarna.
 - 3) Antal patienter som har skilts från prövningarna i förtid och orsakerna till detta.
 - 4) Om kontrollerade prövningar utfördes under ovannämnda betingelser, uppgift om kontrollgruppen
 - inte fick någon behandling,
 - fick placebo,
 - fick ett annat läkemedel med känd effekt,
 - fick en annan behandling än läkemedelsterapi.
 - 5) De iakttagna biverkningarnas frekvens.
 - 6) Uppgifter om patienter, som löper förhöjd risk, t.ex. äldre personer, barn, kvinnor under graviditets- eller menstruationsperiod eller patienter, vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskilt övervägande.
 - 7) Parametrar eller utvärderingskriterier för effekten och resultaten uttryckta med dessa parametrar.
 - 8) En statistisk utvärdering av resultaten om detta är befogat med hänsyn till prövningarnas utformning och de variabler som ingår.
- g) Dessutom skall den för prövningen ansvarige klinikern alltid meddela sina iakttagelser i fråga om
- 1) tecken på vanebildning, tillvänjning eller svårigheter vid utsättande,
 - 2) eventuella interaktioner som observerats med andra läkemedel som givits samtidigt,
 - 3) vilka kriterier som har legat till grund för att utesluta patienter från prövningen,
 - 4) eventuella dödsfall som har inträffat under prövningen eller uppföljningsperioden.
- h) Uppgifter om en ny kombination av läkemedelssubstanser måste vara identiska med dem som krävs för ett nytt läkemedel och måste styrka kombinationens säkerhet och effekt.
- i) Om uppgifter utelämnas helt eller delvis måste detta förklaras. Om oväntade resultat uppträder under prövningarna måste ytterligare prekliniska undersökningar företas och granskas.
- j) Om läkemedlet är avsett för långvarig användning skall uppgifter ges om eventuella förändringar av den farmakologiska verkan efter upprepad administrering samtidigt som en dosering vid långvarigt bruk upprättas.

5.2.1. Bio-farmaceutiska försöksrapporter

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

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

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

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

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

5.2.3. *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

a) Följande farmakokinetiska egenskaper skall beskrivas:

- Absorption (hastighet och omfattning).
- Distribution.
- Metabolism.
- Utsöndring.

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

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

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

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

5.2.4. *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

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

- förhållandet dos-respons och tidsförloppet för detta,
- motivering av doseringen och administreringsbetingelserna,
- om möjligt, verkningsmekanism.

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

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

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

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

5.2.5. *Försöksrapporter om effekt och säkerhet*

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

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

- 1) Så långt som det är möjligt, och särskilt i prövningar där produktens effekt inte kan mätas objektivt, skall åtgärder vidtas för att undvika en partisk bedömning bland annat genom slumpmässighet och blindtester.
- 2) I planen för prövningen måste en grundlig beskrivning av de statistiska metoder som skall användas ingå samt antalet patienter och grunderna för urvalet (inklusive beräkning av prövningens statistiska värde), den signifikansnivå som skall tillämpas och en beskrivning av den statistiska enheten. Åtgärder för att undvika en partisk bedömning, i synnerhet randomiseringsmetoder, skall dokumenteras. Att ett stort antal försökspersoner medtas i en prövning skall inte betraktas som en tillfredsställande ersättning för en korrekt kontrollerad prövning.

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

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

Sådana rapporter skall tillhandahållas.

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

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

5.2.7. *Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter*

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

DEL II

Särskilda krav på förenklad ansökan om försäljningstillstånd

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

1. Väletablerad Medicinsk Användning

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

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

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

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

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

- Den tid substansen har använts.
- Kvantitativa aspekter på användningen av substansen.
- Vetenskapligt intresse för användningen av substansen (vilket skall visas med vetenskapliga litteraturhänvisningar).
- Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

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

- b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar måste lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om "väletablerad medicinsk användning" är det särskilt nödvändigt att klargöra att en "bibliografisk hänvisning" till andra styrkande källor (undersökningar efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska undersökningar osv.), och inte bara till undersökningar och försök, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om den sökande på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.
- c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka en godtagbar säkerhetsmarginal och/eller effekt trots att vissa undersökningar saknas.
- d) I den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekomsten av skillnader kan anses likna den produkt som ansökan om försäljningstillstånd gäller.
- e) Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför de sökande bör ägna detta särskild uppmärksamhet.

2. Väsentligen jämförbara läkemedel

- a) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led i (väsentligen jämförbara produkter) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga förutsatt att sökanden har fått tillstånd av innehavaren av det ursprungliga försäljningstillståndet att korshänvisa till innehållet i dennes moduler 4 och 5.
- b) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led iii (jämförbara produkter, dvs. generika) skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga samt uppgifter som visar på biotillgänglighet och bioekvivalens med originalprodukten, varvid denna dock inte får vara ett biologiskt läkemedel (se del II, avsnitt 4: Jämförbara biologiska läkemedel).

