

officiella tidning

Svensk utgåva

Lagstiftning

Innehållsförteckning

I Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk

- ★ Kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 av den 3 juni 2003 om granskning av ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel vilket utfärdats av en behörig myndighet i en medlemsstat ⁽¹⁾ 1
- ★ Kommissionens förordning (EG) nr 1085/2003 av den 3 juni 2003 om granskning av ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 ⁽¹⁾ 24
- ★ 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 ⁽¹⁾ 46

⁽¹⁾ Text av betydelse för EES

Pris: 18,00 EUR

SV

De rättsakter vilkas titlar är tryckta med fin stil är sådana rättsakter som har avseende på den löpande handläggningen av jordbrukspolitiska frågor. De har normalt en begränsad giltighetstid.

Beträffande alla övriga rättsakter gäller att titlarna är tryckta med fet stil och föregås av en asterisk.

I

(Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk)

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 1084/2003

av den 3 juni 2003

om granskning av ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel vilket utfärdats av en behörig myndighet i en medlemsstat

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMSKAPERNAS 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⁾, särskilt artikel 35.1 i detta,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel ⁽²⁾, särskilt artikel 39.1 i detta, och

av följande skäl:

- (1) Mot bakgrund av de praktiska erfarenheterna från tillämpningen av kommissionens förordning (EG) nr 541/95 av den 10 mars 1995 om granskning av ändringar av villkoren för ett försäljningstillstånd för ett läkemedel utfärdat av den behöriga myndigheten i en medlemsstat ⁽³⁾, ändrad genom förordning (EG) nr 1146/98 ⁽⁴⁾, är det lämpligt att förenkla det förfaranden som gäller för ändringar av godkännanden för försäljning.
- (2) Några av de förfaranden som fastställs i förordning (EG) nr 541/95 bör därför anpassas utan att man avviker från de allmänna principer som dessa förfaranden är baserade på.
- (3) Efter antagandet av direktiv 2001/82/EG och direktiv 2001/83/EG, vilka kodifierade gemenskapslagstiftningen om humanläkemedel respektive veterinärmedicinska läkemedel, bör hänvisningarna till bestämmelser i den lagstiftningen uppdateras.

- (4) Denna förordning bör fortsätta att gälla även granskning av ansökningar om ändringar av villkoren för godkännande för försäljning som utfärdats enligt rådets direktiv 87/22/EEG ⁽⁵⁾, som upphävts genom direktiv 93/41/EEG ⁽⁶⁾.
- (5) Det bör skapas ett enklare och snabbare anmälningsförfarande för att möjliggöra vissa mindre ändringar som inte påverkar produktens godkända kvalitet, säkerhet eller effekt, utan att referensmedlemsstaten först behöver utvärdera ärendet. För andra typer av mindre ändringar bör det dock fortfarande krävas att läkemedelsmyndigheten utvärderar de inlämnade handlingarna.
- (6) I de fall då utvärderingsförfarandet bibehålls bör referensmedlemsstaten utvärdera ärendet på alla berörda medlemsstaters vägnar för att undvika att arbetet utförs två gånger.
- (7) De olika slagen av mindre ändringar bör klassificeras enligt de villkor som skall uppfyllas så att det går att fastställa vilket förfarande som skall tillämpas. Det är särskilt viktigt att ge en exakt definition av det slags mindre ändring som inte kräver någon förhandsutvärdering.
- (8) Definitionen av ett utvidgat godkännande för försäljning måste klargöras, även om det fortfarande bör vara möjligt att lämna in en separat, fullständig ansökan om godkännande för försäljning för ett läkemedel som redan godkänts, men under ett annat namn och med en annan produktresumé.

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽²⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 1.

⁽³⁾ EGT L 55, 11.3.1995, s. 7.

⁽⁴⁾ EGT L 159, 3.6.1998, s. 31.

⁽⁵⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 38.

⁽⁶⁾ EGT L 214, 24.8.1993, s. 40.

- (9) De nationella myndigheterna i referensmedlemsstaterna bör ges möjlighet att i brådskande fall förkorta utvärderingsperioden eller förlänga den om det rör sig om större ändringar som medför viktiga förändringar.
- (10) Tidsramen för det förfarande som skall tillämpas när den behöriga myndigheten inför brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl bör tydliggöras.
- (11) Det bör ytterligare klargöras hur översynen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln skall ske. De förfaranden som fastställs i denna förordning bör dock inte tillämpas på ändrad märkning eller bipacksedel som inte följer av att produktresumén ändrats.
- (12) För tydlighetens skull bör förordning (EG) nr 541/95 ersättas.
- (13) Åtgärderna i denna förordning är förenliga med yttrandet från Ständiga kommittén för humanläkemedel och Ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Ämne

I denna förordning fastställs förfarandet för granskning av anmälningar och ansökningar om ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av de läkemedel som faller inom tillämpningsområdet för direktiv 87/22/EEG, av läkemedel som har behandlats enligt de förfaranden för ömsesidigt erkännande som föreskrivs i artiklarna 17, 18 och 28.4 i direktiv 2001/83/EG, eller artiklarna 21, 22 och 32.4 i direktiv 2001/83/EG, samt av läkemedel som har behandlats enligt de förfaranden som föreskrivs i artiklarna 32, 33 och 34 i direktiv 2001/83/EG eller i artiklarna 36, 37 och 38 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 2

Räckvidd

Denna förordning skall inte gälla

- a) utvidgning av godkännanden för försäljning som uppfyller de villkor som fastställs i bilaga II till denna förordning,

- b) överlåtelse av ett godkännande till en ny innehavare,
- c) förändringar av det gränsvärde för högsta tillåtna restmängd som avses i artikel 1.1 b i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 ⁽¹⁾,

Den utvidgning som det hänvisas till i punkt a skall granskas i enlighet med de förfaranden som avses i artikel 17 i direktiv 2001/83/EG och i artikel 21 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 3

Definitioner

I denna förordning används följande beteckningar med de betydelse som här anges:

1. *ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning:*
 - a) för humanläkemedel: en ändring av innehållet i de handlingar som åsyftas i artiklarna 8–12 i direktiv 2001/83/EG,
 - b) för veterinärmedicinska läkemedel: en ändring av innehållet i de handlingar som åsyftas i artiklarna 12–15 i direktiv 2001/82/EG.
2. *mindre ändring av typ IA eller typ IB:* en ändring som beskrivs i bilaga I och som uppfyller de krav som fastställs där.
3. *större ändring av typ II:* en ändring som inte kan anses vara en mindre ändring eller ett utvidgat godkännande för försäljning.
4. *referensmedlemsstat:* den medlemsstat som för ett visst läkemedel har utarbetat den utredningsrapport som tjänar som referens för de förfaranden som beskrivs i artikel 1, eller i den medlemsstat som innehavaren av godkännandet har valt med tanke på tillämpningen av denna förordning.
5. *brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl:* en tillfällig ändring av produktinformationen särskilt i fråga om en eller flera av följande uppgifter i produktresumén: indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar, målgrupper eller karenstider till följd av att nya uppgifter framkommit om säkerheten vid användningen av läkemedlet.

⁽¹⁾ EGT L 224, 18.8.1990, s. 1.

*Artikel 4***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IA**

1. När det gäller mindre ändringar av typ IA skall innehavaren av godkännandet för försäljning (nedan kallad "innehavaren") till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet godkänts, lämna in en anmälan tillsammans med

- a) samtliga nödvändiga handlingar inklusive dem som ändrats till följd av ändringen,
- b) en förteckning över de berörda medlemsstaterna och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga,
- c) de avgifter som fastställs i de berörda medlemsstaternas nationella bestämmelser.

2. En anmälan skall endast gälla en ändring av typ IA. Om flera ändringar av typ IA skall göras för ett och samma godkännande skall en separat anmälan lämnas in för varje ändring av typ IA som ansökan gäller. Varje sådan anmälan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga anmälningarna.

3. Då en ändring av typ IA av ett godkännande för försäljning medför följdändringar av typ IA, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda ansökan. Denna enda anmälan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar av typ IA.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om anmälan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten inom 14 dagar från mottagandet av anmälan informera de övriga behöriga myndigheterna som berörs om att anmälan är giltig.

Varje behörig myndighet som berörs skall om det är nödvändigt uppdatera godkännandet, som beviljats enligt artikel 6 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EG.

*Artikel 5***Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IB**

1. När det gäller mindre ändringar av typ IB skall innehavaren till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet godkänts, lämna in en anmälan tillsammans med

- a) samtliga nödvändiga handlingar inklusive dem som ändrats till följd av ändringen,
- b) en förteckning över de berörda medlemsstaterna och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga,
- c) de avgifter som fastställs i de berörda medlemsstaternas nationella bestämmelser.

2. En anmälan skall endast gälla en ändring av typ IB. Om flera ändringar av typ IB skall göras för ett och samma godkännande skall en separat anmälan lämnas in för varje ändring av typ IB som ansökan gäller. Varje sådan anmälan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga anmälningarna.

3. Då en ändring av typ IB av ett godkännande för försäljning medför följdändringar av typ IA eller IB, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda anmälan av typ IB. Denna enda anmälan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar av typ I.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om anmälan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten bekräfta att den mottagit en giltig anmälan och inleda det förfarande som fastställs i punkterna 6–11.

6. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten inom 30 dagar efter det att den mottagit en giltig anmälan inte har översänt det yttrande som avses i punkt 8 till innehavaren, skall den anmälda ändringen anses vara godkänd av alla behöriga myndigheter i de medlemsstater som berörs.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall underrätta de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna om detta.

7. Varje behörig myndighet som berörs skall om det är nödvändigt uppdatera godkännandet, som beviljats enligt artikel 6 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EG.

8. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten anser att anmälan inte kan godkännas skall den inom den tidsram som anges i punkt 6 underrätta den innehavare som lämnat in anmälan, och ange vilka skäl som ligger till grund för beslutet.

9. Inom 30 dagar från mottagandet av det yttrande som avses i punkt 8 får innehavaren ändra anmälan för att ta vederbörlig hänsyn till de skäl som åberopats. Bestämmelserna i punkterna 6 och 7 i denna artikel skall då gälla för den ändrade anmälan.

10. Om innehavaren inte ändrar anmälan skall den anses vara avslagen. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall omgående informera de andra berörda behöriga myndigheterna om detta.

11. Innehavaren eller de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna får, inom 10 dagar från det att den information som avses i punkt 10 lämnats in, hänskjuta ärendet till läkemedelsmyndigheten med avsikt att tillämpa artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 39.2 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 6

Förfarande vid godkännande av större ändringar av typ II

1. När det gäller större ändringar av typ II skall innehavaren till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet godkänts, lämna in en ansökan tillsammans med

- a) alla relevanta upplysningar och handlingar som anges i artiklarna 8–12 i direktiv 2001/83/EG eller i artiklarna 12–15 i direktiv 2001/82/EG,
- b) uppgifter som motiverar den begärda ändringen,
- c) samtliga handlingar som ändrats till följd av ansökan,
- d) ett tillägg till eller en uppdatering av befintliga expertutlåtanden/översyner/sammanfattningar för att ta hänsyn till den begärda ändringen,
- e) en förteckning över de medlemsstater som berörs av ändringsansökan för en större ändring av typ II och en angivelse av referensmedlemsstaten för läkemedlet i fråga,
- f) de avgifter som fastställs i de berörda medlemsstaternas nationella bestämmelser.

