



Bruxelles, den 18. september 2026
(OR. en)

7106/26

Interinstitutionel sag:
2023/0132(COD)

SAN 133
PHARM 32
MI 220
COMPET 290
ENV 204
PI 31
UK 58
CODEC 401

LOVGIVNINGSMÆSSIGE RETSAKTER OG ANDRE INSTRUMENTER

Vedr.:	Rådets førstebehandlingsholdning med henblik på vedtagelse af EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV om en EU-kodeks for humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/83/EF og 2009/35/EF
--------	---

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV (EU) 2026/...

af ...

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

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde, særlig artikel 114, stk. 1, og artikel 168, stk. 4, litra c),

under henvisning til forslag fra Europa-Kommissionen,

efter fremsendelse af udkast til lovgivningsmæssig retsakt til de nationale parlamenter,

under henvisning til udtalelse fra Det Europæiske Økonomiske og Sociale Udvalg¹,

efter høring af Regionsudvalget,

efter den almindelige lovgivningsprocedure², og

ud fra følgende betragtninger:

¹ EUT C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj>.

² Europa-Parlamentets holdning af 10.4.2024 (EUT C, C/2025/1328, 13.3.2025, ELI: <http://data.europa.eu/eli/C/2025/1328/oj>) og Rådets førstebehandlingsholdning af ... (endnu ikke offentliggjort i EUT). Europa-Parlamentets holdning af ... (endnu ikke offentliggjort i EUT).

- (1) Den overordnede EU-lægemiddellovgivning, som er fastlagt i bl.a. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF³, blev indført i 1965 med det dobbelte formål at beskytte folkesundheden og harmonisere det indre marked for lægemidler. Lovgivningen har udviklet sig betydeligt siden da, men disse overordnede mål har været retningsgivende for alle revisioner. Lovgivningen regulerer udstedelsen af markedsføringstilladelser for alle humanmedicinske lægemidler ved at definere betingelser og procedurer for at komme ind på og blive på markedet. Det er et helt grundlæggende princip, at der kun udstedes markedsføringstilladelser for lægemidler med et gunstigt forhold mellem fordele og risici på grundlag af en vurdering af lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.
- (2) Den seneste gennemgribende revision af den overordnede EU-lægemiddellovgivning fandt sted mellem 2001 og 2004, mens der efterfølgende er vedtaget målrettede revisioner af reglerne vedrørende overvågning efter tilladelse til markedsføring (lægemiddelovervågning) og forfalskede lægemidler. Lægemiddelsektoren har ændret sig i de næsten 20 år, der er gået siden den seneste gennemgribende revision, og er blevet mere globaliseret på både udviklings- og fremstillingsområdet. Der er desuden sket en rivende videnskabelig og teknologisk udvikling. Der er imidlertid fortsat uopfyldte medicinske behov, dvs. sygdomme, for hvilke der ikke findes behandlingsmuligheder, eller for hvilke behandlingsmulighederne er suboptimale for de berørte patientpopulationer. Dertil kommer, at nogle patienter måske ikke drager fordel af innovationen, fordi de relevante lægemidler kan være prismæssigt uoverkommelige eller måske ikke markedsføres i den berørte medlemsstat. Der er også større bevidsthed om lægemidlers påvirkning af miljøet. Senest er den retlige ramme blevet sat på prøve af covid-19-pandemien.

³ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>).

- (3) Dette direktiv bidrager til gennemførelsen af One Health-tilgangen og understreger den veldokumenterede indbyrdes forbindelse mellem menneskers, dyrs og økosystemernes sundhed og behovet for at medtage disse tre dimensioner ved imødegåelsen af trusler mod folkesundheden. Miljøstress og -forringelse, herunder tab af biodiversitet, bidrager til overførsel af sygdomme mellem og sygdomsbelastning af mennesker og dyr. Desuden påvirker forurening fra virksomme lægemiddelbestanddele kvaliteten af vandområder og økosystemer negativt og får den antimikrobielle resistens til at øges hurtigt og udgør dermed en trussel mod folkesundheden på globalt plan.
- (4) Dette direktiv indgår som en del af gennemførelsen af "Lægemiddelstrategien for Europa", der er vedtaget af Kommissionen i sin meddelelse af 25. november 2020. Den har til formål at fremme innovation, navnlig i relation til uopfyldte medicinske behov, samtidig med at regelbyrden og lægemidlers påvirkning af miljøet mindskes, at skabe et attraktivt miljø for forskning i og udvikling og fremstilling af lægemidler i Unionen, at sikre adgang, herunder i prismæssig henseende, til innovative og etablerede lægemidler for patienterne, med særlig vægt på at øge forsyningssikkerheden og imødegå risici for mangelsituationer, under hensyntagen til udfordringerne for de mindre markeder i Unionen, samt at skabe et afbalanceret og konkurrencedygtigt system, der sikrer, at lægemidler forbliver prismæssigt overkommelige for sundhedssystemerne og patienterne, og samtidig belønner innovation.
- (5) Som supplement til dette direktiv gennemfører Unionen andre tiltag såsom 'strategien for biovidenskab', der er fastsat i Kommissionens meddelelse af 2. juli 2025, med henblik på at styrke det europæiske økosystem for lægemidler for at fremskynde forskning i og udvikling af nye lægemidler og støtte innovation.