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

- Grund för att åberopa jämförbarhet.
- Resumé av föroreningar i produktionssatser av de/-n aktiva substansen/-erna och det färdiga läkemedlet (samt av nedbrytningsprodukter som kan bildas under lagring, om detta är relevant) som skall användas i det saluförda läkemedel, samt en bedömning av dessa föroreningar.
- Bedömning av undersökningarna om bioekvivalens eller en motivering till varför sådana undersökningar inte gjorts med hänvisning till riktlinjerna i Investigation of Bio-availability and Bio-equivalence.
- Aktuell förteckning över publicerad litteratur över substansen och dess nuvarande tillämpning. Artiklar ur "peer review-tidskrifter" kan godtas.
- Varje påstående i produktresumén som inte redan är känt eller kan härledas ur egenskaperna hos läkemedlet och/eller den terapeutiska grupp det tillhör bör diskuteras i de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna och stötts med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande försök.
- Om det är relevant bör sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans i samband med att jämförbarhet med denna aktiva substans hävdas.

3. Kompletterande uppgifter som krävs i särskilda fall

Om den aktiva substansen i ett väsentligen jämförbart läkemedel innehåller samma terapeutiska del som den godkända originalprodukten men i förening med ett annat salt eller en annan ester, ett annat komplex/derivat skall det beläggas att delen inte leder till några förändringar när det gäller farmakokinetik, farmakodynamik och/eller toxicitet som skulle kunna ändra säkerhets/effektprofilen. Om detta inte är fallet, skall föreningen betraktas som en ny aktiv substans.

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

4. Jämförbara biologiska läkemedel

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

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

- De uppgifter som krävs inskränker sig inte till modulerna 1, 2 och 3 (farmaceutisk, kemisk och biologisk information) med kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra icke-kliniska och tillämpliga kliniska uppgifter) skall fastställas från fall till fall.
- På grund av att biologiska läkemedel är en så heterogen grupp skall, när det gäller de undersökningar som fastställs i modul 4 och 5, den behöriga myndigheten meddela vad som krävs, varvid hänsyn skall tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

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

5. Kombinationsläkemedel

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

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

6. Dokumentation vid ansökningar i undantagsfall

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

- de indikationer för vilka produkten i fråga är avsedd uppträder så sällan att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna tillhandahålla fullständig bevisning, eller
- den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte medger fullständiga upplysningar, eller
- det skulle strida mot allmänt vedertagna medicinskt-etiska principer att insamla sådana uppgifter

får försäljningstillstånd beviljas på villkor att vissa särskilda krav uppfylls.

Kraven kan omfatta följande:

- Den sökande skall fullgöra en fastställd undersökningsserie inom en period som har fastställts av den behöriga myndigheten och resultaten av dessa försök skall läggas till grund för en förnyad bedömning av läkemedlets nytta/risk-förhållande.
- Läkemedlet i fråga kan göras receptbelagt och i vissa fall endast få administreras under sträng medicinsk kontroll, eventuellt på sjukhus och beträffande radioaktiva läkemedel av en behörig person.
- Bipacksedeln och eventuell annan medicinsk information skall fästa den praktiserande läkarens uppmärksamhet på att uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu är otillräckliga i vissa angivna avseenden.

7. Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd

Typblandade ansökningar om försäljningstillstånd skall betyda sådana ansökningar där modulerna 4 och/eller 5 består av en kombination av rapporter om begränsade icke-kliniska och/eller kliniska försök, som sökanden utfört, och litteraturhänvisningar. Alla övriga moduler skall vara enligt vad som beskrivs i del I i denna bilaga. Den behöriga myndigheten skall från fall till fall bestämma om den uppläggning sökanden föreslår kan godtas.

DEL III

Krav på ansökan om försäljningstillstånd i särskilda fall

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

1. **Biologiska läkemedel**

1.1. **Plasmaderiverade läkemedel**

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

a) **P r i n c i p e r**

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

- Med PMF skall menas en fristående dokumentation, som inte ingår i ansökan om försäljningstillstånd och som innehåller all relevant information om egenskaperna hos all den mänskliga plasma som används som utgångsmaterial och/eller som råmaterial för att tillverka halvfabrikat, beståndsdelar till hjälpämnen eller aktiva substanser som ingår i läkemedel eller medicintekniska hjälpmedel enligt Europarådets och rådets direktiv 2000/70/EG av den 16 november 2000 om ändring av rådets direktiv 93/42/EEG när det gäller medicintekniska produkter som innehåller stabila derivat av blod eller plasma från människa.
- Varje central eller anläggning som fraktionerar/bearbetar mänsklig plasma skall sammanställa och kontinuerligt uppdatera den uppsättning av utförlig relevant information som avses i PMF.
- PMF skall lämnas till läkemedelsmyndigheten av den som ansöker om eller innehar försäljningstillståndet. Om den som söker eller innehar ett försäljningstillstånd och innehavaren av PMF inte är samma person, skall PMF ställas till sökandens eller innehavarens förfogande så att det kan lämnas till den behöriga myndigheten. Under alla förhållanden förblir den som söker eller innehar ett försäljningstillstånd ansvarig för läkemedlet.
- Den behöriga myndighet som beslutar om försäljningstillståndet skall vänta med att fatta beslut tills läkemedelsmyndigheten har utfärdat ett intyg.
- I en ansökan om försäljningstillstånd för en produkt som innehåller en beståndsdel framställd av mänsklig plasma skall det hänvisas till den PMF som gäller den plasma vilken använts som utgångs-/råmaterial.

b) **I n n e h å l l**

Enligt bestämmelserna i artikel 109, ändrad genom direktiv 2002/98/EG ⁽¹⁾, som tar upp de krav som ställs på blodgivare och blodgivningskontrollen, skall PMFt innehålla information om den plasma som används som utgångs-/råmaterial, och då särskilt följande:

⁽¹⁾ EGT L 33, 8.2.2003, s. 30.