2. En ansökan skall endast gälla en ändring av typ II. Om flera ändringar av typ II skall göras för ett och samma godkännande skall en separat ansökan lämnas in för varje ändring som ansökan gäller. Varje sådan ansökan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga ansökningarna.

3. Då en ändring av typ II medför följdändringar, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda ansökan. Denna enda ansökan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om ansökan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall den behöriga myndigheten i de medlemsstater som berörs omgående underrätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om att en giltig ansökan inkommit.

6. Referensmedlemsstatens behöriga myndighet skall underrätta övriga behöriga myndigheter i de berörda medlemsstaterna samt innehavaren om det datum då det förfarande som avses i punkterna 7–13 inleds.

7. Inom 60 dagar från dagen då förfarandet inleddes, skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten utarbeta en utredningsrapport och ett utkast till beslut som skall sändas till de övriga behöriga myndigheter som berörs.

Tidsfristen får förkortas om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetaspekter.

Tidsfristen får förlängas till 90 dagar för ändringar som rör ändring av eller tillägg till de terapeutiska indikationerna.

Tidsfristen skall förlängas till 90 dagar för ändringar som rör ändring eller tillägg av djurslag som inte är livsmedelsproducerande.

8. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten får inom den tid som fastställs i punkt 7 begära att innehavaren inkommer med ytterligare upplysningar, inom en viss tidsram som fastställs av den behöriga myndigheten. Förfarandet skall skjutas upp till dess att de begärda upplysningarna inkommit. I detta fall får den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten förlänga den tidsfrist som fastställs i punkt 7 med ytterligare dagar.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall informera de övriga berörda behöriga myndigheterna.

9. Inom 30 dagar från dagen då utkastet till beslut och utredningsrapporten inkom, skall de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna godkänna utkastet till beslut och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om detta.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall avsluta förfarandet och underrätta de övriga berörda behöriga myndigheterna och innehavaren om detta.

10. Varje behörig myndighet som berörs skall om det är nödvändigt ändra godkännandet, som beviljats enligt artikel 6 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 5 i direktiv 2001/82/EG, i överensstämmelse med utkastet till beslut som avses i punkt 9.

11. Beslut om ändringar som rör säkerhetsfrågor skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs gemensamt av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten och innehavaren, i samråd med de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna.

12. Om en eller flera de behöriga myndigheterna, inom den tidsfrist som fastställs i punkt 9, inte kan godkänna utkastet till beslut från referensmedlemsstatens behöriga myndighet, skall det förfarande som avses i artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 39.2 i direktiv 2001/82/EG tillgripas.

13. Om de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av ansökan anser att ändringen inte kan godkännas, får innehavaren inom 10 dagar från det att det förfarande som avses i punkt 8 avslutats, hänskjuta ärendet till läkemedelsmyndigheten med avsikt att tillämpa artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 39.2 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 7

Humanvacciner mot influensa

1. När det gäller ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanvacciner mot influensa skall det förfarande som fastställs i punkterna 2–5 tillämpas.

2. Inom 30 dagar från dagen då förfarandet inleddes, skall den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten utarbeta en utredningsrapport på grundval av de kvalitetsdokument som avses i modul 3 i bilaga I till direktiv 2001/83/EG samt ett utkast till beslut som skall tillställas de övriga behöriga myndigheter som berörs.

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten får inom den tidsram som fastställs i punkt 2 begära att innehavaren inkommer med ytterligare upplysningar. Den skall underrätta de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna om detta.

4. Inom 12 dagar från dagen då utkastet till beslut och utredningsrapporten inkom, skall de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna godkänna utkastet och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om detta.

5. Innehavaren skall lämna kliniska uppgifter och, i tillämpliga fall, uppgifter om läkemedlets stabilitet till den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten samt till de övriga behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna senast tolv dagar efter det att den tidsfrist som fastställs i punkt 4 löpt ut.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten skall utvärdera dessa uppgifter och utarbeta ett utkast till slutligt beslut inom sju dagar efter det att dessa uppgifter mottagits. De övriga behöriga myndigheterna som berörs skall godkänna detta slutliga utkast till beslut och, inom sju dagar efter det att dessa uppgifter mottagits, anta ett beslut i enlighet med det slutliga utkastet.

6. Om en behörig myndighet, under det förfarande som fastställs i punkterna 2–5, väcker en fråga om folkhälsa som den anser utgör ett hinder för det ömsesidiga erkännandet av det beslut som skall fattas, skall det förfarande som avses i artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG tillämpas.

Artikel 8

Pandemisk situation med avseende på sjukdomar hos människor

Föreligger en pandemisk situation med avseende på influensa hos människor som i vederbörlig ordning erkänts av Världshälsoorganisationen eller av gemenskapen inom ramen för Europaparlamentets och rådets beslut 2119/98/EG⁽¹⁾, får behöriga myndigheter tillfälligt och i undantagsfall anse att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning av humanvacciner mot influensa är godkänd efter det att en ansökan mottagits och innan det förfarande som beskrivs i artikel 7 har avslutats. Under detta förfarande kan dock fullständiga uppgifter om klinisk säkerhet och verkan lämnas in.

Föreligger en pandemisk situation med avseende på andra sjukdomar hos människor än influensa, får första stycket och artikel 7 tillämpas med vederbörliga ändringar.

Artikel 9

Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl

1. Om innehavaren vidtar brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl när det föreligger fara för människors och djurs hälsa, skall denne omgående underrätta de behöriga myndigheterna. Om de behöriga myndigheterna inte har inkommit med några invändningar inom 24 timmar efter det att den mottagit upplysningarna, skall de brådskande begränsningsåtgärderna anses ha godkänts.

De brådskande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs i överenskommelse med de behöriga myndigheterna.

⁽¹⁾ EGT L 268, 3.10.1998, s. 1.

En ändringsansökan som speglar den brådskande begränsningsåtgärden skall omgående, och i vilket fall som helst inte senare än 15 dagar efter det att den brådskande begränsningsåtgärden har inletts, lämnas in till de behöriga myndigheterna i syfte att tillämpa de förfaranden som fastställs i artikel 6.

2. Om de behöriga myndigheterna kräver att en innehavare inför brådskande begränsningsåtgärder, skall denne tvingas lämna in en ändringsansökan som tar hänsyn till de säkerhetsbegränsningar som de behöriga myndigheterna kräver.

De brådskande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs i överenskommelse med de behöriga myndigheterna.

En ändringsansökan som speglar den brådskande begränsningsåtgärden skall tillsammans med de handlingar som styrker ändringen omgående, och i vilket fall som helst inte senare än 15 dagar efter det att den brådskande begränsningsåtgärden har inletts, lämnas till de behöriga myndigheter som

ansvarar för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i artikel 6.

Detta stycke skall inte påverka artikel 36 i direktiv 2001/83/EG och artikel 40 i direktiv 2001/82/EG.

Artikel 10

Upphävande

Förordning (EG) nr 541/95 upphävs.

Hänvisningar till den upphävda förordningen skall tolkas som hänvisningar till denna förordning.

Artikel 11

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den skall tillämpas från den 1 oktober 2003.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 3 juni 2003.

På kommissionens vägnar

Erkki LIIKANEN

Ledamot av kommissionen

BILAGA I

FÖRTECKNING ÖVER OCH VILLKOR FÖR MINDRE ÄNDRINGAR (TYP IA OCH IB) AV ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING ENLIGT ARTIKLARNA 3–5**Inledande anmärkningar**

Ändringarna är numrerade och undergrupperna anges med bokstäver eller siffror i ett mindre teckensnitt. Villkoren för att en ändring skall följa ett förfarande för typ IA eller IB beskrivs för varje underkategori och anges under varje ändring.

För att omfatta eventuella andra ändringar måste ansökningar samtidigt lämnas för alla följdändringar eller parallella ändringar som kan kopplas till den ändring som ansökan avser, och sambandet mellan dessa ändringar skall tydligt beskrivas.

För anmälningar som innehåller certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet, och där ändringen gäller den dokumentation som lämnats som underlag för certifikatet, skall erforderlig dokumentation inlämnas till Europafarmakopékommisionen (EDQM). Om certifikatet revideras efter en utvärdering av ändringen måste även de godkännanden för försäljning som är knutna till detta uppdateras. Ofta kan detta göras med en typ IA-anmälan.

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 i direktiv 2001/83/EG, immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definition i artikel 1.7 i direktiv 2001/82/EG, läkemedel som omfattas av del A i bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93 ⁽¹⁾ samt läkemedel för avancerad terapi enligt definition i del IV i bilaga I till direktiv 2001/83/EG.

En ändring i tillverkningsprocessen för en icke-proteinhaltig komponent på grund av ett senare införande av ett biotekniskt steg kan göras i enlighet med bestämmelse nr 15 eller 21 (beroende på omständigheterna) för typ I-ändringar. Denna ändring påverkar inte andra ändringar som beskrivs i den här bilagan och som är tillämpliga i detta speciella sammanhang. En proteinhaltig komponent, framställd genom en bioteknisk process som finns upptagen i del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, som tillsätts ett läkemedel, omfattas av denna förordning. Tillämplig gemenskapslagstiftning för särskilda varugrupper ⁽²⁾ skall iakttas.

Behöriga myndigheter behöver inte meddelas när det gäller en reviderad monografi från Europafarmakopén eller en nationell farmakopé från en medlemsstat, under förutsättning att nödvändiga ändringar genomförs inom sex månader efter antagandet av den reviderade monografen och det i produktokumentationen hänvisas till den aktuella utgåvan av farmakopén.

I denna text har uttrycket "testförfarande" samma betydelse som analysmetod och "gränsvärden" avser detsamma som godkännandekriterier.

Kommissionen kommer i samråd med medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och berörda parter att utarbeta och offentliggöra en detaljerad vägledning om de dokument som skall lämnas in.

⁽¹⁾ EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

⁽²⁾ Livsmedel och livsmedelsingredienser i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 258/97 (EGT L 43, 14.2.1997, s. 1), färgämnen för användning i livsmedel som omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG (EGT L 237, 10.9.1994, s. 13), livsmedelstillsatser som omfattas av rådets direktiv 88/388/EEG (EGT L 184, 15.7.1988, s. 61), extraktionsmedel i enlighet med rådets direktiv 88/344/EEG (EGT L 157, 24.6.1988, s. 28), senast ändrat genom direktiv 92/115/EEG (EGT L 409, 31.12.1992, s. 31) och livsmedel och livsmedelsingredienser som härrör från en bioteknisk process som har introducerats i tillverkningen/produktionen behöver inte anmälas som en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning.