- (6) En række EU-programmer såsom Horisont Europa, InvestEU, EU4Health, samhörighedspolitikken og programmet for et digitalt Europa anvendes til at finansiere forskningsprojekter i lægemidler. Unionen skal også i sin forskningsdagsorden prioriterer deltagelse i grænseoverskridende samarbejde for at sætte tværnational forskning i stand til at opfylde folkesundhedsmæssige behov.
- (7) Alle regler om godkendelse, fremstilling, tilsyn, distribution og anvendelse af lægemidler skal have som hovedformål at beskytte folkesundheden. Sådanne regler bør ligeledes sikre fri bevægelighed for lægemidler og eliminering af hindringer for handel med lægemidler for alle patienter i Unionen.
- (8) Dette direktiv er i overensstemmelse med Unionens mål om fremme af forskning, innovation, digitalisering, handel, international udvikling og industriel konkurrenceevne.
- (9) Den retlige ramme for anvendelse af humanmedicinske lægemidler bør også tage hensyn til behovene hos virksomhederne i lægemiddelsektoren og handelen med lægemidler i Unionen, uden at lægemidlernes kvalitet, sikkerhed eller virkning bringes i fare.
- (10) Som parter i De Forenede Nationers konvention om rettigheder for personer med handicap af 12. december 2006 er Unionen og dens medlemsstater bundet af konventionens bestemmelser inden for rammerne af deres beføjelser. Dette omfatter retten til adgang til information, jf. nævnte konventions artikel 21, og retten til den højest opnåelige sundhedstilstand uden diskrimination på grund af handicap, jf. nævnte konventions artikel 25.

- (11) Med dette direktiv fastholdes det harmoniseringsniveau, der allerede er opnået i EU-lægemiddellovgivningen. Desuden reduceres, i det omfang det er nødvendigt og hensigtsmæssigt, de resterende forskelle, ved at der fastsættes regler om tilsyn og kontrol med lægemidler og om de rettigheder og forpligtelser, der påhviler medlemsstaternes kompetente myndigheder, med henblik på at sikre, at de lovmæssige krav overholdes. På baggrund af erfaringerne med anvendelsen af EU-lægemiddellovgivningen og evalueringen af, hvordan den fungerer, er det nødvendigt at tilpasse regelrammen til de videnskabelige og teknologiske fremskridt, de nuværende markedsvilkår og den økonomiske virkelighed i Unionen. Den videnskabelige og teknologiske udvikling motiverer til innovation og udvikling af lægemidler, også på behandlingsområder, hvor der stadig er uopfyldte medicinske behov. For at udnytte denne udvikling bør EU-lægemiddellovgivningen tilpasses for at tage hensyn til den videnskabelige udvikling, bl.a. genomforskning, samt for at tage højde for banebrydende lægemidler, f.eks. persontilpassede lægemidler, nye behandlinger og teknologisk omstilling såsom dataanalyteløsninger, digitale værktøjer og brug af kunstig intelligens. Disse tilpasninger indvirker også positivt på konkurrenceevnen for Unionens medicinalindustri.

- (12) Revisionen af direktiv 2001/83/EF fokuserer på de bestemmelser, der er relevante for at nå de specifikke mål. Den omfatter derfor alle andre bestemmelser end bestemmelserne vedrørende forfalskede lægemidler, homøopatiske lægemidler og traditionelle plantelægemidler. Af klarhedshensyn er det imidlertid nødvendigt at ophæve direktiv 2001/83/EF og erstatte det med et nyt direktiv. De gældende bestemmelser i direktiv 2001/83/EF om forfalskede lægemidler, homøopatiske lægemidler og traditionelle plantelægemidler bibeholdes derfor i nærværende direktiv, uden substantielle ændringer i forhold til tidligere harmoniseringer. På grundlag af ændringerne i Det Europæiske Lægemiddelagenturs ("agenturets") forvaltning erstattes Udvalget for Plantelægemidler dog af en arbejdsgruppe. Derudover er mærkningskravene for homøopatiske lægemidler blevet ajourført, så de omfatter yderligere oplysninger om interaktionen mellem homøopatiske lægemidler og andre lægemidler.
- (13) Uden at det berører reglerne i dette direktiv, er medlemsstaterne fortsat eneansvarlige for deres egen nationale sikkerhed. De er ansvarlige for at forsvare deres væsentlige statslige funktioner, herunder sikre deres territoriale integritet og beskytte den nationale sikkerhed. Navnlig i henhold til artikel 346 i TEUF er ingen medlemsstat forpligtet til at meddele oplysninger, hvis udbredelse efter dens opfattelse ville stride mod dens væsentlige sikkerhedsinteresser. Medlemsstaterne bør derfor kunne dispensere fra nogle af oplysningskravene i forbindelse med markedsføring af lægemidler, hvis disse lægemidler leveres til militære eller forsvarsmæssige formål, og for så vidt anvendelsen af sådanne krav indebærer en risiko for den nationale sikkerhed eller det nationale forsvar.

- (14) Lægemidler til sjældne sygdomme og til børn bør være omfattet af de samme betingelser som alle andre lægemidler vedrørende deres kvalitet, sikkerhed og virkning, f.eks. hvad angår markedsføringstilladelsesprocedurerne, kvalitetskrav og krav vedrørende lægemiddelovervågning. Der gælder dog også særlige krav for dem på grund af deres unikke karakteristika. Sådanne krav, som i dag er fastsat i særskilte retsakter, bør indarbejdes i Unionens overordnede retlige ramme for lægemidler for at sikre klarhed og sammenhæng i alle de foranstaltninger, der gælder for sådanne lægemidler. Eftersom visse lægemidler, der er godkendt til anvendelse hos børn, er omfattet af tilladelser udstedt af medlemsstaterne, bør der desuden indarbejdes særlige bestemmelser herom i dette direktiv. Det er vigtigt at håndtere problemer, der vedrører lægemidler til børn, såsom manglende rettidig gennemførelse af pædiatriske kliniske undersøgelser eller tilvejebringelse af data, som kræves til markedsføringstilladelse, hvilket medfører en betydelig forsinkelse i godkendelsen af lægemidler til børn sammenlignet med godkendelsen af lægemidler til voksne.