- 1) Plasmans ursprung
 - i) Information om centraler eller anläggningar, där blod/plasma samlas in, inbegripandes inspektioner och godkännandestatus för verksamheten samt epidemiologiska uppgifter blodburen smitta.
 - ii) Information om centraler eller anläggningar där analys av blod och plasma sker, inbegripandes inspektioner och godkännande av verksamheten.
 - iii) Urvals- och exklusionskriterier vid val av givare.
 - iv) Beskrivning av det system som används för spårbarhet för varje bloddonation från insamlingsstället och hela vägen till den färdiga produkten, samt omvänt.
- 2) Plasmans kvalitet och säkerhet
 - i) Överensstämmelse med monografierna i Europeiska farmakopén.
 - ii) Kontroll av infektiösa agens i blod-/plasmadonationer eller -pooler, inbegripandes information om analysmetoder och, när det gäller plasmapooler, valideringsdata för använda analysmetoder.
 - iii) Tekniska specifikationer för blod- och plasma-påsar, inbegripandes information om antikoaguleringsmedel.
 - iv) Förvarings- och transportförhållanden för plasma.
 - v) Förfaringssätt vid eventuell uppehållstid i lager och/eller karantän för insamling av ytterligare uppgifter.
 - vi) Beskrivning av plasmapoolen.
- 3) Beskrivning av det system som används för samverkan mellan å ena sidan tillverkaren av det plasmabaserade läkemedlet och/eller plasmafraktioneraren, å andra sidan centraler eller anläggningar för insamling och analys av blod/plasma, varvid beskrivningen skall visa vilka villkor som gäller och vilka specifikationer de avtalat.

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

c) Bedömning och certifiering

- För läkemedel som ännu inte har godkänts för försäljning skall den sökande lämna in en fullständig ansökan till den behöriga myndigheten, tillsammans med en separat PMF, om ett sådant inte redan finns.
- PMF skall granskas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten. En positiv bedömning skall leda till ett intyg om att PMF överensstämmer med gemenskapsrätten. Intyget skall åtföljas av bedömningsrapporten. Det utfärdade intyget är giltigt i hela gemenskapen.
- PMF skall årligen uppdateras och omcertifieras.

- Ändringar vid ett senare tillfälle i en PMF måste göras enligt förfarandet i kommissionens förordning (EG) nr 542/95⁽¹⁾ om prövning av ändringar av villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93⁽²⁾. Regler för hur ändringarna skall prövas fastställs i kommissionens förordning (EG) nr 1085/2003.
- Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, skall den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat försäljningstillståndet ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av PMF som föreligger för det eller de aktuella läkemedlen.
- Genom undantag från bestämmelserna i den andra strecksatsen i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av PMF göras av den behöriga myndigheten i berörd medlemsstat om en viss PMF endast rör blod-/plasmabaserade läkemedel med försäljningstillstånd i en medlemsstat.

1.2. Vaccin

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

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

a) Principer

För denna bilagas ändamål skall följande gälla:

- Med VAMF menas en fristående del av ansökan om försäljningstillstånd för ett vaccin, och detta dokument skall innehålla all relevant biologisk, farmaceutisk och kemisk information om var och en av de aktiva substanser som ingår i läkemedlet. Huvuddokumentet kan vara gemensamt för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en sökande eller en tillståndsinnehavare.
- Ett vaccin kan innehålla en eller flera skilda antigen. Det finns lika många aktiva substanser i ett vaccin som det finns antigen.
- Ett kombinationsvaccin innehåller minst två skilda vaccinantigen som skyddar mot en eller flera infektionssjukdomar.
- Ett monovalent vaccin är ett vaccin som innehåller ett vaccinantig som skyddar mot en enda infektionssjukdom.

b) Innehåll

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

Aktiv substans

1. Allmän information, bl.a. angående överensstämmelse med en eller flera relevanta monografier i Europeiska farmakopén.
2. Information om tillverkningen av den aktiva substansen: Här skall information tillhandahållas om tillverkningsmetoden, utgångs- och råmaterial, särskilda skyddsåtgärder mot TSE, säkerhetsbedömning med hänsyn till främmande agens samt om anläggningar och utrustning.

⁽¹⁾ EGT L 55, 11.3.1995, s. 15.

⁽²⁾ EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

3. Karakterisering av den aktiva substansen
4. Kvalitetskontroll av den aktiva substansen
5. Referensstandarder och -material
6. Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.
7. Den aktiva substansens hållbarhet.