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
1.	Ändring av namn och/eller adress för innehavaren av godkännandet för försäljning	IA
	Villkor: Innehavaren av godkännandet skall fortfarande vara samma juridiska person.	
2.	Ändring av läkemedlets namn	IB
	Villkor: Ingen förväxling kan ske med namn på andra befintliga läkemedel eller internationella generiska benämningar.	
3.	Ändring av namnet på den aktiva substansen	IA
	Villkor: Den aktiva substansen skall fortfarande vara densamma.	
4.	Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren av den aktiva substansen när certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet saknas	IA
	Villkor: Tillverkningsstället skall fortfarande vara detsamma.	
5.	Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren av den färdiga produkten	IA
	Villkor: Tillverkningsstället skall fortfarande vara detsamma.	
6.	Ändring av ATC-kod	
a)	Humanläkemedel	IA
	Villkor: Ändringen är en följd av ett godkännande av eller tillägg till ATC-kod från WHO.	
b)	Veterinärmedicinska läkemedel	IA
	Villkor: Ändringen är en följd av ett godkännande av eller tillägg till ATC vet-kod.	
7.	Byte eller tillägg av tillverkningsställe för en del av eller hela tillverkningsprocessen för läkemedlet	
a)	Sekundära förpackningar för alla typer av läkemedelsformer	Villkor: 1, 2 (se nedan) IA
b)	Primärt förpackningsställe	
1.	Fasta läkemedelsformer, t.ex. tabletter och kapslar	Villkor: 1, 2, 3, 5 IA
2.	Halvfasta eller flytande läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 5 IB
3.	Flytande läkemedelsformer (suspensioner, emulsioner)	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 IB
c)	Alla övriga tillverkningsprocesser förutom frisläppande av tillverkningsatser	Villkor: 1, 2, 4, 5 IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Tillfredsställande kontroll skall ha utförts under de senaste tre åren av ett kontrollorgan i en av medlemsstaterna i EES eller i ett land som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU. 2. Tillverkningsstället har vederbörligt tillstånd (att tillverka den läkemedelsform eller det läkemedel som berörs). 3. Läkemedlet är inte en steril produkt. 4. Det finns en valideringsplan, eller det har gjorts en validering enligt gällande protokoll av tillverkningen på det nya tillverkningsstället omfattande minst tre tillverkningssatser av produktionsstorlek. 5. Läkemedlet är inte ett biologiskt läkemedel.		
8. Ändring av frisläppningsförfarande för tillverkningssatser och kvalitetskontroll av det färdiga läkemedlet		
a) Byte eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 2, 3, 4 (se nedan)	IA
b) Byte eller tillägg av ansvarig tillverkare för frisläppande av tillverkningssatser		
1. Undantaget kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 1, 2	IA
2. Inklusive kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
Villkor: 1. Den tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssatser skall ha sitt säte inom EES. 2. Tillverkningsstället är godkänt. 3. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel. 4. Metodöverföring från det gamla till det nya tillverkningsstället eller testlaboratoriet har slutförts.		
9. Uteslutande av tillverkningsställe (för aktiva substanser, för intermediat eller för färdiga läkemedel, förpackningsställe, tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssats, kontrollanläggning för tillverkningssatser)		IA
Villkor: Inga		
10. Mindre ändring i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		IB
Villkor: 1. Ingen ändring av den kvalitativa eller kvantitativa föroreningsprofilen och ingen ändring av de fysikal-kemiska egenskaperna. 2. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans. 3. Syntesvägen är oförändrad, dvs. intermediaten är desamma. När det gäller växtbaserade läkemedel är det geografiska ursprunget, produktionen av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocessen oförändrade.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
11. Ändring i satsstorlek för en aktiv substans eller intermediär		
a) Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	IA
b) Minskning av satsstorlek	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Mer än ett tiofaldigande av satsstorleken jämfört med den som gällde vid godkännandet	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor:		
1. Eventuella ändringar av tillverkningsmetoder är enbart sådana som är nödvändiga på grund av den ökade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek. 2. Det skall finnas testresultat från minst två tillverkningsatser som följer specifikationerna för den föreslagna satsstorleken. 3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans. 4. Ändringen berör inte processens reproducerbarhet. 5. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.		
12. Ändring av specifikationer för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediär eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter till specifikationen för		
1. en aktiv substans	Villkor: 2, 4, 5	IB
2. utgångsmaterial/intermediär/reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	Villkor: 2, 4	IB
Villkor:		
1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
13. Ändring av testförfarande för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediär eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	IA
b) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: - Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). Inga nya föroreningar upptäcks. - Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. - Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. - Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. - Aktiv substans, utgångsmaterial, intermediär eller reagens är inte en biologisk substans.		
14. Ändring av tillverkaren av den aktiva substansen eller av utgångsmaterial/reagens/intermediär i tillverkningsprocessen av den aktiva substansen i de fall certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet saknas		
a) Ändring av tillverkningsställe för redan godkänd tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 4 (se nedan)	IB
b) Ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: - Specifikationer (t.ex. kontroller under tillverkningsprocessen och analysmetoder för alla material), framställningsmetod (t.ex. satsstorlek) och detaljerad syntesväg är identiska med dem som redan är godkända. - Om material av humant eller animaliskt ursprung används i tillverkningsprocessen använder inte tillverkaren någon ny leverantör för vilken utredning krävs angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av <i>Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur</i>. - Tillverkaren av den nuvarande eller nya aktiva substansen använder inte en <i>drug master file</i>. - Ändringen gäller inte ett läkemedel med en biologisk aktiv substans.		
15. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediär som används vid tillverkningen av den aktiva substansen		
a) Från en redan godkänd tillverkare	Villkor: 1, 2, 4 (se nedan)	IA
b) Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)		
1. Steril substans	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
2. Övriga substanser	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
c) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: - Specifikationerna vid frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. - Oförändrade tilläggsspecifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. - Den aktiva substansen kommer att analyseras omedelbart innan den tas i bruk om inte någon tid för reanalys har angetts i certifikatet angående Europafarmakopéns tillämplighet eller informationsunderlag som stöder en viss tidpunkt för reanalys har lämnats. - Tillverkningsprocessen för den aktiva substansen eller utgångsmaterial/reagens/intermediär innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
16. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediat som används vid tillverkning av en redan godkänd aktiv substans och tillverkningsprocess		
a) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: Inga	IB
b) Övriga substanser	Villkor: Inga	IA
17. Ändring av		
a) den tid efter vilken en reanalys av den aktiva substansen skall genomföras	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
b) lagringsföreskrifter för den aktiva substansen	Villkor: 1, 2	IB
Villkor: 1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls. 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
18. Utbyte av ett hjälpämne mot ett jämförbart hjälpämne		IB
Villkor: 1. Hjälpämnet har samma funktionsegenskaper. 2. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare profilen (inga väsentliga skillnader beträffande jämförbarheten, se <i>Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence</i> , bilaga II. Principerna i denna vägledning för humanläkemedel skall, då detta är tillämpligt, även beaktas beträffande veterinärmedicinska produkter). Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 3. Eventuella nya hjälpämnen medför inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung för vilka utredning om virussäkerhet erfordras. För hjälpämnen i en veterinärmedicinsk produkt avsedd för djurslag som är mottagliga för TSE har en riskbedömning gjorts av behörig myndighet. 4. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans. 5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
19. Ändring av specifikationer för ett hjälpämne		
a) Skärpning av gränsvärden i specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Ändringen gäller inte adjuvans för vacciner eller biologiska hjälpämnen.		
20. Ändring av testförfarande för hjälpämne		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	IA
b) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för ett biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3	IB
c) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. att ett godkänt förfarande ersätts med ett nytt testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). Inga nya föreningar upptäcks. 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Substansen är inte ett biologiskt hjälpämne.		
21. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a) Från en redan godkänd tillverkare	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b) Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)		
1. Steril substans	Villkor: 1, 2, 3	IB
2. Övriga substanser	Villkor: 1, 2, 3	IA
c) Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: 1, 2, 3	IB
Villkor: 1. Specifikationerna vid frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. 2. Oförändrade tilläggsspecifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. 3. Tillverkningsprocessen för hjälpämnet innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
22. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a) Från en redan godkänd eller en ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: Inga	IA
b) Hjälpämne i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: Inga	IB
23. Ändring av ursprunget för hjälpämne eller reagens från ett material med TSE-risk till ett vegetabiliskt eller syntetiskt material		
a) Hjälpämne eller reagens som används vid tillverkningen av en biologisk aktiv substans eller ett färdigt läkemedel innehållande en biologisk aktiv substans.	Villkor: (se nedan)	IB
b) Övriga fall	Villkor: (se nedan)	IA
Villkor: Specifikationerna rörande frisläppandet av hjälpämnet och det färdiga läkemedlet samt under hållbarhetstiden är oförändrade.		
24. Ändring av syntes eller återvinning av hjälpämne som inte ingår i någon farmakopé (och som beskrivs i dokumentationen)		IB
Villkor: 1. Specifikationerna påverkas inte negativt. Den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen och de fysikal-kemiska egenskaperna är desamma. 2. Hjälpämnet är inte en biologisk substans.		
25. Ändring för att följa Europafarmakopén eller nationell farmakopé i en medlemsstat		
a) Ändring av specifikationer för substans som tidigare inte omfattats av Europafarmakopén för att de skall följa denna eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IB
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	IB
b) Ändring som görs för att följa en uppdatering av relevant monografi från Europafarmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2	IA
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	IA
Villkor: 1. Ändringen görs uteslutande för att följa farmakopén. 2. Oförändrade specifikationer (förutom de som rör farmakopén) för produktspecifika egenskaper (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
26. Ändring av specifikationer för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
27. Ändring av testförfarande för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
28. Ändring av någon del av det (primära) förpackningsmaterial som inte kommer i kontakt med det färdiga läkemedlet (t.ex. färgen på en flip off-förslutning, färgkodade ringar på ampuller, ändring av nålskydd [byte av plastmaterial])		IA
Villkor: Ändringen avser inte en väsentlig del av det förpackningsmaterial som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.		
29. Ändring av kvalitativ och/eller kvantitativ materialsammansättning av primärförpackningen		
a) Halvfasta eller flytande läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	IB
b) Alla övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
	Villkor: 1, 3, 4	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Läkemedlet är inte en biologisk eller steril produkt. 2. Ändringen avser endast samma förpackningstyp och material (t.ex. byte från en blisterförpackning till en annan). 3. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste, beträffande relevanta egenskaper, vara minst likvärdigt med det tidigare. 4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
30. Ändring (byte, tillägg eller borttagande) av leverantör av förpackningskomponenter eller hjälpmedel (om dessa nämns i dokumentationen), med undantag av spacer för inhalation via dosaerosol		
a) Borttagande av leverantör	Villkor: 1 (se nedan)	IA
b) Byte eller tillägg av leverantör	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Inga förpackningskomponenter eller hjälpmedel tas bort. 2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av förpackningskomponenter och hjälpmedel förblir densamma. 3. Specifikationerna och kvalitetskontrollmetoden är minst likvärdiga med de tidigare. 4. I förekommande fall är steriliseringsmetod och steriliseringsförhållanden oförändrade.		
31. Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av produkten		
a) Skärpning av de gränsvärden som gäller för tillverkningsprocessen	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av nya tester och gränsvärden	Villkor: 2, 4	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom gällande godkännandegränser. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
32. Ändring av tillverkningssatsens storlek för det färdiga läkemedlet		
a) Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedan)	IA
b) Minskning till en storlek som är upp till tio gånger mindre	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Övriga storleksförändringar	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Ändringen påverkar inte läkemedlets reproducerbarhet eller enhetlighet. 2. Ändringen avser enbart läkemedelsformer av standardtyp för oralt intag med omedelbar frisättning och icke-sterila flytande läkemedelsformer. 3. Eventuella ändringar av tillverkningsmetod eller processkontroller är enbart sådana som varit nödvändiga på grund av förändringar av satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av annan storlek. 4. Det finns en valideringsplan eller det har gjorts en validering av tillverkningen, enligt gällande protokoll, omfattande minst tre tillverkningsssatser av den föreslagna nya storleken i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 5. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans. 6. Ändringen får inte vara ett resultat av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på stabilitetsproblem. 7. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningsssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
33. Mindre ändring i tillverkningen av det färdiga läkemedlet		IB
Villkor: 1. Den generella tillverkningsprincipen är oförändrad. 2. Den nya processen skall ge en produkt som beträffande kvalitet, säkerhet och verkan i alla avseenden är identisk med den tidigare. 3. Läkemedlet innehåller inte någon biologisk, aktiv substans. 4. Om steriliseringsprocessen har ändrats, gäller ändringen enbart till en standardcykel enligt farmakopén. 5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningsssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
34. Ändring av det system för färg- eller smakämnen som används i det färdiga läkemedlet		
a) Minskning eller borttagning av ett eller flera		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7 (se nedan)	IA
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b) Ökning, tillägg eller utbyte av ett eller flera		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Villkor: 1. Ingen ändring av läkemedelsformens funktionella egenskaper, t.ex. sönderfallstid eller frisättningsprofil. 2. Eventuella mindre justeringar av sammansättningen för att den totala vikten skall förbli oförändrad skall göras med användning av ett hjälpämne som redan utgör en huvudkomponent i sammansättningen av den färdiga produkten. 3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande utseende/luft/smak, och om så tillämpligt, genom att ta bort eller lägga till ett identifikationstest.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
4. Stabilitetsundersökningar (långsiktiga och accelererade) enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). Dessutom skall stabiliteten vid ljusexponering testas i de fall där detta är tillämpligt. 5. Eventuella nya komponenter skall följa tillämpliga direktiv (t.ex. rådets direktiv 78/25/EEG [EGT L 229, 15.8.1978, s. 63] med senare ändringar för färgämnen och direktiv 88/388/EEG för smakämnen). 6. Eventuella nya komponenter innehåller inte material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av <i>Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur</i>. 7. Biologiska veterinärmedicinska läkemedel för oral användning, för vilka färg- eller smakämnet är av betydelse för upptaget hos den djurart som medlet är avsett för, är undantagna.		
35. Ändrad drageringsvikt för tabletter eller ändrad vikt för kapselhöljen		
a) Orala läkemedelsformer med omedelbar frisättning	Villkor: 1, 3, 4 (se nedan)	IA
b) Magsaftresistenta läkemedelsformer och läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare produktprofilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sonderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 2. Dragering är inte en avgörande faktor för frisättningsmekanismen. 3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande vikt och dimensioner, i förekommande fall. 4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
36. Ändring av behållarens utseende eller förslutningssystem		
a) Sterila läkemedelsformer och biologiska läkemedel	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
b) Övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3	IA
Villkor: 1. Ingen ändring av behållarens kvalitativa eller kvantitativa sammansättning. 2. Ändringen avser inte en väsentlig del av förpackningsmaterialet som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet. 3. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym har stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek (tre för biologiska läkemedel) eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata (sex månader för biologiska läkemedel). Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
37. Ändring av specifikationer för det färdiga läkemedlet		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet.		
38. Ändring av testförfarande för det färdiga läkemedlet		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedan)	IA
b) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för en biologisk, aktiv substans eller biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
c) Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). 2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet.		
39. Ändring eller tillägg av prägling som avtryck, relief eller annan märkning på tabletter (med undantag av brytskåra) eller av präglingen på kapslar, inbegripet utbyte eller tillsats av bläck för produktmärkning		IA
Villkor: 1. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (förutom rörande utseende). 2. Nya bläcksorter för märkning måste följa tillämplig läkemedelslagstiftning.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
40. Ändring av dimensioner på tabletter, kapslar, suppositorier och vagitorier utan förändringar av kvalitativ eller kvantitativ sammansättning och genomsnittlig vikt		
a) Magsaftresistenta läkemedel, läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning samt tabletter med skåra	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IB
b) Övriga tabletter, kapslar, stolpiller och vagitorier	Villkor: 1, 2	IA
Villkor: 1. Frisättningsprofilen för den förändrade produkten är jämförbar med den tidigare profilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 2. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (med undantag av dimensionerna).		
41. Ändring av förpackningsstorlek för det färdiga läkemedlet		
a) Ändring av antalet enheter (t.ex. tabletter eller ampuller) per förpackning		
1. Ändring som ligger inom ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IA
2. Ändring som ligger utanför ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2	IB
b) Ändring av fyllnadsvikt/fyllnadsvolym för icke-parentala flerdosprodukter	Villkor: 1, 2	IB
Villkor: 1. Nya förpackningsstorlekar skall följa de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén (SPC). 2. Materialet i primärförpackningen är oförändrat.		
42. Ändring av		
a) Hållbarhet för den färdiga produkten		
1. I obruten förpackning	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
2. Efter öppnande	Villkor: 1, 2	IB
3. Efter spädning eller blandning	Villkor: 1, 2	IB
b) Lagringsförhållanden för den färdiga eller spädda/blandade produkten	Villkor: 1, 2, 4	IB
Villkor: 1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls. 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Hållbarhetstiden överstiger inte fem år. 4. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
43. Tillsats, utbyte eller borttagande av doserings- eller administreringshjälpmedel som inte utgör del av primärförpackningen (spacerhjälpmedel för inhalation via dosaerosol undantas)		
a) Humanläkemedel		
1. Tillsats eller utbyte	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IA
2. Borttagande	Villkor: 3	IB
b) Veterinärmedicinska läkemedel	Villkor: 1, 2	IB
Villkor:		
1. Det föreslagna doseringshjälpmedlet skall ge erforderlig dos av läkemedlet med korrekt noggrannhet, i enlighet med godkänd doseringsanvisning, och uppgifter som styrker detta skall finnas tillgängliga.		
2. Det nya hjälpmedlet fungerar tillsammans med läkemedlet.		
3. Läkemedlet kan fortfarande administreras med korrekt noggrannhet.		
44. Ändring av specifikation för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b) Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	IB
Villkor:		
1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).		
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.		
3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden.		
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
45. Ändring av testförfarande för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b) Övriga ändringar av testförfarandet, t.ex. att ett godkänt testförfarande byts ut mot ett nytt förfarande	Villkor: 2, 3, 4	IB
Villkor:		
1. Det nya eller uppdaterade förfarandet är minst likvärdigt med det tidigare testförfarandet.		
2. Lämpliga (re-)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer.		
3. Valideringsresultat visar att det nya testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.		
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas	Typ
46. Ändring av produktresumé för ett läkemedel, som i allt väsentligt överensstämmer med ett annat läkemedel, till följd av ett kommissionsbeslut om hänskjutning av ett ursprungligt läkemedel i enlighet med artikel 30 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 34 i direktiv 2001/82/EG	IB
Villkor: 1. De berörda avsnitten i den föreslagna produktresumén motsvarar exakt texten i bilagan till kommissionens beslut om hänskjutningsförfarande för det ursprungliga läkemedlet. 2. Ansökan lämnas inom 90 dagar efter offentliggörande av kommissionens beslut.	