- (15) Systemet med et direktiv og en forordning som den overordnede EU-lægemiddellovgivning bør bibeholdes for at undgå en fragmentering af nationale lovgivning om humanmedicinske lægemidler, eftersom national lovgivning er baseret på et system af markedsføringstilladelser udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder (nationale markedsføringstilladelser) og markedsføringstilladelser udstedt af Unionen (centraliserede markedsføringstilladelser). Nationale markedsføringstilladelser gives og forvaltes på grundlag af national ret til gennemførelse af EU-lægemiddellovgivningen. Evalueringen af den overordnede EU-lægemiddellovgivning har ikke vist, at valget af retsakt skulle have medført særlige problemer eller ført til disharmonisering. Desuden konstateredes det i en udtalelse fra REFIT-plattformen i den årlige undersøgelse af byrden fra 2019, at der ikke var opbakning fra medlemsstaterne til at omdanne direktiv 2001/83/EF til en forordning.

- (16) Dette direktiv bør fungere i synergi med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2026/...⁴⁺ for at danne grobund for innovation og fremme konkurrenceevnen for Unionens medicinalindustri, navnlig for mikrovirksomheder og små og mellemstore virksomheder. Der foreslås i denne forbindelse et afbalanceret system for incitamenter, som belønner innovation, navnlig inden for områder med uopfyldte medicinske behov, og innovation, der stammer fra udvikling i Unionen. Desuden tilskyndes virksomhederne til tidligt at ansøge om markedsføringstilladelser i Unionen for hurtigere at bringe innovation til Unionen og dens patienter. Med det formål at gøre regelsættet mere effektivt og innovationsvenligt sigter dette direktiv også på at mindske den administrative byrde og forenkle procedurerne for virksomhederne.

⁴ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2026/... af ... om fastlæggelse af EU-procedurer for godkendelse af og tilsyn med humanmedicinske lægemidler og om fastsættelse af regler for Det Europæiske Lægemiddelagentur, om ændring af forordning (EF) nr. 1394/2007 og (EU) nr. 536/2014 og om ophævelse af forordning (EF) nr. 141/2000, (EF) nr. 726/2004 og (EF) nr. 1901/2006 (EUT L, ..., ELI: ...).

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)), og indsæt nummeret, vedtagelsesdatoen og henvisningen til offentliggørelsen af nævnte forordning i den tilhørende fodnote.

- (17) Definitionerne i og anvendelsesområdet for EU-lægemiddellovgivningen bør præciseres for at sikre høje standarder for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning og for at afhjælpe eventuelle huller i lovgivningen, uden at der ændres ved det overordnede anvendelsesområde, i overensstemmelse med den videnskabelige og teknologiske udvikling, f.eks. lavvolumenprodukter, "bedside"-fremstilling eller persontilpassede lægemidler, som ikke involverer en industriel fremstillingsproces.
- (18) Med henblik på at undgå overlapning mellem kravene til lægemidler i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/...⁺ bør de generelle standarder for lægemidlers kvalitet, sikkerhed, virkning og miljørisiko, der fastsættes i dette direktiv, finde anvendelse på lægemidler, der er omfattet af en national markedsføringstilladelse, og også på lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse. Kravene vedrørende ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler bør derfor gælde for begge af disse, og reglerne om udleveringsstatus, produktinformation, regulatorisk databeskyttelse og regulatorisk markedsbeskyttelse samt reglerne om fremstilling, levering, reklame, tilsyn og kontrol, og andre krav bør også finde anvendelse på lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (19) Om et produkt er omfattet af definitionen af et lægemiddel, skal afgøres fra sag til sag under hensyntagen til de faktorer, der fastsættes i dette direktiv, såsom præsentationen af produktet eller produktets farmakologiske, immunologiske eller metaboliske egenskaber.
- (20) For at tage højde for både nye behandlingsformer og det stigende antal såkaldte "grænseprodukter", dvs. produkter i grænseområdet mellem lægemiddelsektoren og andre sektorer, bør visse definitioner og undtagelser ændres med henblik på at undgå enhver tvivl om, hvilken lovgivning der finder anvendelse. Tilsvarende bør det præciseres, at i situationer, hvor et produkt falder ind under definitionen af et lægemiddel i henhold til dette direktiv, men også falder ind under definitionen af et produkt, der er reguleret efter en anden lovgivningsmæssig retsakt, bør reglerne for lægemidler i henhold til dette direktiv finde anvendelse. For at sikre klarhed i de gældende regler bør der desuden sikres større ensartethed i terminologien i EU-lægemiddellovgivningen, og det bør klart angives, hvilke produkter der ikke er omfattet af dette direktivs anvendelsesområde.

- (21) Den nye definition af en substans af menneskelig oprindelse (SoHO), der blev indført ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2024/1938⁵, omfatter ethvert materiale, der er indsamlet fra det menneskelige legeme, uanset hvordan det er indsamlet, uanset om det indeholder celler eller ej, og uanset om det opfylder definitionen af "blod", "væv" eller "celle", f.eks. modermælk og tarmmikrobiota og enhver anden SoHO, der vil kunne anvendes på mennesker på et senere tidspunkt. Sådanne substanser af menneskelig oprindelse, bortset fra væv og celler, kan blive til andre SoHO-fremstillede lægemidler, bortset fra lægemidler til avanceret terapi (ATMP'er), hvis SoHO'en underkastes en industriel proces, der involverer pooling af donationer, systematisering, reproducerbarhed og rutinemæssige eller batchbaserede processer, som resulterer i et produkt med en standardiseret konsistens. Pooling af et begrænset antal donationer til tilberedning af SoHO'er er ikke i sig selv en industriel proces. Hvis en proces vedrører ekstraktion af et aktivt stof fra SoHO'en, bortset fra væv og celler, eller omdannelsen af en SoHO, bortset fra væv og celler, ved at dens iboende egenskaber ændres, bør dette også betragtes som et SoHO-fremstillet lægemiddel. Hvis en proces vedrører koncentration, separation, inaktivering af patogener eller isolering af elementer, eller en kombination af disse processer, i forbindelse med tilberedning af SoHO'er, bør en sådan proces i sig selv normalt ikke anses for at ændre deres iboende egenskaber.