c) **Bedömning och certifiering**

- När det gäller nya vacciner som innehåller ett nytt vaccinantigen skall sökanden tillställa den behöriga myndigheten en komplett ansökan om försäljningstillstånd med en VAMF för varje vaccinantigen som ingår i det nya vaccinet och för vilket det inte redan finns ett sådant dokument. Läke­medels­myndigheten skall göra en vetenskaplig och teknisk bedömning av VAMF. En positiv bedömning skall leda till att ett intyg om att VAMF för varje vaccinantigen överensstämmer med gemenskapsrätten. Intyget skall åtföljas av bedömningsrapporten. Det intyg som utfärdas skall gälla i hela gemenskapen.
- Vad som sägs i strecksatsen ovan skall också gälla varje vaccin som består av en ny kombination av vaccinantigen, oberoende om huruvida ett eller flera av vaccinantigen ingår i vaccin som redan är godkända i gemenskapen.
- Ändringar i innehållet i VAMF för ett vaccin som är godkänt i gemenskapen skall bedömas vetenskapligt och tekniskt av läke­medels­myndigheten enligt det förfarande som fastställs i kommissionen förordning (EG) nr 1085/2003. Faller bedömningen ut positivt skall läke­medels­myndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med gemenskapsrätten för VAMF. Det intyg som utfärdas skall gälla i hela gemenskapen. I en andra fas skall den behöriga myndighet som har meddelat det ursprungliga försäljningstillståndet bedöma följderna för vaccinet av förändringen i VAMF.
- Genom undantag från bestämmelserna i första, andra och tredje strecksatserna i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), skall den vetenskapliga och tekniska granskningen av en VAMF göras av den behöriga myndigheten i den medlemsstat som har beviljat försäljningstillståndet, om VAMF enbart gäller ett vaccin som inte har eller inte kommer att beviljas försäljningstillstånd av gemenskapen och inte har bedömts av gemenskapen.
- Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, skall den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat försäljningstillståndet att ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av VAMF för det eller de aktuella läkemedlet/-en.

2. **Radioaktiva läkemedel och prekursorer**

2.1. **Radioaktiva läkemedel**

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

Modul 3

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

För radionuklider skall de kärnreaktioner som ingår diskuteras.

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

- b) Information om radionuklidens art, isotopens beteckning, sannolika föroreningar, bäraren, användning och specifik aktivitet skall tillhandahållas.
- c) Även targetmaterial skall räknas som utgångsmaterial.
- d) Information om kemisk/strålningskemisk renhet och dess förhållande till fördelningen i organismen skall tillhandahållas.
- e) Radionuklidrenhet, strålningskemisk renhet och specifik aktivitet skall beskrivas
- f) För generatorer krävs uppgifter om undersökningarna av moder- och dotterradionuklider. För generatoreluat skall undersökningar av moderradionuklider och andra delar av generatorsystemet tillhandahållas.
- g) Kravet att ange innehållet av aktiva substanser med de aktiva molekyldelarnas massa skall inte tillämpas på radioaktiva läkemedel. För radionuklider skall radioaktiviteten anges i becquerel vid ett visst datum och, om det är nödvändigt, klockslag med angivande av tidszon. Typen av strålning skall anges.
- h) För beredningssatser skall specifikationerna för den färdiga produkten även innehålla undersökningar av produkternas ändamålsenlighet efter märkning med radioaktiv isotop. Lämpliga kontroller av strålningskemisk renhet och radionuklidrenhet hos den radioaktivt märkta föreningen skall ingå. Varje material som är av avgörande betydelse för den radioaktiva märkningen skall identifieras och mängdbestämmas.
- i) Information om stabilitet skall tillhandahållas om radionuklidgeneratorer, radionuklidberedningssatser och produkter märkta som radioaktiva. Hållbarheten under användning skall dokumenteras för radioaktiva läkemedel i flerdosbehållare.

Modul 4

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

Modul 5

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

2.2. Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning

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

Om tillämpligt skall särskilt följande information tillhandahållas:

Modul 3

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

Modul 4

För toxicitet efter enstaka dos eller upprepad dosering gäller att resultaten av försök som skall göras enligt bestämmelserna om god laboratoriesed i rådets direktiv 87/18/EEG(4) och 88/320/EEG skall tillhandahållas, om inte likvärdig information lämnas på annat sätt.

Mutagenicitetsundersökningar av radionukliden anses inte ändamålsenliga i detta särskilda fall.

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

Modul 5

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

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

3. Homeopatika

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

Modul 3

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

a) Termval

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

b) Kontroll av utgångsmaterial

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

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

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

c) Kontroll av det färdiga läkemedlet

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

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

d) Hållbarhetsundersökningar

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

Modul 4

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

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

4. Växtbaserade läkemedel

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

Modul 3

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

Följande aspekter med särskild bäring på växtbaserade läkemedel skall beaktas:

1) Växtbaserade material och växtbaserade beredningar

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

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

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

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

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

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

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

Med hänsyn till beskrivningen av tillverkningsmetod och processkontroll för den växtbaserade beredningen, skall information tillhandahållas som ger en fullgod beskrivning av hur beredningen tillverkas, inbegripandes en beskrivning av förfarandet, lösnings- och reagensmedel, reningssteg och standardisering.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2) Växtbaserade läkemedel

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

5. Särsläkemedel

- När det gäller produkter som klassificeras som särsläkemedel enligt förordning (EG) nr 141/2000, kan de allmänna bestämmelserna i del II avsnitt 6 (undantagsfall) tillämpas.. Sökanden skall i de icke-kliniska och kliniska sammanställningarna ange orsakerna till att det inte är möjligt att tillhandahålla fullständig information och ge en motivering till särsläkemedlets nytta/risk-förhållande.
- Om den som söker försäljningstillstånd för ett särsläkemedel åberopar bestämmelserna i artikel 10.1 a led ii och del II avsnitt 1 i denna bilaga (väletablerad medicinsk användning), kan systematisk och dokumenterad användning av substansen i undantagsfall innebära användning av den substansen enligt bestämmelserna i artikel 5 i detta direktiv.