BILAGA II

**ÄNDRINGAR AV ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING VILKA KRÄVER EN ANSÖKAN OM
UTVIDGAT GODKÄNNANDE I ENLIGHET MED ARTIKEL 2**

Nedanstående ändringar kommer att räknas till den kategori som kräver ansökan om utvidgat godkännande i enlighet med artikel 2.

En utvidgning eller en ändring av ett befintligt godkännande för försäljning skall beviljas av behörig myndighet.

Namnet på läkemedlet kommer att vara detsamma för det utvidgade som för det befintliga godkännandet för försäljning av läkemedlet.

Kommissionen kommer i samråd med medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och berörda parter att utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer om vilken dokumentation som skall lämnas.

Ändringar som kräver ansökan om utvidgat godkännande

1. *Ändringar avseende aktiv substans/aktiva substanser*
 - i) Ersättning av den eller de aktiva substanserna med ett annat salt/esterkomplex/derivat (med samma terapeutiska komponent) vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta substansen.
 - ii) Ersättning med en annan isomer eller blandning av isomerer, eller att en blandning ersätts med en isolerad isomer (t.ex. att en racemat ersätts med en enda enantiomer), vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta komponenten.
 - iii) Ersättning av en biologisk substans eller bioteknologisk produkt med en substans eller produkt med en något annorlunda molekylstruktur. Modifiering av den vektor som används för att producera antigenen/utgångsmaterialet, inklusive en ny mastercellbank från annan källa, med en verkningsgrad och säkerhet som inte väsentligen skiljer sig från den som modifierats.
 - iv) Ny ligand eller kopplingsmekanism för ett radioaktivt läkemedel.
 - v) Ändring av extraktionsmedel eller andel växtdrog i växtpreparat där verkningsgraden och säkerheten efter ändringen inte uppvisar några väsentliga skillnader.
2. *Ändringar avseende styrka, läkemedelsform och administreringsväg*
 - i) Ändring av biotillgänglighet.
 - ii) Ändring av farmakokinetik, dvs. ändring av frisättningshastighet.
 - iii) Ändring eller tillägg av ny styrka.
 - iv) Ändring eller tillägg av ny läkemedelsform.
 - v) Ändring eller tillägg av ny administreringsväg ⁽¹⁾.
3. *Övriga ändringar som särskilt avser veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur*

Ändring eller tillägg av djurslag som medlet är avsett för.

⁽¹⁾ När det gäller parenteral administrering är det nödvändigt att skilja mellan intraarteriell, intravenös, intramuskulär, subkutan och övriga administreringsvägar. Beträffande administrering av vaccin till fjäderfä anses respiratoriska, orala och okulära administreringsvägar vara likvärdiga.

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 1085/2003**av den 3 juni 2003****om granskning av ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93****(Text av betydelse för EES)**

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet⁽¹⁾, ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 649/98⁽²⁾, särskilt artiklarna 15.4 och 37.4 i denna, och

av följande skäl:

(1) Mot bakgrund av de praktiska erfarenheterna från tillämpningen av kommissionens förordning (EG) nr 542/95 av den 10 mars 1995 om prövning av ändringar av villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel som omfattas av rådets förordning (EEG) nr 2309/93⁽³⁾ i dess ändrade lydelse enligt förordning (EG) nr 1069/98⁽⁴⁾, är det lämpligt att förenkla det förfarande som gäller för ändringar av godkännanden för försäljning.

(2) Till följd av den tekniska anpassningen av bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel⁽⁵⁾ är det lämpligt att i denna förordning införa bestämmelser om ändringar rörande Plasma Master Files och Vaccine Antigen Master Files.

(3) Några av de förfaranden som fastställs i förordning (EG) nr 542/95 bör därför anpassas utan att avvika från de allmänna principer som dessa förfaranden är baserade på.

(4) Det bör skapas ett enklare och snabbare anmälningsförfarande för att möjliggöra vissa mindre ändringar som inte påverkar produktens godkända kvalitet, säkerhet eller effekt, utan att Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad "läkemedelsmyndigheten") först behöver utvärdera ärendet. För andra typer av mindre ändringar bör det dock fortfarande krävas att läkemedelsmyndigheten utvärderar de inlämnade handlingarna.

(5) De olika slagen av mindre ändringar bör klassificeras så att det går att fastställa vilket förfarande som skall tillämpas; det är särskilt viktigt att ge en exakt definition av den slags mindre ändring som inte kräver någon förhandsutvärdering.

(6) Definitionen av ett utvidgat godkännande för försäljning måste klargöras, även om det fortfarande bör vara möjligt att lämna in en separat, fullständig ansökan om godkännande för försäljning för ett läkemedel som redan godkänts, men under ett annat namn och med en annan produktresumé.