⁵ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2024/1938 af 13. juni 2024 om kvalitets- og sikkerhedsstandarder for substanser af menneskelig oprindelse bestemt til anvendelse i mennesker og om ophævelse af direktiv 2002/98/EF og 2004/23/EF (EUT L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj>).

- (22) I henhold til den nuværende videnskabelige viden er haptener, når de kombineres med et endogent bærestof, allergener og bør fortolkes som sådan med henblik på lægemiddellovgivningen.
- (23) For at undgå tvivl er det hensigtsmæssige at understrege, at sikkerheden ved og kvaliteten af menneskelige organer til transplantation udelukkende reguleres ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/53/EU⁶, og sikkerheden ved og kvaliteten af SoHO, der er bestemt til medicinsk assisteret reproduktion, reguleres udelukkende ved forordning (EU) 2024/1938.

⁶ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/53/EU af 7. juli 2010 om kvalitets- og sikkerhedsstandarder for menneskelige organer til transplantation (EUT L 207 af 6.8.2010, s. 14, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj>).

- (24) Lægemidler til avanceret terapi, som tilberedes i en medlemsstat på ikke-rutinemæssig basis i overensstemmelse med specifikke kvalitetsstandarder og anvendes i samme medlemsstat på et hospital på en læges eneansvar for at efterkomme en individuel recept på et specialfremstillet lægemiddel med henblik på at opfylde en enkelt patients behov, bør være omfattet af en undtagelse fra de generelle krav i dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺, samtidig med at det sikres, at relevante EU-regler vedrørende kvalitet og sikkerhed ikke undergraves ("lægemidler til avanceret terapi tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen"). Erfaringen har vist, at der er betydelige ændringer medlemsstaterne imellem med hensyn til, hvordan hospitalsundtagelsen gennemføres. For at forbedre gennemførelsen af hospitalsundtagelsen indføres der ved dette direktiv foranstaltninger vedrørende indsamling og indberetning af data samt vedrørende de kompetente myndigheders årlige gennemgang af sådanne data og agenturets offentliggørelse af dem i et arkiv. Agenturet bør desuden udarbejde en rapport om gennemførelsen af hospitalsundtagelsen på grundlag af input fra medlemsstaterne for at vurdere, hvorvidt der bør udvikles en tilpasset ramme for visse mindre komplekse ATMP'er, som er udviklet og anvendt i henhold til hospitalsundtagelsen. Hvis en godkendelse til fremstilling og anvendelse af en ATMP i henhold til hospitalsundtagelsen tilbagekaldes på grund af bekymringer vedrørende sikkerheden, bør medlemsstatens relevante kompetente myndighed underrette agenturet, som derefter bør formidle disse oplysninger til de øvrige medlemsstaters kompetente myndigheder.

⁺ EUT: Indsæt venligst nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)), i teksten.

- (25) Dette direktiv bør ikke berøre Rådets direktiv 2013/59/Euratom⁷, herunder for så vidt angår begrundelse og optimering af beskyttelsen af patienter og andre personer, der udsættes for medicinsk ioniserende stråling. Hvad angår radioaktive lægemidler, der anvendes til behandling, skal reglerne vedrørende markedsføringstilladelser, dosering og administration overholde nævnte direktivs krav for så vidt angår individuel planlægning af bestråling af målområder og behørig kontrol af udførelsen heraf, under hensyntagen til at doser til områder og væv, der ligger uden for målområdet, skal være så lave, som det med rimelighed er opnåeligt, og være konsistente med det tilsigtede radioterapeutiske formål med bestrålingen.

⁷ Rådets direktiv 2013/59/Euratom af 5. december 2013 om fastlæggelse af grundlæggende sikkerhedsnormer til beskyttelse mod de farer, som er forbundet med udsættelse for ioniserende stråling og om ophævelse af direktiv 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom og 2003/122/Euratom (EUT L 13 af 17.1.2014, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj>).

- (26) Af hensyn til folkesundheden bør et lægemiddel først kunne markedsføres i Unionen, hvis der er udstedt markedsføringstilladelse for dette lægemiddel, og hvis lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning er påvist. Det bør dog være muligt at fravige disse krav i situationer, hvor der er et presserende behov for at administrere et lægemiddel for at imødekomme individuelle patienters særlige behov, eller i tilfælde af, at der er mistanke om eller bekræftet spredning af patogener, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader. Navnlig bør medlemsstaterne, for at imødekomme særlige behov, kunne dispensere fra kravene i dette direktiv for lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, eller en forventet bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet eller anvendt i overensstemmelse med anvisninger fra en sundhedsperson, der er beføjet dertil, og har til formål at imødekomme individuelle patienters særlige behov under dennes sundhedspersons personlige og direkte ansvar. Medlemsstaterne bør også midlertidigt kunne tillade anvendelse og distribution af et ikkegodkendt lægemiddel, hvis der er mistanke om eller bekræftet spredning af patogener, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader.

- (27) Apoteker, herunder hospitalsapoteker, spiller en afgørende rolle med hensyn til at levere lægemidler til patienter. De tilbereder specifikke lægemidler, såkaldte magistrelle lægemidler, der er skræddersyet til at imødekomme individuelle patienters særlige behov på grundlag af en læges skriftlige instruktioner. I visse situationer er det nødvendigt for at imødekomme individuelle patienters behov at tilberede disse magistrelle lægemidler på forhånd på grundlag af forventede recepter inden for en nærmere fastsat periode. Dette kan omfatte hastetilfælde, hvor det er nødvendigt, at disse magistrelle lægemidler er umiddelbart tilgængelige, eller tilfælde, hvor der er behov for forhåndsklargjorte præparater for at sikre dosisnøjagtigheden eller lægemidlets kvalitet. Rent økonomiske årsager bør ikke begrunde anvendelsen af denne mulighed.
- (28) Desuden er apotekerne ansvarlige for at tilberede standardlægemidler, såkaldte officinelle lægemidler. Disse lægemidler tilberedes i overensstemmelse med de faste retningslinjer, der findes i farmakopéer. Officinelle lægemidler er beregnet til almindelig brug og overholder standardiserede opskrifter, der er fastsat af autoritative farmaceutiske organer. Til forskel fra magistrelle lægemidler er de ikke skræddersyet til de enkelte patienter. Generelt bør disse præparater være undtaget fra godkendelseskravene i dette direktiv, men forblive underlagt nationale bestemmelser.