DEL IV

Läkemedel för avancerad terapi

Med läkemedel för avancerad terapi menas dels tillverkningsmetoder inriktade på genom genöverföring framställda biomolekyler, dels biologiskt modifierade celler när de används som aktiva substanser eller ingår i aktiva substanser.

När det gäller sådana läkemedel skall ansökan om försäljningstillstånd uppfylla de krav som anges i del I i denna bilaga.

Molulerna 1-5 skall tillämpas. När det gäller avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade organismer skall organismens kvarvaro i mottagaren och riskerna för replikering och/eller modifiering när organismen släpps i miljön beaktas. Informationen om miljöriskerna bör ingå i bilagan till modul 1.

1. Läkemedel för genterapi (mänskliga och xenogena)

För denna bilagas ändamål, skall läkemedel för genterapi betyda produkter som erhållits genom ett antal tillverkningsprocesser inriktade på att överföra, antingen in vivo eller ex vivo, en gen (dvs. ett nukleinsyrefragment) i profylaktiskt, diagnostiskt eller terapeutiskt syfte till humana celler/djurceller och dess följande in vivo-uttryck. Gentekniken omfattar ett expressionssystem som innesluts av en bärare kallad vektor, vilken kan ha viralt eller icke-viralt ursprung. Vektorn kan också ingå i en mänsklig eller animal cell.

1.1. **Olika typer av gentekniska läkemedel**

a) Läkemedel för genterapi baserade på allogena eller xenogena celler

Vektorn prepareras och lagras innan den överförs till mottagarcellerna.

Cellerna har införskaffats i förväg och kan bearbetas som en cellbank (en banksamling eller en banketablering av primärceller) med begränsad viabilitet.

De med hjälp av vektorn gentekniskt modifierade cellerna är den aktiva substansen.

Ytterligare steg kan behövas för att åstadkomma den färdiga läkemedelsprodukten. Läkemedlet framställs för att ges till ett antal patienter.

b) Läkemedel för genterapi som använder humana autologa celler

Den aktiva substansen är en sats färdigpreparerad vektor som lagras innan den överförs till de autologa cellerna.

Ytterligare steg kan behövas för att åstadkomma den färdiga läkemedelsprodukten.

Produkten framställs av celler från en enskild patient. Cellerna modifieras därefter genetiskt med hjälp av en färdigpreparerad vektor som bär den avsedda och förpreparerade genen, som utgör den aktiva substansen. Preparatet återinjiceras i patienten. Läkemedlet är med nödvändighet avsett för en enskild patient. Hela tillverkningsprocessen, från det att cellerna tas från patienten tills de återinjiceras i patienten, skall ses som ett ingrepp.

c) Administrering av färdigpreparerade vektorer med tillfört (profylaktiskt, genetiskt eller terapeutiskt) genetiskt material

Den aktiva substansen är en färdigpreparerad vektorsats.

Ytterligare steg kan behövas för att åstadkomma den färdiga läkemedelsprodukten. Läkemedlet framställs för att ges till ett antal patienter.

Den gentekniska överföringen kan ske genom direkt injicering av den färdigpreparerade vektorn till mottagarna.

1.2. Särskilda krav med hänsyn till modul 3

Läkemedel för genterapi omfattar

- naken nukleinsyra,
- komplexbunden nukleinsyra eller icke-virala vektorer,
- virala vektorer,
- genetiskt modifierade celler.

Precis som för andra läkemedel kan tillverkningsprocessen uppdelas i följande tre huvuddelar:

- Utgångsmaterial: Material som används till att tillverka den aktiva substansen, t.ex. ifrågavarande gen, uttrycksplasmider, cellbanker och virusstammar eller icke-virala vektorer.
- Aktiv substans: Rekombinant vektor, virus, nakna eller komplexbundna plasmider, virusproducerande celler, in vitro-genmodifierade celler.
- Färdigt läkemedel: Aktiv substans i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Beroende på vilken typ av genterapiläkemedel det gäller, kan administreringssätt och användningsbetingelser nödvändiggöra en ex vivo-behandling av patientens celler (se 1.1.b).

Särskild uppmärksamhet skall ägnas följande punkter:

- a) Information skall tillhandahållas om relevanta egenskaper hos läkemedlet för genterapi, inbegripandes dess uttryck i måncellpopulationen. Information om källa, uppbyggnad, egenskaper och kontroll när det gäller den kodande gensekvensen, samt dess integritet och stabilitet, skall tillhandahållas. Förutom den information som lämnas om den terapeutiska genen skall den fullständiga sekvensen för andra gener, regulatorkomponenter och vektorns backbone redovisas.
- b) Information om egenskaperna hos den vektor som används för att överföra och leverera genen skall tillhandahållas. Detta måste även omfatta en beskrivning av fysikal-kemiska och/eller biologiska/immunologiska egenskaper.

För läkemedel som använder en mikroorganism, t.ex. bakterier eller virus, för att underlätta genöverföring (biologisk genöverföring) skall uppgifter om moderstammens patogenes och dess tropism för särskilda cell- och vävnadstyper samt interaktionens avhängighet av cellcykeln tillhandahållas.

För läkemedel som använder icke-biologiska medel för att underlätta genöverföring, skall de fysikaliskkemiska egenskaperna hos beståndsdelarna tagna var för sig och i kombination tillhandahållas.