(7) Läkemedelsmyndigheten bör ges möjlighet att i brådskande fall förkorta utvärderingsperioden eller förlänga den om det rör sig om större ändringar som medför viktiga förändringar.

(8) De administrativa förfarandena när det gäller att uppdatera godkännanden för försäljning för mindre ändringar måste förenklas genom att kommissionen ges möjlighet att var sjätte månad samla dessa uppdateringar och behandla dem i ett och samma beslut.

(1) EGT L 214, 24.8.1993, s. 1.

(2) EGT L 88, 24.3.1998, s. 7.

(3) EGT L 55, 11.3.1995, s. 15.

(4) EGT L 153, 27.5.1998, s. 11.

(5) EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

(9) Tidsramen för det förfarande som skall tillämpas när kommissionen inför brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskal bör tydliggöras.

- (10) Det bör ytterligare klargöras hur översynen av märkning-
en, bipacksedeln eller produktresumén skall ske; de
förfaranden som fastställs i denna förordning bör dock
inte tillämpas på ändrad märkning eller bipacksedel som
inte följer av att produktresumén ändrats.
- (11) För tydlighetens skull bör förordning (EG) nr 542/95
ersättas.
- (12) Åtgärderna i denna förordning stämmer överens med
yttrandet från Ständiga kommittén för humanläkemedel
och Ständiga kommittén för veterinärmedicinska läke-
medel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Ämne

1. I denna förordning fastställs förfarandet för granskning
av ansökningar om ändringar av villkoren för ett godkännande
för försäljning som tidigare utfärdats i enlighet med förordning
(EEG) nr 2309/93.

2. Denna förordning gäller också granskning av ansökning-
ar om ändringar av villkoren för Plasma Master File och
Vaccine Antigen Master File, enligt bilaga I till direktiv 2001/
83/EG.

Artikel 2

Räckvidd

Denna förordning skall inte gälla

- utvidgning av godkännanden för försäljning som uppfyl-
ler de villkor som fastställs i bilaga II till denna förordning,
- överlåtelse av ett godkännande till en ny innehavare,
- förändringar av det gränsvärde för högsta tillåtna rest-
mängd som avses i artikel 1.1 b i rådets förordning (EEG)
nr 2377/90 ⁽¹⁾.

Den utvidgning som avses i punkt a skall utvärderas i enlighet
med de förfaranden som fastställs i artiklarna 6–10 och 28–32
i förordning (EEG) nr 2309/93 för humanläkemedel respektive
veterinärmedicinska läkemedel.

Artikel 3

Definitioner

I denna förordning används följande beteckningar med de
betydelser som här anges:

- ändring av villkor för ett godkännande för försäljning*: en
ändring av innehållet i de handlingar som åsyftas i
artikel 6.1 och 6.2 eller artikel 28.1 och 28.2 i förordning
(EEG) nr 2309/93, i den form de lades fram då beslutet
om godkännande fattades i enlighet med artiklarna 10
eller 32 i samma förordning, eller efter godkännande av
eventuella tidigare ändringar,
- mindre ändring av typ IA eller typ IB*: en ändring som
beskrivs i bilaga I och som uppfyller de krav som fastställs
där,
- större ändring av typ II*: en ändring som inte kan anses vara
en mindre ändring eller ett utvidgat godkännande för
försäljning,
- brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskal*: en tillfällig
ändring av produktinformationen särskilt i fråga om
en eller flera av följande uppgifter i produktresumén:
indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar,
målgrupper eller karenstider till följd av att nya uppgifter
framkommit om säkerheten vid användningen av läke-
medlet.

Artikel 4

Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IA

- När det gäller mindre ändringar av typ IA skall innehava-
ren av godkännandet för försäljning (nedan kallad "innehava-
ren") lämna in en anmälan till läkemedelsmyndigheten tillsam-
mans med
 - samtliga nödvändiga handlingar inklusive de som ändrats
till följd av ändringen,
 - den avgift som fastställs i rådets förordning (EG) nr 297/
95 ⁽²⁾.
- En anmälan skall endast gälla en ändring av typ IA. Om
flera ändringar av typ IA skall göras för ett och samma
godkännande skall en separat anmälan lämnas in för varje
ändring av typ IA som ansökan gäller; varje sådan anmälan
skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga anmäl-
ningarna.
- Då en ändring av typ IA av ett godkännande för
försäljning medför följdändringar av typ IA, får alla dessa
ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda
ansökan. Denna enda anmälan skall innehålla en beskrivning
av förhållandet mellan dessa följdändringar av typ IA.
- Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produkt-
resumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del
av ändringen.

⁽¹⁾ EGT L 224, 18.8.1990, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 35, 15.2.1995, s. 1.

5. Om anmälan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall läkemedelsmyndigheten inom 14 dagar från mottagandet av anmälan underrätta innehavaren om att anmälan är giltig.

Läkemedelsmyndigheten skall vid behov sprida de ändrade handlingar som avses i artikel 3.1.

Kommissionen skall, när så krävs och mot bakgrund av ett förslag som utarbetats av läkemedelsmyndigheten, var sjätte månad uppdatera de godkännanden som beviljats enligt artiklarna 10 eller 32 i förordning (EEG) nr 2309/93.

Kommissionen skall meddela innehavaren att godkännandet uppdaterats.

Det gemenskapsregister över läkemedel som avses i artiklarna 12 och 34 i förordning (EEG) nr 2309/93 skall uppdateras vid behov.

Artikel 5

Anmälningsförfarande för mindre ändringar av typ IB

1. När det gäller mindre ändringar av typ IB skall innehavaren lämna in en anmälan till läkemedelsmyndigheten tillsammans med

- a) samtliga nödvändiga handlingar som visar att de villkor som fastställs i bilaga I är uppfyllda för den begärda ändringen, samt alla handlingar som ändrats till följd av anmälan,
- b) den avgift som fastställs i förordning (EG) nr 297/95.

2. En anmälan skall endast gälla en ändring av typ IB. Om flera ändringar av typ IB skall göras för ett och samma godkännande skall en separat anmälan lämnas in för varje ändring av typ IB som ansökan gäller; varje sådan anmälan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga anmälningarna.

3. Då en ändring av typ IB av ett godkännande för försäljning medför följdändringar av typ IA eller IB, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda ansökan av typ IB. Denna enda ansökan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar av typ I.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om anmälan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall läkemedelsmyndigheten bekräfta att den mottagit en giltig anmälan och inleda det förfarande som fastställs i punkterna 6–11.

6. Om läkemedelsmyndigheten inom 30 dagar efter det att den bekräftat att den mottagit en giltig anmälan inte har översänt det yttrande som avses i punkt 8 till innehavaren, skall den begärda ändringen anses vara godkänd.

Läkemedelsmyndigheten skall underrätta innehavaren om detta.

Läkemedelsmyndigheten skall vid behov sprida de ändrade handlingar som avses i artikel 3.1.

7. Kommissionen skall, när så krävs och mot bakgrund av ett förslag som utarbetats av läkemedelsmyndigheten, var sjätte månad uppdatera de godkännanden som beviljats enligt artiklarna 10 eller 32 i förordning (EEG) nr 2309/93.

Kommissionen skall meddela innehavaren att godkännandet uppdaterats.

Det gemenskapsregister över läkemedel som avses i artiklarna 12 och 34 i förordning (EEG) nr 2309/93 skall uppdateras vid behov.

8. Om läkemedelsmyndigheten anser att anmälan inte kan godkännas skall den inom den tidsram som anges i punkt 6, underrätta den innehavare som lämnat in anmälan och ange vilka skäl som ligger till grund för beslutet.

9. Inom 30 dagar från mottagandet av yttrandet som avses i punkt 8 får innehavaren ändra anmälan för att ta vederbörlig hänsyn till de skäl som åberopats. Bestämmelserna i punkterna 6 och 7 i denna artikel skall då gälla för den ändrade anmälan.

10. Om innehavaren inte ändrar anmälan skall den anses vara avslagen. Läkemedelsmyndigheten skall underrätta innehavaren om detta.

Artikel 6

Förfarande vid godkännande av större ändringar av typ II

1. När det gäller större ändringar av typ II skall innehavaren lämna in en ansökan till läkemedelsmyndigheten tillsammans med

- a) alla relevanta upplysningar och handlingar som anges i artikel 3.1,
- b) uppgifter som motiverar den begärda ändringen,
- c) samtliga handlingar som ändrats till följd av ansökan,

d) ett tillägg till eller en uppdatering av befintliga expertutlåtanden/översyner/sammanfattningar för att ta hänsyn till den begärda ändringen,

e) den avgift som fastställs i förordning (EG) nr 297/95.

2. En ansökan skall endast gälla en ändring av typ II. Om flera ändringar av typ II skall göras för ett och samma godkännande skall en separat ansökan lämnas in för varje ändring som ansökan gäller; varje sådan ansökan skall dessutom innehålla en hänvisning till de övriga ansökningarna.

3. Då en ändring av typ II medför följdändringar, får alla dessa ändringar trots bestämmelserna i punkt 2 samlas i en enda ansökan. Denna enda ansökan skall innehålla en beskrivning av förhållandet mellan dessa följdändringar.

4. Om en ändring gör det nödvändigt att revidera produktresumén, märkningen och bipacksedeln anses detta vara en del av ändringen.

5. Om ansökan uppfyller de krav som fastställs i punkterna 1–4 skall läkemedelsmyndigheten bekräfta att den mottagit en giltig ansökan och inleda det förfarande som fastställs i punkterna 6–10.

6. Läkemedelsmyndighetens behöriga kommitté skall yttra sig inom 60 dagar efter det att förfarandet inletts.

Tidsfristen får förkortas om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetsaspekter.

Tidsfristen kan förlängas till 90 dagar för ändringar som rör ändring av eller tillägg till de terapeutiska indikationerna.

Tidsfristen skall förlängas till 90 dagar för ändringar som rör ändring eller tillägg av djurslag som inte är livsmedelsproducerande.

7. Den behöriga kommittén får inom den tid som fastställs i punkt 6 begära att innehavaren inkommer med ytterligare upplysningar inom en viss tidsram som fastställs av kommittén. Förfarandet skall skjutas upp till dess att de begärda upplysningarna inkommit. I detta fall får kommittén förlänga den tidsfrist som fastställs i punkt 6 med ytterligare dagar.

8. När den behöriga kommittén avger ett yttrande skall läkemedelsmyndigheten omgående underrätta innehavaren och kommissionen om detta, samt vid behov meddela den senare vilka ändringar som skall göras i villkoren för godkännandet för försäljning och bifoga de handlingar som avses i artiklarna 9.3 eller 31.3 i förordning (EEG) nr 2309/93.

9. Artikel 9.1 och 9.2 eller artikel 31.1 och 31.2 i förordning (EEG) nr 2309/93 skall tillämpas på den behöriga kommitténs yttrande.

10. Kommissionen skall, när så krävs och mot bakgrund av det förslag som utarbetats av läkemedelsmyndigheten, ändra de godkännanden för försäljning som beviljats enligt artiklarna 10 eller 32 i förordning (EEG) nr 2309/93.

Beslut om ändringar som rör säkerhetsfrågor skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs gemensamt av kommissionen och innehavaren.

Kommissionen skall meddela innehavaren att godkännandet ändrats.

11. Det gemenskapsregister över läkemedel som avses i artiklarna 12 och 34 i förordning (EEG) nr 2309/93 skall uppdateras vid behov.