- (29) For at sikre tilgængeligheden af specifikke lægemidler eller egnede alternativer for patienterne i en medlemsstat bør det i særlige tilfælde være muligt for medlemsstaterne midlertidigt at undtage disse lægemidler fra kravene i dette direktiv for at imødekomme individuelle patienters særlige behov i den pågældende medlemsstat. For effektivt at afbøde mangler i en medlemsstat er det desuden vigtigt at imødekomme patienternes behov på populationsniveau og tillade tilberedning af sådanne lægemidler på strenge betingelser. Andre årsager såsom finansielle interesser bør ikke være en begrundelse for at tillade disse undtagelser. Sådanne undtagelser bør aldrig have til formål at fordreje konkurrencen og bør fortolkes snævert og kun anvendes til at afbøde eller afhjælpe en mangel i en medlemsstat eller i en situation, hvor der ikke findes noget relevant godkendt lægemiddel på markedet. Medlemsstaterne bør under alle omstændigheder gøre deres bedste for at finde egnede alternativer i henhold til reglerne i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (30) Det er almindelig kendt, at forbedret adgang til information bidrager til offentlighedens bevidsthed om vurdering og godkendelse af lægemidler. Ved vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel bør medlemsstatens kompetente myndighed udarbejde en vurderingsrapport om lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning og miljørisikovurderingen (MRV), alt efter hvad der er relevant, og begrundelsen for dens udtalelse. Medlemsstatens kompetente myndighed bør gøre et resumé af vurderingsrapporten og et resumé af MRV'en, som er affattet i et almindeligt forståeligt sprog, offentligt tilgængelige, efter at eventuelle oplysninger af kommercielt fortrolig karakter er slettet. I det omfang oplysninger i MRV'en er miljøoplysninger i den i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/4/EF⁸ anvendte betydning, bør bestemmelserne i nævnte direktiv finde anvendelse.
- (31) Afgørelser om udstedelse af markedsføringstilladelser bør baseres på objektive videnskabelige kriterier vedrørende det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning uden hensyntagen til økonomiske eller andre overvejelser. Medlemsstaterne bør dog undtagelsesvis kunne forbyde anvendelse af visse lægemidler på deres område.
- (32) De oplysninger og dokumenter, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, bør vise, at produktets terapeutiske virkning opvejer potentielle risici. Forholdet mellem fordele og risici vurderes for alle lægemidler, når de markedsføres, og når som helst medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, finder det hensigtsmæssigt.

⁸ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/4/EF af 28. januar 2003 om offentlig adgang til miljøoplysninger og om ophævelse af Rådets direktiv 90/313/EØF (EUT L 41 af 14.2.2003, s. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/4/oj>).

- (33) I forbindelse med udvikling af og markedsføringstilladelse for lægemidler er det afgørende, at der lægges særlig vægt på sammensætningen af kliniske forsøg for at sikre omfattende kliniske data og, hvor det er relevant, lighed mellem kønnene.
- (34) Da det har vist sig, at markedskræfterne alene ikke er tilstrækkelige til at stimulere den fornødne forskning i samt udvikling af og markedsføringstilladelse for lægemidler til den pædiatriske population, bør der fastlægges et system med forpligtelser, belønninger og incitamenter.
- (35) Det er derfor nødvendigt at indføre et krav om, at der for nye lægemidler eller i forbindelse med udvikling af pædiatriske indikationer for allerede godkendte lægemidler, der er beskyttet af et patent eller et supplerende beskyttelsescertifikat, skal fremlægges enten resultater af undersøgelser i den pædiatriske population i henhold til en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan eller dokumentation for dispensation eller udsættelse på tidspunktet for indgivelse af en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning om en ny terapeutisk indikation, en ny lægemiddelform eller en ny administrationsvej. For at undgå at udsætte patienter, navnlig børn, for unødvendige kliniske forsøg, eller på grund af bestemte lægemidlers art, bør dette krav dog ikke gælde for generiske lægemidler eller biosimilære lægemidler og lægemidler, der er godkendt efter proceduren for almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, og det bør heller ikke gælde for homøopatiske lægemidler og traditionelle plantelægemidler, der er godkendt efter de i dette direktiv fastsatte forenklede registreringsprocedurer.

- (36) Med henblik på at sikre, at dataene til støtte for markedsføringstilladelsen vedrørende anvendelse af et lægemiddel til børn, som skal godkendes i henhold til dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺, er tilvejebragt på korrekt vis, bør medlemsstatens kompetente myndighed kontrollere overholdelsen af den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan og eventuelle dispensationer og udsættelser i forbindelse med den videnskabelige vurdering af en gyldig ansøgning om markedsføringstilladelse.
- (37) Lægemidler, der er omfattet af et supplerende beskyttelsescertifikat i medfør af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 469/2009⁹, bør som belønning gives en seks måneders forlængelse af dette certifikat, hvis alle foranstaltningerne i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan er overholdt og relevante oplysninger om resultaterne af de foretagne undersøgelser er omfattet af produktinformationen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

⁹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 469/2009 af 6. maj 2009 om det supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler (EUT L 152 af 16.6.2009, s. 10, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj>).