- c) De principer som gäller för att upprätta och beskriva cellbanker och ymplotsystem skall gälla genöverförande läkemedel i tillämpliga delar.
- d) Ursprung för celler som tar emot en rekombinant vektor skall anges.

Dokumentation om den mänskliga källan med uppgifter om t.ex. ålder, kön, mikrobiologiska och virala testresultat, uteslutningsgrunder samt ursprungsland skall tillhandahållas.

När det gäller celler av animaliskt ursprung skall utförlig information om följande tillhandahållas:

- Djurens härkomst.
- Djurhållning och djurskötsel.
- Transgena djur (utvecklingsmetoder, beskrivning av transgena celler, typ av tillförd gen).
- Metoder för att hindra eller övervaka infektioner i käll-/givardjuret.
- Provmeter för att avslöja infektiösa agens.
- Utrustning och anläggningar.
- Kontroll av utgångs- och råmaterial.

Dokumentation om cellinsamlingsmetod, inbegripandes plats, vävnadstyp, process, transport, förvaring och spårbarhet samt kontroller under insamlingsprocessen, skall tillhandahållas.

- e) Bedömningen av viral säkerhet och spårbarheten från givare till färdigt läkemedel är en central del av den dokumentation som skall tillhandahållas. Det får till exempel inte förekomma replikationskompetenta virus i stammar av icke-replikationskompetenta virala vektorer.

2. Läkemedel för somatisk cellterapi (mänskliga och xenogena)

För denna bilagas ändamål skall läkemedel för somatisk cellterapi betyda användning på människor av autologa (tagna från patienten i fråga), allogena (tagna från en annan människa) eller xenogena (tagna från djur) somatiska levande celler, vilkas biologiska egenskaper väsentligt har ändrats som en följd av manipulationen för att kunna verka terapeutiskt, diagnostiskt eller preventivt med hjälp av metaboliska, farmakologiska och immunologiska medel. Denna manipulation omfattar expansion eller aktivering av autologa cellpopulationer ex vivo (t.ex. adoptiv immunterapi), användning av allogena och xenogena celler i förening med läkemedelsprodukter för ex vivo- eller in vivo-bruk (t.ex. mikrokapslar, naturliga matrisstötter, vare sig de är biologiskt nedbrytbara eller inte).

Särskilda krav på läkemedel för cellterapi med hänsyn till modul 3.

Läkemedel för somatisk cellterapi omfattar följande:

- Celler som har manipulerats så att deras immunologiska, metaboliska eller andra funktionella egenskaper förändrats på ett kvalitativt eller kvantitativt sätt.
- Celler som har sorterats, utvalts och manipulerats och därefter utsatts för någon tillverkningsmetod inriktad på att åstadkomma ett färdigt läkemedel.
- Celler som har manipulerats och kombinerats med icke-cellulära komponenter (t.ex. biologiska eller inerta matriser eller medicinska anordningar) och som står för huvuddelen av den avsedda effekten i det färdiga läkemedlet.
- Autologa cellderivat framställda in vitro under särskilda odlingsvillkor.
- Celler som modifierats genetiskt eller manipulerats på annat sätt för att uttrycka tidigare icke manifesterade homologa eller icke-homologa funktionella egenskaper.

Hela tillverkningsprocessen, från det att cellerna tas från patienten (autolog situation) tills de återinjiceras i patienten, skall ses som ett ingrepp.

Precis som för andra läkemedel delas tillverkningsprocessen upp i följande tre huvuddelar:

- Utgångsmaterial: Material som den aktiva substansen tillverkas av, dvs. organ, vävnader, kroppsvätskor eller celler.
- Aktiv substans: Manipulerade celler, celllysater, celler under förökning och celler i kombination med inerta matriser och medicinska anordningar.
- Färdigt läkemedel: Färdigt preparat med aktiv substans i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk.

a) Allmän information om den eller de aktiva substanserna

De aktiva substanserna i läkemedel för cellterapi består av celler som till följd av in vitro-beredning uppvisar profylaktiska, diagnostiska eller terapeutiska egenskaper som skiljer sig från deras ursprungliga fysiologiska och biologiska egenskaper.

Detta avsnitt skall innehålla en beskrivning av den typ av celler och odling det gäller. Vävnader, organ eller biologiska vätskor som cellerna kommer från liksom donationens autologa, allogena eller xenogena karaktär och dess geografiska ursprung skall dokumenteras. Cellinsamling, provtagning och förvaring före den vidare bearbetningen skall utförligt beskrivas. För allogena celler skall särskild vikt läggas vid det allra första steget i processen, valet av givare. Information om vilken typ av manipulation som görs och vilken fysiologisk funktion hos cellerna som används som aktiv substans skall tillhandahållas.

- b) Information om utgångsmaterial för den eller de aktiva substanserna.

1. Mänskliga somatiska celler

Läkemedel av mänskliga somatiska celler är gjorda av ett bestämt antal (pool) livskraftiga celler som tas fram genom en tillverkningsprocess som börjar antingen med organ eller vävnader hämtade från en människa eller med ett väldefinierat cellbanksystem där cellpooler baseras på kontinuerliga cellinjer. För detta avsnitts ändamål skall aktiv substans betyda ympkulturpool för mänskliga celler och färdigt läkemedel skall betyda ympkulturpool av mänskliga celler som är beredda för avsett medicinskt bruk.