Artikel 7

Humanvacciner mot influensa

1. När det gäller ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanvacciner mot influensa skall det förfarande som fastställs i punkterna 2–6 tillämpas.

2. Senast 45 dagar från att ha mottagit en giltig ansökan skall läkemedelsmyndigheten yttra sig om de kvalitetsdokument som avses i modul 3 i bilaga I till direktiv 2001/83/EG, på grundval av en provningsrapport.

3. Läkemedelsmyndigheten får inom den tidsram som fastställs i punkt 2 begära att innehavaren inkommer med ytterligare upplysningar.

4. Läkemedelsmyndigheten skall utan dröjsmål sända sitt yttrande till kommissionen.

Kommissionen skall anta ett beslut som uppdaterar det godkännande för försäljning som har utfärdats i enlighet med artikel 10 i förordning (EEG) nr 2309/93.

Detta beslut skall genomföras under förutsättning att läkemedelsmyndighetens slutliga yttrande enligt punkt 5 är positivt.

Kommissionen skall meddela innehavaren att godkännandet uppdaterats.

5. Innehavaren skall lämna kliniska uppgifter och, i tillämpliga fall, uppgifter om läkemedlets stabilitet till läkemedelsmyndigheten senast tolv dagar efter det att den tidsfrist som fastställs i punkt 1 löpt ut.

Läkemedelsmyndigheten skall utvärdera dessa uppgifter och avge sitt slutliga yttrande inom tio dagar efter det att de uppgifter som avses i första stycket mottagits. Läkemedelsmyndigheten skall sända det slutliga yttrandet till kommissionen och innehavaren av godkännandet inom de följande tre dagarna.

6. Det gemenskapsregister över läkemedel som avses i artikel 12 i förordning (EEG) nr 2309/93 skall uppdateras vid behov.

Artikel 8

Pandemisk situation med avseende på sjukdomar hos människor

Föreligger en pandemisk situation med avseende på influensa hos människor som i vederbörlig ordning erkänts av Världshälsoorganisationen eller av gemenskapen inom ramen för Europaparlamentets och rådets beslut nr 2119/98/EG ⁽¹⁾, får kommissionen tillfälligt och i undantagsfall anse att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning av humanvacciner mot influensa är godkänd efter det att en ansökan mottagits och innan det förfarande som beskrivs i artikel 7 har avslutats. Under detta förfarande kan dock fullständiga uppgifter om klinisk säkerhet och verkan lämnas in.

Föreligger en pandemisk situation med avseende på andra sjukdomar hos människor än influensa, får första stycket och artikel 7 tillämpas med vederbörliga ändringar.

Artikel 9

Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl

1. Om innehavaren vidtar brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl när det föreligger fara för människors och djurs hälsa, skall denne omgående underrätta läkemedelsmyndigheten. Om läkemedelsmyndigheten inte har inkommit med några invändningar inom 24 timmar efter det att den mottagit denna information, skall de brådskande begränsningsåtgärderna anses vara godkända.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 3 juni 2003.

De brådskande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs i överenskommelse med läkemedelsmyndigheten.

En ändringsansökan som speglar den brådskande begränsningsåtgärden skall omgående, och i vilket fall som helst inte senare än 15 dagar efter det att den brådskande begränsningsåtgärden har inletts, lämnas in till läkemedelsmyndigheten i syfte att tillämpa de förfaranden som fastställs i artikel 6.

2. Om kommissionen kräver att en innehavare inför brådskande begränsningsåtgärder, skall denne tvingas lämna in en ändringsansökan som tar hänsyn till de säkerhetsbegränsningar som kommissionen kräver.

De brådskande begränsningsåtgärderna skall genomföras inom en viss tidsram som fastställs i överenskommelse med läkemedelsmyndigheten.

För tillämpningen av de förfaranden som fastställs i artikel 6 skall en ändringsansökan som speglar de brådskande begränsningsåtgärderna omgående, och i vilket fall som helst inte senare än 15 dagar efter det att den brådskande begränsningsåtgärden har inletts, lämnas till läkemedelsmyndigheten tillsammans med de handlingar som styrker ändringen.

Det första och andra stycket skall inte påverka tillämpningen av artiklarna 18 och 40 i förordning (EEG) nr 2309/93.

Artikel 10

Upphävande

Kommissionens förordning (EG) nr 542/95 upphävs.

Hänvisningar till den upphävda förordningen skall tolkas som hänvisningar till denna förordning.

Artikel 11

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den skall tillämpas från den 1 oktober 2003. När det gäller granskning av ansökningar om ändringar av villkoren för Plasma Master File och Vaccine Antigen Master File, skall denna förordning tillämpas från den dag då kommissionens direktiv träder i kraft och ändrar bilaga I i direktiv 2001/83/EG.

På kommissionens vägnar

Erkki LIKANEN

Ledamot av kommissionen

⁽¹⁾ EGT L 268, 3.10.1998, s. 1.

BILAGA I

FÖRTECKNING ÖVER OCH VILLKOR FÖR MINDRE ÄNDRINGAR (TYP IA OCH IB) AV ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING ENLIGT ARTIKLARNA 3-5**Inledande anmärkningar**

Ändringarna är numrerade och undergrupperna anges med bokstäver eller siffror i ett mindre teckensnitt. Villkoren för att en ändring skall följa ett förfarande för typ IA eller IB beskrivs för varje underkategori och anges under varje ändring.

För att omfatta eventuella andra ändringar måste ansökningar samtidigt lämnas för alla följdändringar eller parallella ändringar som kan kopplas till den ändring som ansökan avser, och sambandet mellan dessa ändringar skall tydligt beskrivas.

För anmälningar som innehåller certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet, och där ändringen gäller den dokumentation som lämnats som underlag för certifikatet, skall erforderlig dokumentation inlämnas till Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet (EDQM). Om certifikatet revideras efter en utvärdering av ändringen måste även de godkännanden för försäljning som är knutna till detta uppdateras. Ofta kan detta göras med en typ IA-anmälan.

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 i direktiv 2001/83/EG, immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definition i artikel 1.7 i direktiv 2001/82/EG, 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 bilaga I till direktiv 2001/83/EG.

En ändring i tillverkningsprocessen för en icke-proteinhaltig komponent på grund av ett senare införande av ett biotekniskt steg kan göras i enlighet med bestämmelse nr 15 eller 21 (beroende på omständigheterna) för typ I-ändringar. Denna ändring påverkar inte andra ändringar som beskrivs i den här bilagan och som är tillämpliga i detta speciella sammanhang. En proteinhaltig komponent, framställd genom en bioteknisk process som finns upptagen i del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, som tillsätts ett läkemedel, omfattas av denna förordning. Tillämplig gemenskapslagstiftning för särskilda varugrupper⁽¹⁾ skall iakttas.

Behöriga myndigheter behöver inte meddelas när det gäller en reviderad monografi från Europafarmakopén eller en nationell farmakopé från en medlemsstat, under förutsättning att nödvändiga ändringar genomförs inom sex månader efter antagandet av den reviderade monografin och det i produktdokumentationen hänvisas till den aktuella utgåvan av farmakopén.

I denna text har uttrycket "testförfarande" samma betydelse som analysmetod och "gränsvärden" avser detsamma som godkännandekriterier.

Kommissionen kommer i samråd med medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och berörda parter att utarbeta och offentliggöra en detaljerad vägledning om de dokument som skall lämnas in.

⁽¹⁾ Livsmedel och livsmedelsingredienser i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 258/97 (EGT L 43, 14.2.1997, s. 1), färgämnen för användning i livsmedel som omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG (EGT L 237, 10.9.1994, s. 13), livsmedelstillsatser som omfattas av rådets direktiv 88/388/EEG (EGT L 184, 15.7.1988, s. 61), extraktionsmedel i enlighet med rådets direktiv 88/344/EEG (EGT L 157, 24.6.1988, s. 28), senast ändrat genom direktiv 92/115/EEG (EGT L 409, 31.12.1992, s. 31) och livsmedel och livsmedelsingredienser som härrör från en bioteknisk process som har introducerats i tillverkningen/produktionen behöver inte anmälas som en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning.