- (38) Visse oplysninger og dokumenter, som normalt skal indgå sammen med en ansøgning om markedsføringstilladelse, bør ikke kræves fremlagt, hvis lægemidlet er et generisk lægemiddel eller et biosimilært lægemiddel, der er eller har været godkendt i Unionen. Både generiske lægemidler og biosimilære lægemidler er vigtige for at sikre adgang til lægemidler for en bredere patientpopulation til mere overkommelige priser og skabe et konkurrencedygtigt indre marked. I en fælles erklæring bekræftede medlemsstaternes kompetente myndigheder, at erfaringerne med godkendte biosimilære lægemidler i de seneste 15 år har vist, at disse lægemidler med hensyn til virkning, sikkerhed og immunogenicitet er sammenlignelige med deres respektive referencelægemidler og derfor er indbyrdes udskiftelige og kan anvendes i stedet for deres referencelægemiddel (og vice versa) eller erstattes af et andet biosimilært lægemiddel for det samme referencelægemiddel.
- (39) Erfaringen har vist, at det er tilrådeligt at præcisere, nøjagtigt i hvilke tilfælde det ikke er påkrævet at fremlægge resultaterne af toksikologiske og farmakologiske test eller kliniske undersøgelser med henblik på tilladelse til markedsføring af et lægemiddel, som i det væsentlige svarer til et godkendt lægemiddel, idet det dog bør undgås, at innovative virksomheder bringes i en ugunstig situation. For sådanne specifikke kategorier af lægemidler bør en forkortet procedure give ansøgeren mulighed for at basere sig på data, der er indsendt af tidligere ansøgere, og derfor kun fremlægge en vis specifik dokumentation.

- (40) For generiske lægemidler bør kun det generiske lægemiddels ækvivalens med referencelægemidlet påvises. For biosimilære lægemidler bør kun resultaterne af sammenlignende test og undersøgelser forelægges for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller for agenturet, alt efter hvad der er relevant. For hybride lægemidler, dvs. lægemidler, der ikke falder ind under definitionen af et generisk eller biosimilært lægemiddel eller adskiller sig fra referencelægemidlet med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer, bør resultaterne af de relevante ikkekliniske test eller kliniske undersøgelser forelægges, i det omfang det er nødvendigt for at etablere en videnskabelig forbindelse med de data, der er lagt til grund for markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet. Det samme gælder for biohybride lægemidler, dvs. i tilfælde, hvor det biologiske lægemiddel ikke falder ind under definitionen af et biosimilært lægemiddel eller adskiller sig fra det biologiske referencelægemiddel med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer. Hvor der er relevant, bør en videnskabelig forbindelse fastslå, at det virksomme stof i det hybride eller biohybride lægemiddel ikke adskiller sig væsentligt med hensyn til egenskaberne vedrørende sikkerhed eller virkning. Hvis produktet adskiller sig væsentligt med hensyn til disse egenskaber, bør ansøgeren om markedsføringstilladelse indgive en fuldstændig ansøgning.

- (41) Det bør være muligt, at regulatorisk beslutningstagning vedrørende udvikling, markedsføringstilladelse og tilsyn med lægemidler understøttes af adgang til og analyse af sundhedsdata, herunder real world-data, dvs. sundhedsdata, der er tilvejebragt på anden vis end i kliniske undersøgelser, hvis det er relevant. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, bør kunne gøre brug af sådanne data, herunder via det europæiske sundhedsdataområdes interoperable infrastruktur. Data, der er genereret ved hjælp af in silico-metoder såsom computermodellering og -simulering, molekylær modellering, mekanisk modellering, digital tvilling og kunstig intelligens, kan, hvis det er relevant, også anvendes til at støtte regulatorisk beslutningstagning.

- (42) Alle forsøg, der indebærer anvendelse af dyr, og hvormed der tilvejebringes væsentlige oplysninger om et lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning, bør tage hensyn til principperne om erstatning, begrænsning og forfinelse og anvende dem i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU¹⁰, hvis de vedrører pasning og anvendelse af levende dyr til videnskabelige formål, og bør kun anvendes efter behov og optimeres med det formål at opnå de bedst mulige resultater med anvendelse af så få dyr som muligt. Procedurerne for sådanne afprøvninger bør udformes for at undgå, at dyrene påføres smerte, lidelse, angst eller varige mén, og bør følge de tilgængelige retningslinjer fra agenturet og for det internationale råd for harmonisering af tekniske krav til humanmedicinske lægemidler. Ansøgeren om markedsføringstilladelse bør ikke udføre dyreforsøg, hvis der findes videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr. Disse kan omfatte, men er ikke begrænset til: in vitro-modeller såsom mikrofysiologiske systemer, herunder organ-mikrochipteknologi, (2D- og 3D-) cellekulturmodeller, organoidmodeller og modeller baseret på humane stamceller, in silico-værktøjer eller analogislutningsmodeller. Hvis der ikke findes videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr, bør ansøgere, der anvender dyreforsøg, sikre, at reglerne i direktiv 2010/63/EU anvendes, herunder principperne om begrænsning og forfinelse af dyreforsøg til videnskabelige formål i forbindelse med alle dyreforsøg, der foretages med henblik på at understøtte ansøgningen.

¹⁰ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU af 22. september 2010 om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål (EUT L 276 af 20.10.2010, s. 33, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>).

- (43) Der bør indføres procedurer med det formål at lette fælles dyreforsøg, hvor det er muligt, for at undgå unødvendige forsøg med levende dyr i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU. Ansøgere om markedsføringstilladelse og indehavere af en markedsføringstilladelse bør gøre alt, hvad der står i deres magt, for at genbruge resultaterne af undersøgelser af dyr og gøre resultaterne af dyreundersøgelser offentligt tilgængelige. For så vidt angår forkortede ansøgninger om markedsføringstilladelse bør ansøgeren henvise til de relevante undersøgelser, der er foretaget for referencelægemidlet.
- (44) For så vidt angår kliniske forsøg, navnlig dem, der foretages uden for Unionen, med lægemidler, der ønskes godkendt i Unionen, bør det på tidspunktet for behandlingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse verificeres, at forsøgene er foretaget i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske krav svarende til dem, der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014¹¹.