En fullständig dokumentation skall göras av utgångsmaterialen och varje steg i tillverkningsprocessen, och skall även innehålla virala säkerhetsaspekter.

1) Organ, vävnader, kroppsvätskor och celler av mänskligt ursprung

Dokumentation om den mänskliga källan med uppgifter om t.ex. ålder, kön, mikrobiologisk status, uteslutningsgrunder samt ursprungsland skall tillhandahållas.

Dokumentation om insamlingen, inbegripandes plats, typ, metod, sammanslagning, transport, förvaring och spårbarhet samt kontroller av insamlingsarbetet skall tillhandahållas.

2) Cellbanksystem

De krav i del I som är relevanta skall tillämpas för framställning och kvalitetskontroll av cellbanksystem. Detta gäller i synnerhet allogena och xenogena celler.

3) Kompletterande material eller kompletterande medicinska anordningar

Information skall lämnas om användning av eventuella råmaterial (t.ex. cytokiner, tillväxtfaktorer, odlingssubstrat) och kompletterande produkter och medicinska anordningar, t.ex. cellsorteringshjälpmedel, biokompatibla polymerer, matriser, fibrer och strängar, avseende biokompatibilitet, funktionalitet och riskerna för infektiösa agens.

2. Animala somatiska celler (xenogena)

Utförlig information om följande skall tillhandahållas:

- Djurens härkomst.
- Djurhållning och djurskötsel.
- Genetiskt modifierade djur (utvecklingsmetoder, karakterisering av transgena celler, typ av tillförd eller exciderad (knock out-) gen).
- Metoder för att hindra eller övervaka infektioner i käll-/givardjuret.
- Provmeter för att avslöja infektiösa agens, bl.a. vertikalt överförda mikroorganismer (även endogena retrovirus).
- Utrustning och anläggningar.
- Cellbanksystem
- Kontroll av utgångs- och råmaterial.

- a) Information om tillverkningsprocessen för den eller de aktiva substanserna och den färdiga produkten.

De olika stegen i tillverkningsprocessen, bl.a. organ/vävnadsdissociering, val av lämplig cellpopulation, cellodling in vitro, cellmanipulation med hjälp av fysikalisk-kemiska medel eller genöverföring, skall dokumenteras.

b) Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna

Den utvalda cellpopulationen skall dokumenteras med angivande av alla relevanta uppgifter om identitet (använda arter, kromosombandning, morfologisk analys), renhet (främmande mikrobiella agens och cellkontaminanter), styrka (definierad biologisk aktivitet) och ändamålsenlighet (karyologi och tumorigenicitetsprov) för avsett medicinskt bruk.

c) Farmaceutisk utveckling till färdig läkemedelsprodukt

Information skall vidare tillhandahållas om såväl administreringssätt (intravenös infusion, lokal injektion, transplantationskirurgi) som om eventuell användning av kompletterande medicinska anordningar (biokompatibel polymer, matris, fibrer) med hänsyn till biokompatibilitet och hållbarhet.

d) Spårbarhet

Ett detaljerat flödesschema som säkerställer spårbarhet för produkterna från givare till färdigt läkemedel skall tillhandahållas.

3. Qärskilda krav på läkemedel för gen- och somatisk cellterapi (human och xenogen) med hänsyn till modulerna 4 och 5

3.1. **Modul 4**

För genterapi- och somatisk cellterapiläkemedel är sådana traditionella krav som anges i modul 4 för icke-klinisk undersökning av läkemedel inte alltid ändamålsenliga, på grund av dels deras unika och olikartade strukturella och biologiska egenskaper, dels deras höga artspezifitet, personspezifitet, samt på grund av immunologiska barriärer och skillnader i pleiotropa reaktioner.

Motiveringen till det icke-kliniska utvecklingsarbetet och de bedömningsgrunder som använts för att välja arter och modeller skall behandlas ingående i modul 2.

Det kan bli nödvändigt att söka och utveckla nya typer av djurförsök för att ge underlag åt en extrapolering av slutsatser om funktionella slutpunkter och toxicitetsreaktioner till produktens aktivitet in vivo på människor. En vetenskaplig motivering till användningen av dessa animaliska sjukdomsmodeller som stöd för säkerhet och bevis på effekt skall tillhandahållas.

3.2. **Modul 5**

De avancerade läkemedlens effekt måste styrkas på det sätt som anges i modul 5. När det gäller vissa produkter och vissa terapeutiska indikationer kan det dock visa sig omöjligt att utföra traditionella kliniska prövningar. Varje avvikelse från gällande riktlinjer skall motiveras i modul 2.

Klinisk utveckling av läkemedel för avancerad terapi har med nödvändighet vissa särdrag på grund av att de aktiva substanserna är komplexa och instabila. Det krävs kompletterande dokumentation på grund av frågorna om cellernas livskraft, tillväxt, migration och differentiering (somatisk cellterapi) eller de särskilda kliniska förhållanden där de sätts in och det särskilda behandlingssättet med genuttryck (somatisk genterapi).

De särskilda risker som är förenade med sådana produkter och som beror på faran för förorening med främmande agens måste behandlas i ansökan om försäljningstillstånd för läkemedel för avancerad terapi. Särskild tonvikt bör läggas dels på de tidiga utvecklingsfaserna, inbegripandes valet av givare när det gäller läkemedel för cellterapi, dels på det terapeutiska ingreppet i sin helhet, inbegripandes tillförlitlig hantering och administrering av produkten.