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
1.	Ändring av namn och/eller adress för innehavaren av godkännandet för försäljning	IA
	Villkor: Innehavaren av godkännandet skall fortfarande vara samma juridiska person.	
2.	Ändring av läkemedlets namn	IB
	Villkor: 1. Ingen förväxling kan ske med namn på andra befintliga läkemedel eller internationella generiska benämningar. 2. Europeiska läkemedelsmyndigheten skall ha avslutat sin kontroll av medlemsstaternas acceptans av den nya benämningen innan ändringsansökan lämnas in. 3. Ändringen avser inte ett tillägg av namn.	
3.	Ändring av namnet på den aktiva substansen	IA
	Villkor: Den aktiva substansen skall fortfarande vara densamma.	
4.	Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren av den aktiva substansen när certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet saknas	IA
	Villkor: Tillverkningsstället skall fortfarande vara detsamma.	
5.	Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren av den färdiga produkten	IA
	Villkor: Tillverkningsstället skall fortfarande vara detsamma.	
6.	Ändring av ATC-kod	
a.	Humanläkemedel	IA
	Villkor: Ändringen är en följd av ett godkännande av eller tillägg till ATC-kod från WHO.	
b.	Veterinärmedicinska läkemedel	IA
	Villkor: Ändringen är en följd av ett godkännande av eller tillägg till ATC vet-kod.	
7.	Byte eller tillägg av tillverkningsställe för en del av eller hela tillverkningsprocessen för läkemedlet	
a.	Sekundära förpackningar för alla typer av läkemedelsformer	Villkor: 1, 2 (se nedan) IA
b.	Primärt förpackningsställe	
1.	Fasta läkemedelsformer, t.ex. tabletter och kapslar	Villkor: 1, 2, 3, 5 IA
2.	Halvfasta eller flytande läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 5 IB
3.	Flytande läkemedelsformer (suspensioner, emulsioner)	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 IB
c.	Alla övriga tillverkningsprocesser förutom frisläppande av tillverkningsatser	Villkor: 1, 2, 4, 5 IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Tillfredsställande kontroll skall ha utförts under de senaste tre åren av ett kontrollorgan i en av medlemsstaterna i EES eller i ett land som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU. 2. Tillverkningsstället har vederbörligt tillstånd (att tillverka den läkemedelsform eller det läkemedel som berörs). 3. Läkemedlet är inte en steril produkt. 4. Det finns en valideringsplan, eller det har gjorts en validering enligt gällande protokoll av tillverkningen på det nya tillverkningsstället omfattande minst tre tillverkningssatser av produktionsstorlek. 5. Läkemedlet är inte ett biologiskt läkemedel.		
8. Ändring av frisläppningsförfarande för tillverkningssatser och kvalitetskontroll av det färdiga läkemedlet		
a. Byte eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 2, 3, 4 (se nedan)	IA
b. Byte eller tillägg av ansvarig tillverkare för frisläppande av tillverkningssatser		
1. Undantaget kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 1, 2	IA
2. Inklusive kontroll/testning av tillverkningssatser	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
Villkor: 1. Den tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssatser skall ha sitt säte inom EES. 2. Tillverkningsstället är godkänt. 3. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel. 4. Metodöverföring från det gamla till det nya tillverkningsstället eller testlaboratoriet har slutförts.		
9. Uteslutande av tillverkningsställe (för aktiva substanser, för intermediat eller för färdiga läkemedel, förpackningsställe, tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssats, kontrollanläggning för tillverkningssatser)		IA
Villkor: Inga.		
10. Mindre ändring i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		IB
Villkor: 1. Ingen ändring av den kvalitativa eller kvantitativa föroreningsprofilen och ingen ändring av de fysikal-kemiska egenskaperna. 2. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans. 3. Syntesvägen är oförändrad, dvs. intermediaten är desamma. När det gäller växtbaserade läkemedel är det geografiska ursprunget, produktionen av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocessen oförändrade.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
11. Ändring i satsstorlek för en aktiv substans eller intermediär		
a. Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	IA
b. Minskning av satsstorlek	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c. Mer än ett tiofaldigande av satsstorleken jämfört med den som gällde vid godkännandet	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor:		
1. Eventuella ändringar av tillverkningsmetoder är enbart sådana som är nödvändiga på grund av den ökade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek.		
2. Det skall finnas testresultat från minst två tillverkningsatser som följer specifikationerna för den föreslagna satsstorleken.		
3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
4. Ändringen berör inte processens reproducerbarhet.		
5. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.		
12. Ändring av specifikationer för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediär eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a. Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b. Tillägg av ny testparameter till specifikationen för		
1. en aktiv substans	Villkor: 2, 4, 5	IB
2. utgångsmaterial/intermediär/reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	Villkor: 2, 4	IB
Villkor:		
1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).		
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.		
3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden.		
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
5. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
13. Ändring av testförfarande för aktiv substans eller utgångsmaterial, intermediär eller reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen		
a. Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	IA
b. Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: - Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod); inga nya föroreningar upptäcks. - Lämpliga (re)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. - Valideringsresultat visar att den nya testmetoden är minst likvärdig med den föregående. - Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. - Aktiv substans, utgångsmaterial, intermediär eller reagens är inte en biologisk substans.		
14. Ändring av tillverkaren av den aktiva substansen eller av utgångsmaterial/reagens/intermediär i tillverkningsprocessen av den aktiva substansen i de fall certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet saknas		
a. Ändring av tillverkningsställe för redan godkänd tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 4 (se nedan)	IB
b. Ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: - Specifikationer (t.ex. kontroller under tillverkningsprocessen och analysmetoder för alla material), framställningsmetod (t.ex. satsstorlek) och detaljerad syntesväg är identiska med de som redan är godkända. - Om material av humant eller animaliskt ursprung används i tillverkningsprocessen använder inte tillverkaren någon ny leverantör för vilken utredning krävs angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur. - Tillverkaren av den nuvarande eller nya aktiva substansen använder inte en drug master file. - Ändringen gäller inte ett läkemedel med en biologisk aktiv substans.		
15. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediär som används vid tillverkningen av den aktiva substansen		
a. Från en redan godkänd tillverkare	Villkor: 1, 2, 4 (se nedan)	IA
b. Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)		
1. Steril substans	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
2. Övriga substanser	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
c. Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: - Specifikationerna rörande frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. - Oförändrade tilläggsspecifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. - Den aktiva substansen kommer att analyseras omedelbart innan den tas i bruk om inte någon tid för reanalys har angetts i certifikatet angående Europafarmakopéns tillämplighet eller informationsunderlag som stöder en viss tidpunkt för reanalys har lämnats. - Tillverkningsprocessen för den aktiva substansen eller utgångsmaterial/reagens/intermediär innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
16. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediat som används vid tillverkning av en redan godkänd aktiv substans och tillverkningsprocess		
a. Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: Inga	IB
b. Övriga substanser	Villkor: Inga	IA
17. Ändring av		
a. den tid efter vilken en reanalys av den aktiva substansen skall genomföras	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
b. lagringsföreskrifter för den aktiva substansen	Villkor: 1, 2	IB
Villkor: 1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls. 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Den aktiva substansen är inte en biologisk substans.		
18. Utbyte av ett hjälpämne mot ett jämförbart hjälpämne		IB
Villkor: 1. Hjälpämnet har samma funktionsegenskaper. 2. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare profilen (inga väsentliga skillnader beträffande jämförbarheten, jfr Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence, bilaga II. Principerna i denna vägledning för humanläkemedel skall, då detta är tillämpligt, även beaktas beträffande veterinärmedicinska produkter). Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 3. Eventuella nya hjälpämnen medför inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung för vilka utredning om virussäkerhet erfordras. För hjälpämnen i en veterinärmedicinsk produkt avsedd för djurarter som är mottagliga för TSE har en riskbedömning gjorts av behörig myndighet. 4. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans. 5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
19. Ändring av specifikationer för ett hjälpämne		
a. Skärpning av gränsvärden i specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b. Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Ändringen gäller inte adjuvans för vacciner eller biologiska hjälpämnen.		
20. Ändring av testförfarande för hjälpämne		
a. Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 5 (se nedan)	IA
b. Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för ett biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3	IB
c. Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. att ett godkänt förfarande ersätts med ett nytt testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod); inga nya föroreningar upptäcks. 2. Lämpliga (re)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att den nya testmetoden är minst likvärdig med den föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Substansen är inte ett biologiskt hjälpämne.		
21. Inlämning av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a. Från en redan godkänd tillverkare	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b. Från en ny tillverkare (byte eller tillägg)		
1. Steril substans	Villkor: 1, 2, 3	IB
2. Övriga substanser	Villkor: 1, 2, 3	IA
c. Substans i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: 1, 2, 3	IB
Villkor: 1. Specifikationerna rörande frisläppande av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är oförändrade. 2. Oförändrade tilläggsspecifikationer (till Europafarmakopén) avseende föroreningar och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt. 3. Tillverkningsprocessen för hjälpämnet innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
22. Inlämning av nytt eller uppdaterat TSE-certifikat angående Europafarmakopéns tillämplighet för hjälpämne		
a. Från en redan godkänd eller en ny tillverkare (byte eller tillägg)	Villkor: Inga	IA
b. Hjälpämne i veterinärmedicinskt läkemedel avsett för djurslag som är mottagliga för TSE	Villkor: Inga	IB
23. Ändring av ursprunget för hjälpämne eller reagens från ett material med TSE-risk till ett vegetabiliskt eller syntetiskt material		
a. Hjälpämne eller reagens som används vid tillverkningen av en biologisk aktiv substans eller ett färdigt läkemedel innehållande en biologisk aktiv substans	Villkor: (se nedan)	IB
b. Övriga fall	Villkor: (se nedan)	IA
Villkor: Specifikationerna vid frisläppandet av hjälpämnet och det färdiga läkemedlet samt under hållbarhetstiden är oförändrade.		
24. Ändring av syntes eller återvinning av hjälpämne som inte ingår i någon farmakopé (och som beskrivs i dokumentationen)		IB
Villkor: 1. Specifikationerna påverkas inte negativt. Den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen och de fysikal-kemiska egenskaperna är desamma. 2. Hjälpämnet är inte en biologisk substans.		
25. Ändring för att följa Europafarmakopén eller nationell farmakopé i en medlemsstat		
a. Ändring av specifikationer för substans som tidigare inte omfattats av Europafarmakopén för att de skall följa denna eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IB
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	IB
b. Ändring som görs för att följa en uppdatering av relevant monografi från Europafarmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé		
1. Aktiv substans	Villkor: 1, 2	IA
2. Hjälpämne	Villkor: 1, 2	IA
Villkor: 1. Ändringen görs uteslutande för att följa farmakopén. 2. Oförändrade specifikationer (förutom de som rör farmakopén) för produktspecifika egenskaper (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
26. Ändring av specifikationer för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a. Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b. Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
27. Ändring av testförfarande för förpackningsmaterial i kontakt med det färdiga läkemedlet		
a. Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b. Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). 2. Lämpliga (re)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att den nya testmetoden är minst likvärdig med den föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
28. Ändring av någon del av det (primära) förpackningsmaterial som inte kommer i kontakt med det färdiga läkemedlet (t.ex. färgen på en flip off-förslutning, färgkodade ringar på ampuller, ändring av nålskydd [byte av plastmaterial])		IA
Villkor: Ändringen avser inte en väsentlig del av det förpackningsmaterial som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.		
29. Ändring av kvalitativ och/eller kvantitativ materialsammansättning av primärförpackningen		
a. Halvfasta eller flytande läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4 (se nedan)	IB
b. Alla övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3, 4	IA
	Villkor: 1, 3, 4	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Läkemedlet är inte en biologisk eller steril produkt. 2. Ändringen avser endast samma förpackningstyp och material (t.ex. byte från en blisterförpackning till en annan). 3. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste, beträffande relevanta egenskaper, vara minst likvärdigt med det tidigare. 4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
30. Ändring (byte, tillägg eller borttagande) av leverantör av förpackningskomponenter eller hjälpmedel (om dessa nämns i dokumentationen), med undantag av spacer för inhalation via dosaerosol		
a. Borttagande av leverantör	Villkor: 1 (se nedan)	IA
b. Byte eller tillägg av leverantör	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Inga förpackningskomponenter eller hjälpmedel tas bort. 2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av förpackningskomponenter och hjälpmedel förblir densamma. 3. Specifikationerna och kvalitetskontrollmetoden är minst likvärdiga med de tidigare. 4. I förekommande fall är steriliseringsmetod och steriliseringsförhållanden oförändrade.		
31. Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av produkten		
a. Skärpning av de gränsvärden som gäller för tillverkningsprocessen	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b. Tillägg av nya tester och gränsvärden	Villkor: 2, 4	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom gällande godkännandegränser. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
32. Ändring av tillverkningssatsens storlek för det färdiga läkemedlet		
a. Upp till ett tiofaldigande av den satsstorlek som gällde då godkännandet för försäljning utfärdades	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedan)	IA
b. Minskning till en storlek som är upp till tio gånger mindre	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c. Övriga storleksförändringar	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
Villkor: 1. Ändringen påverkar inte läkemedlets reproducerbarhet eller enhetlighet. 2. Ändringen avser enbart läkemedelsformer av standardtyp för oralt intag med omedelbar frisättning och icke-sterila flytande läkemedelsformer. 3. Eventuella ändringar av tillverkningsmetod eller processkontroller är enbart sådana som varit nödvändiga på grund av förändringar av satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av annan storlek. 4. Det finns en valideringsplan eller det har gjorts en validering av tillverkningen, enligt gällande protokoll, omfattande minst tre tillverkningssatser av den föreslagna nya storleken i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 5. Ändringen gäller inte ett läkemedel som innehåller en biologisk aktiv substans. 6. Ändringen får inte vara ett resultat av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på stabilitetsproblem. 7. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
33. Mindre ändring i tillverkningen av det färdiga läkemedlet		IB
Villkor: 1. Den generella tillverkningsprincipen är oförändrad. 2. Den nya processen skall ge en produkt som beträffande kvalitet, säkerhet och verkan i alla avseenden är identisk med den tidigare. 3. Läkemedlet innehåller inte någon biologisk, aktiv substans. 4. Om steriliseringsprocessen har ändrats, gäller ändringen enbart till en standardcykel enligt farmakopén. 5. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
34. Ändring av det system för färg- eller smakämnen som används i det färdiga läkemedlet		
a. Minskning eller borttagning av ett eller flera		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7 (se nedan)	IA
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 7	IA
b. Ökning, tillägg eller utbyte av ett eller flera:		
1. färgämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2. smakämnen	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Villkor: 1. Ingen ändring av läkemedelsformens funktionella egenskaper, t.ex. sönderfallstid eller frisättningsprofil. 2. Eventuella mindre justeringar av sammansättningen för att den totala vikten skall förbli oförändrad skall göras med användning av ett hjälpämne som redan utgör en huvudkomponent i sammansättningen av den färdiga produkten. 3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande utseende/luft/smak, och om så tillämpligt, genom att ta bort eller lägga till ett identifikationstest.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
4. Stabilitetsundersökningar (långsiktiga och accelererade) enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). Dessutom skall stabiliteten vid ljusexponering testas i de fall där detta är tillämpligt. 5. Eventuella nya komponenter skall följa tillämpliga direktiv (t.ex. rådets direktiv 78/25/EEG [EGT L 229, 15.8.1978, s. 63] med senare ändringar för färgämnen och direktiv 88/388/EEG för smakämnen). 6. Eventuella nya komponenter innehåller inte material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur. 7. Biologiska veterinärmedicinska läkemedel för oral användning, för vilka färg- eller smakämnet är av betydelse för upptaget hos den djurart som medlet är avsett för, är undantagna.		
35. Ändrad drageringsvikt för tabletter eller ändrad vikt för kapselhöljen		
a. Orala läkemedelsformer med omedelbar frisättning	Villkor: 1, 3, 4 (se nedan)	IA
b. Magsaftresistenta läkemedelsformer och läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
Villkor: 1. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare produktprofilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sonderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten. 2. Dragering är inte en avgörande faktor för frisättningsmekanismen. 3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande vikt och dimensioner, i förekommande fall. 4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata. Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		
36. Ändring av behållarens utseende eller förslutningssystem		
a. Sterila läkemedelsformer och biologiska läkemedel	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
b. Övriga läkemedelsformer	Villkor: 1, 2, 3	IA
Villkor: 1. Ingen ändring av behållarens kvalitativa eller kvantitativa sammansättning. 2. Ändringen avser inte en väsentlig del av förpackningsmaterialet som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet. 3. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym har stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek (tre för biologiska läkemedel) eller industriell storlek och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata (sex månader för biologiska läkemedel). Garantier finns för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
37. Ändring av specifikationer för det färdiga läkemedlet		
a. Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b. Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4, 5	IB
Villkor: 1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring). 2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen. 3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet.		
38. Ändring av testförfarande för det färdiga läkemedlet		
a. Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3, 4, 5 (se nedan)	IA
b. Mindre ändring av ett godkänt testförfarande för en biologisk, aktiv substans eller biologiskt hjälpämne	Villkor: 1, 2, 3, 4	IB
c. Övriga ändringar av ett testförfarande, t.ex. utbyte eller tillägg av testförfarande	Villkor: 2, 3, 4, 5	IB
Villkor: 1. Analysmetoden skall vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod). 2. Lämpliga (re)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer. 3. Valideringsresultat visar att den nya testmetoden är minst likvärdig med den föregående. 4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt. 5. Testförfarandet avser inte en biologisk aktiv substans eller ett biologiskt hjälpämne i läkemedlet.		
39. Ändring eller tillägg av prägling som avtryck, relief eller annan märkning på tabletter (med undantag av brytskåra) eller av präglingen på kapslar, inbegripet utbyte eller tillsats av bläck för produktmärkning		IA
Villkor: 1. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (förutom rörande utseende). 2. Nya bläcksorter för märkning måste följa tillämplig läkemedelslagstiftning.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
40. Ändring av dimensioner på tabletter, kapslar, suppositorier och vagitorier utan förändringar av kvalitativ eller kvantitativ sammansättning och genomsnittlig vikt		
a. Magsaftresistenta läkemedel, läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning samt tabletter med skåra	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IB
b. Övriga tabletter, kapslar, stolpiller och vagitorier	Villkor: 1, 2	IA
Villkor:		
1. Frisättningsprofilen för den förändrade produkten är jämförbar med den tidigare profilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten.		
2. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (med undantag av dimensionerna).		
41. Ändring av förpackningsstorlek för det färdiga läkemedlet		
a. Ändring av antalet enheter (t.ex. tabletter eller ampuller) per förpackning		
1. Ändring som ligger inom ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IA
2. Ändring som ligger utanför ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	Villkor: 1, 2	IB
b. Ändring av fyllnadsvikt/fyllnadsvolym för icke-parentala flerdosprodukter	Villkor: 1, 2	IB
Villkor:		
1. Nya förpackningsstorlekar skall följa de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén (SPC).		
2. Materialet i primärförpackningen är oförändrat.		
42. Ändring av:		
a. Hållbarhet för den färdiga produkten		
1. I obruten förpackning	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IB
2. Efter öppnande	Villkor: 1, 2	IB
3. Efter spädning eller blandning	Villkor: 1, 2	IB
b. Lagringsförhållanden för den färdiga eller spädda/blandade produkten	Villkor: 1, 2, 4	IB
Villkor:		
1. Stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna skall visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls.		
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.		
3. Hållbarhetstiden överstiger inte fem år.		
4. Produkten är inte ett biologiskt läkemedel.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas		Typ
43. Tillsats, utbyte eller borttagande av doserings- eller administreringshjälpmedel som inte utgör del av primärförpackningen (spacerhjälpmedel för inhalation via dosaerosol undantas)		
a. Humanläkemedel		
1. Tillsats eller utbyte	Villkor: 1, 2 (se nedan)	IA
2. Borttagande	Villkor: 3	IB
b. Veterinärmedicinska läkemedel	Villkor: 1, 2	IB
Villkor:		
1. Det föreslagna doseringshjälpmedlet skall ge erforderlig dos av läkemedlet med korrekt noggrannhet, i enlighet med godkänd doseringsanvisning, och uppgifter som styrker detta skall finnas tillgängliga.		
2. Det nya hjälpmedlet fungerar tillsammans med läkemedlet.		
3. Läkemedlet kan fortfarande administreras med korrekt noggrannhet.		
44. Ändring av specifikation för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a. Skärpning av gränsvärden för specifikationer	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
	Villkor: 2, 3	IB
b. Tillägg av ny testparameter	Villkor: 2, 4	IB
Villkor:		
1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).		
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.		
3. Eventuella ändringar skall ligga inom godkända gränsvärden.		
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		
45. Ändring av testförfarande för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel		
a. Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	Villkor: 1, 2, 3 (se nedan)	IA
b. Övriga ändringar av testförfarandet, t.ex. att ett godkänt testförfarande byts ut mot ett nytt förfarande	Villkor: 2, 3, 4	IB
Villkor:		
1. Det nya eller uppdaterade förfarandet är minst likvärdigt med det tidigare testförfarandet.		
2. Lämpliga (re)valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer.		
3. Valideringsresultat visar att den nya testmetoden är minst likvärdig med den föregående.		
4. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.		