¹¹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF (EUT L 158 af 27.5.2014, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>).

- (45) Der er under visse omstændigheder mulighed for, at markedsføringstilladelser, såfremt visse forpligtelser eller betingelser er opfyldt, kan udstedes på særlige vilkår eller under særlige omstændigheder. Dette direktiv bør give mulighed for, at lægemidler med en standardmarkedsføringstilladelse under lignende omstændigheder godkendes til nye terapeutiske indikationer på særlige vilkår eller under særlige omstændigheder. De lægemidler, der godkendes på særlige vilkår eller under særlige omstændigheder, bør i princippet opfylde kravene til en standardmarkedsføringstilladelse, med undtagelse af de særlige undtagelser eller betingelser, der er beskrevet i den relevante markedsføringstilladelse på særlige vilkår eller ekstraordinære markedsføringstilladelse, og bør underkastes en særlig gennemgang af opfyldelsen af de særlige betingelser eller forpligtelser, der er pålagt. Grundende for at give afslag på en ansøgning om markedsføringstilladelse bør finde tilsvarende anvendelse i sådanne tilfælde.
- (46) I begrundede tilfælde, selv når der er fremlagt omfattende data om sikkerhed og virkning, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder pålægge undersøgelser efter tilladelse til markedsføring for at forbedre en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet eller for at muliggøre evidensbaseret behandlingsoptimering.

- (47) Det bør desuden være muligt at pålægge indehavere af en markedsføringstilladelse en forpligtelse til at foretage MRV-undersøgelser efter tilladelse til markedsføring, til at indsamle overvågningsdata eller oplysninger om anvendelse eller til at gennemføre passende risikobegrænsende foranstaltninger, hvis identificerede eller potentielle bekymringer vedrørende risici for miljøet eller folkesundheden, herunder antimikrobiel resistens, skal undersøges eller mindskes yderligere, efter at lægemidlet er blevet markedsført.
- (48) Hvis de kompetente myndigheder finder, at der er grund til at antage, at et lægemiddel kan udgøre en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, bør der foretages en videnskabelig evaluering af lægemidlet efter de relevante procedurer, som fører til en afgørelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen skal opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes. De kompetente myndigheder bør også kunne handle, hvis de betingelser, der er knyttet til godkendelsen, ikke er opfyldt, herunder forpligtelsen til at foretage MRV-undersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

- (49) Medmindre der er tale om lægemidler, der er omfattet af den centraliserede markedsføringstilladelsesprocedure fastsat ved forordning (EU) 2026/...⁺, bør en markedsføringstilladelse for et lægemiddel skulle udstedes af en kompetent myndighed i én medlemsstat. For at undgå unødvendige administrative og økonomiske byrder for ansøgere om markedsføringstilladelse og de kompetente myndigheder i medlemsstaterne bør der kun skulle foretages en enkelt tilbundsgående vurdering af en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel. Det er derfor hensigtsmæssigt at fastlægge særlige procedurer for gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser. Det bør desuden være muligt at indgive den samme ansøgning om markedsføringstilladelse efter en decentral procedure parallelt i flere medlemsstater med henblik på en fælles vurdering under ledelse af en af de berørte medlemsstater.
- (50) Derudover bør nævnte tilladelsesprocedurer omfatte regler med det formål uden unødigt ophold at få bilagt uenighed mellem medlemsstaterne i en koordinationsgruppe for decentrale procedurer og procedurer for gensidig anerkendelse ("koordinationsgruppen") vedrørende lægemidler. Hvis der opstår uenighed mellem medlemsstaterne om et lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning, bør der foretages en videnskabelig vurdering af spørgsmålet i henhold til en EU-standard, som fører til en enkelt afgørelse vedrørende de omstridte punkter, der bør være bindende for de berørte medlemsstater. Denne afgørelse bør vedtages efter en hurtig procedure, der sikrer tæt samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (51) I tilfælde af større uenighed, som ikke kan løses, bør sagen afgøres ved hjælp af en kommissionsafgørelse. Sagen bør dog kunne henvises til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på en videnskabelig udtalelse inden Kommissionen vedtager sin afgørelse ved hjælp af en gennemførelsesretsakt.
- (52) For at beskytte folkesundheden bedre og undgå unødvendigt dobbeltarbejde i forbindelse med behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler bør medlemsstaterne systematisk udarbejde en vurderingsrapport for hvert lægemiddel, som de godkender, og på anmodning udveksle rapporter. En medlemsstat bør endvidere kunne indstille behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, som er til behandling i en anden medlemsstat, med henblik på at anerkende sidstnævnte medlemsstats afgørelse.
- (53) For at sikre bredest mulig adgang til lægemidler bør en medlemsstat, der er interesseret i at have adgang til et bestemt lægemiddel, for hvilket der er ansøgt om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure eller proceduren for gensidig anerkendelse, kunne vælge at indtræde i proceduren og blive en medlemsstat, der er berørt af denne procedure.
- (54) For at øge udbuddet af lægemidler, navnlig på mindre markeder, bør det i tilfælde, hvor en ansøger ikke ansøger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel efter proceduren for gensidig anerkendelse i en given medlemsstat, være muligt for den pågældende medlemsstat at give tilladelse til markedsføring af lægemidlet, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden.