Vidare bör modul 5 i ansökan innehålla uppgifter om hur de levande cellernas funktioner och tillväxt i mottagaren övervakas och styrs på ett sätt som hindrar främmande agens att nå mottagaren och nedbringa riskerna för folkhälsan till ett minimum.

3.2.1. *Undersökningar om human farmakologi och effekt*

Undersökningar av human farmakologi bör ge information om förväntat verkningssätt, förväntad effekt på grundval av motiverade slutpunkter, fördelning i organismen, lämplig dos, doseringsschema samt önskat administrerings- eller användningssätt för undersökning av effekten.

Traditionella farmakokinetiska undersökningar är inte alltid relevanta för alla läkemedel för avancerad terapi. Det är inte alltid möjligt att göra undersökningar på friska försökspersoner och det kan vara svårt att fastställa dosstorlek och doskinetik i kliniska prövningar. Det är dock nödvändigt att undersöka produktens distribution och uppträdande in vivo, samt även cellernas förökning och funktion på längre sikt liksom räckvidd och distribution för genprodukten och det önskade genuttryckets varaktighet. Lämpliga försök skall användas och, om det behövs, utvecklas för att spåra den cellprodukt eller den cell som manifesterar den önskade genen i människan och för att övervaka funktionen hos de celler som administrerades eller transfekterades.

Bedömningen av ett avancerat läkemedels effekt och säkerhet måste omfatta en noggrann beskrivning och utvärdering av den terapeutiska metoden i sin helhet, inbegripandes särskilda administreringssätt (t.ex. transfektion av celler ex vivo, manipulationer in vitro, användning av kirurgi), och provning av eventuellt åtföljande behandlingsprogram (t.ex. immunsuppressiv, antiviral och cytotoxisk).

Hela metoden måste provas i kliniska undersökningar och beskrivas i produktinformationen.

3.2.2. *Säkerhet*

Säkerhetsfrågor som beror på immunrespons på läkemedlen eller på de uttryckta proteinerna, immunavstötning, immunsuppression och isoleringsanordningarnas sammanbrott skall beaktas.

Vissa avancerade läkemedel för genterapi och somatisk cellterapi (t.ex. produkter inom xenogen cellterapi och i vissa fall genteknik) kan innehålla replikationskompetenta partiklar och/eller infektiösa agens. Det kan bli nödvändig att övervaka patienten för att kontrollera en eventuell utveckling av infektioner och/eller patologiska följdtilstånd under tiden före och/eller efter godkännandet. Eventuellt måste denna övervakning utsträckas till att även omfatta patientens nära kontakter och hälsovårdspersonal.

Risken för förorening med potentiellt överförbara agens kan inte undanröjas helt från vissa läkemedel inom somatisk cellterapi eller genteknik. Risken kan hållas nere med hjälp av lämpliga åtgärder enligt vad som anges i modul 3.

De åtgärder som integreras i tillverkningsprocessen måste kompletteras med åtföljande provningsmetoder, kvalitetsstyrningsarbete och lämpliga övervakningsmetoder som skall beskrivas i modul 5.

Användning av vissa avancerade läkemedel för somatisk cellterapi måste eventuellt begränsas, tillfälligt eller permanent, till centra som har dokumenterad expertkunskap och sådan utrustning att de klarar att särskilt följa upp patienternas säkerhet. Ett liknande tillvägagångssätt kan vara relevant för vissa läkemedel inom genterapi som är kopplade till potentiella risker med replikationskompetenta infektiösa agens.

Aspekter knutna till övervakning på längre sikt med hänsyn till sent inträdande komplikationer måste också beaktas och, om relevant, behandlas i ansökan.

Om det är lämpligt skall sökanden lämna in en utförlig riskhanteringsplan som skall omfatta uppgifter från kliniska undersökningar och laboratorieförsök, uppgifter om epidemiologiska händelser och, om relevant, data från vävnadsbanker med vävnadsprover från givaren och mottagaren. Ett sådant system behövs för att det skall gå att spåra läkemedlet och reagera snabbt på misstänka biverkningsmönster.

4. Särskilt ställningstagande till Xenotransplantationsläkemedel

För denna bilagas ändamål skall xenotransplantation betyda varje åtgärd som innebär transplantation, implantation eller infusion i en människa av antingen levande vävnad eller organ från djur eller mänskliga kroppsvätskor, celler, vävnader eller organ som har varit i kontakt ex vivo med levande icke-humana djurceller, -vävnader eller -organ.

Särskild vikt skall då fästas vid utgångsmaterialen.

I ett sådant sammanhang skall utförlig information om följande tillhandahållas enligt särskilda riktlinjer:

- Djurens härkomst.
 - Djurhållning och djurskötsel.
 - Genetiskt modifierade djur (utvecklingsmetoder, beskrivning av transgena celler, typ av tillförd eller exciderad (knock out-) gen).
 - Metoder för att hindra eller övervaka infektioner i käll-/givardjuret.
 - Provmeter för att avslöja infektiösa agens.
 - Utrustning och anläggningar.
 - Kontroll av utgångs- och råmaterial.
 - Spårbarhet.”
-