Ändring/villkor som skall uppfyllas	Typ
46. Ändring av produktresumé, etiketter och bipacksedel, som en följd av ett slutligt yttrande i samband med ett hänskjutningsförfarande enligt artiklarna 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG eller artiklarna 35 och 36 i direktiv 2001/82/EG	IB
Villkor: Ändringen gäller enbart införandet av ändringar i produktresumé, på etiketter och bipacksedel som en följd av ett vetenskapligt yttrande som avgetts i samband med ett hänskjutningsförfarande enligt artiklarna 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG eller artiklarna 35 och 36 i direktiv 2001/82/EG.	
47. Borttagande av	
a. läkemedelsform	IA
b. styrka	IA
c. förpackningsstorlek/förpackningsstorlekar	IA
Villkor: De återstående formerna av produkten måste stämma överens med de doseringsanvisningar och den behandlingstid som anges i produktresumén.	

BILAGA II

**ÄNDRINGAR AV ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING VILKA KRÄVER EN ANSÖKAN OM
UTVIDGAT GODKÄNNANDE I ENLIGHET MED ARTIKEL 2**

Nedanstående ändringar kommer att räknas till den kategori som kräver en ansökan om utvidgat godkännande i enlighet med artikel 2.

En utvidgning eller en ändring av ett befintligt godkännande för försäljning skall beviljas av gemenskapen.

Namnet på läkemedlet kommer att vara detsamma för det utvidgade som för det befintliga godkännandet för försäljning av läkemedlet.

Kommissionen kommer i samråd med medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och berörda parter att utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer om vilken dokumentation som skall lämnas.

Ändringar som kräver ansökan om utvidgat godkännande

1. *Ändringar avseende aktiv substans/aktiva substanser*
 - i) Ersättning av den eller de aktiva substanserna med ett annat salt/esterkomplex/derivat (med samma terapeutiska komponent) vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta substansen.
 - ii) Ersättning med en annan isomer eller blandning av isomerer, eller att en blandning ersätts med en isolerad isomer (t.ex. att en racemat ersätts med en enda enantiomer), vars verkan och säkerhet inte väsentligen skiljer sig från den ersatta komponenten.
 - iii) Ersättning av en biologisk substans eller bioteknologisk produkt med en substans eller produkt med en något annorlunda molekylstruktur. Modifiering av den vektor som används för att producera antigenen/utgångsmaterialet, inklusive en ny mastercellbank från annan källa, med en verkningsgrad och säkerhet som inte väsentligen skiljer sig från den som modifierats.
 - iv) Ny ligand eller kopplingsmekanism för ett radioaktivt läkemedel.
 - v) Ändring av extraktionsmedel eller andel växtdrog i växtpreparat där verkningsgraden och säkerheten efter ändringen inte uppvisar några väsentliga skillnader.
2. *Ändringar avseende styrka, läkemedelsform och administreringsväg*
 - i) Ändring av biotillgänglighet.
 - ii) Ändring av farmakokinetik, dvs. ändring av frisättningshastighet.
 - iii) Ändring eller tillägg av ny styrka.
 - iv) Ändring eller tillägg av ny läkemedelsform.
 - v) Ändring eller tillägg av ny administreringsväg ⁽¹⁾.
3. *Övriga ändringar som särskilt avser veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur*

Ändring eller tillägg av djurslag som medlet är avsett för.

⁽¹⁾ När det gäller parenteral administrering är det nödvändigt att skilja mellan intraarteriell, intravenös, intramuskulär, subkutan och övriga administreringsvägar. Beträffande administrering av vaccin till fjäderfä anses respiratoriska, orala och okulära administreringsvägar vara likvärdiga.

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 nogt 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. har 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 laboratorised i rådets direktiv 87/18/EEG om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratorised och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska⁽¹⁾ ämnen och 88/320/EEG om tillsyn och kontroll avseende god laboratorised (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 uppläggningsenheten 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 tillverkningsprocessens 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 molekylen.

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

Enheter för biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras molekylärt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av WHO skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats skall enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om 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 förutsätts vara cancerframkallande oberoende av art och därmed riskfaktorer för människor. Om ett sådant läkemedel skall administreras stadigvarande till människor krävs eventuellt en långtidsstudie för att upptäcka tidiga tumörframkallande effekter.

e) Toxicitet på fortplantningsfunktion och tidiga utvecklingsstadier

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

Proven skall omfatta undersökningar av verkan på vuxna hanars och honors fortplantningsfunktion, undersökningar av toxiska och teratogena effekter under alla 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 utvärdera 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 prövningar läggas fram.

4. Jämförbara biologiska läkemedel

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

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

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

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

5. Kombinationsläkemedel

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

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

6. Dokumentation vid ansökningar i undantagsfall

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

- de indikationer för vilka produkten i fråga är avsedd uppträder så sällan att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna tillhandahålla fullständig bevisning, eller
- den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte medger 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 vaccinantigen 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 fysikalisk-kemiska 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.”
-