- (55) For så vidt angår generiske lægemidler, for hvilke referencelægemidlet er blevet godkendt til markedsføring efter den centraliserede procedure, bør ansøgere om markedsføringstilladelse på visse betingelser kunne vælge mellem de to procedurer, nemlig den nationale procedure og den centraliserede procedure. Tilsvarende bør den decentrale procedure eller proceduren for gensidig anerkendelse være fakultativt tilgængelige for visse lægemidler, selv hvis de udgør en terapeutisk nyskabelse eller er til nytte for samfundet eller patienterne. Da generiske lægemidler udgør en stor del af markedet for lægemidler, bør deres adgang til EU-markedet lettes i lyset af de indhøstede erfaringer, og procedurerne for inddragelse af andre berørte medlemsstater i proceduren for markedsføringstilladelse bør derfor forenkles yderligere.
- (56) Forenklingen af procedurer bør ikke påvirke standarderne for eller kvaliteten af den videnskabelige evaluering af lægemidler med henblik på at garantere lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning, og den videnskabelige evalueringsperiode bør derfor i princippet forblive den samme. Dette direktiv fastsætter dog, at den samlede varighed af markedsføringstilladelsesproceduren reduceres fra 210 til 180 dage.
- (57) Medlemsstaterne bør sikre, at de kompetente myndigheder i medlemsstaterne har tilstrækkelige finansielle ressourcer til rådighed, så de kan udføre deres opgaver i henhold til dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺. Desuden bør medlemsstaterne sikre, at de kompetente myndigheder i medlemsstaterne afsætter tilstrækkelige ressourcer til deres bidrag til agenturets arbejde under hensyntagen til det omkostningsbaserede vederlag, som de modtager fra agenturet.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (58) Med hensyn til adgang til lægemidler har tidligere ændringer af EU-lægemiddellovgivningen adresseret dette spørgsmål ved at fastsætte bestemmelser om hurtigere vurdering af ansøgninger om markedsføringstilladelse eller ved at give mulighed for udstedelse af markedsføringstilladelser på særlige vilkår for lægemidler, som imødekommer uopfyldte medicinske behov. Disse foranstaltninger har fremskyndet godkendelsen af innovative og lovende behandlinger på nogle områder, men visse folkesundhedsprioriteter er stadig ikke blevet imødekommet. Disse lægemidler når desuden ikke altid ud til patienten, ligesom patienterne i Unionen stadig ikke har samme adgang til lægemidler. Patienternes adgang til lægemidler afhænger af mange faktorer. Indehavere af en markedsføringstilladelse er ikke forpligtet til at markedsføre et lægemiddel i alle medlemsstater; de kan beslutte ikke at markedsføre deres lægemidler i, eller trække dem tilbage fra, en eller flere medlemsstater, ofte af kommercielle grunde. Også nationale prissætnings- og refusionspolitikker, befolkningernes størrelse, organiseringen af sundhedssystemerne og nationale administrative procedurer er faktorer, der påvirker markeds lancering og patientadgang.

- (59) Behandling af ulige adgang for patienter til og overkommelige priser for lægemidler er blevet nøgleprioriteter i lægemiddelstrategien for Europa, som det også fremhæves i Rådets konklusioner af 17. juni 2016 om styrkelse af balancen i lægemiddelsystemerne i Den Europæiske Union og dens medlemsstater¹² og af 15. juni 2021 om adgang til lægemidler og medicinsk udstyr med henblik på et stærkere og modstandsdygtigt EU¹³ og Europa-Parlamentets beslutning af 2. marts 2017 om EU's muligheder for forbedring af adgangen til lægemidler¹⁴. Medlemsstaterne har efterspurgt reviderede mekanismer og incitamenter til udvikling af lægemidler, der er skræddersyet i overensstemmelse med omfanget af uopfyldte medicinske behov, samtidig med at sundhedssystemernes holdbarhed samt patienternes adgang til og tilgængeligheden af lægemidler til overkommelige priser i alle medlemsstater sikres. Overvågning og evaluering af adgang til lægemidler på EU-plan er vigtig for at forstå de opnåede resultater.
- (60) Adgang til lægemidler omfatter også prismæssig overkommelighed. I den forbindelse respekterer EU-lægemiddellovgivningen medlemsstaternes beføjelser med hensyn til prissætning og refusion. Den sigter mod på en komplementær måde at bidrage til at sikre holdbare sundhedssystemer med prismæssigt overkommelige lægemidler med foranstaltninger, der beforder konkurrencen fra generiske lægemidler og biosimilære lægemidler. Konkurrencen fra generiske lægemidler og biosimilære lægemidler bør også på sin side bidrage til bedre adgang til lægemidler for patienterne.

¹² EUT C 269 af 23.7.2016, s. 31.

¹³ EUT C 269I af 7.7.2021, s. 3.

¹⁴ EUT C 263 af 25.7.2018, s. 4.

- (61) For at sikre dialog mellem alle aktører i lægemidlers livscyklus bør der i Lægemiddeludvalget drøftes politikspørgsmål vedrørende anvendelsen af reglerne om adgang til og tilgængelighed af lægemidler. Det bør være muligt for Kommissionen at indbyde organer med ansvar for medicinsk teknologivurdering, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2021/2282¹⁵, eller om fornødent nationale organer med ansvar for prissætning og refusion til at deltage i Lægemiddeludvalgets drøftelser.
- (62) Selv om prissætnings- og refusionsbeslutninger henhører under medlemsstaternes kompetence, blev der i lægemiddelstrategien for Europa bebudet tiltag til støtte for samarbejde medlemsstaterne imellem om at sikre øget prismæssig overkommelighed. Kommissionen har omdannet gruppen af nationale kompetente myndigheder for prissætning og refusion og finansiering af offentlige sundhedsydelser (NCAPR) fra et ad hoc-forum til et fast, frivilligt samarbejde med det formål at udveksle oplysninger om og bedste praksis inden for prissætning, betaling og indkøbspolitikker med henblik på at gøre lægemidler mere prismæssigt overkommelige og omkostningseffektive og sundhedssystemet mere holdbart. Kommissionen har som et erklæret mål at intensivere dette samarbejde og yderligere fremme udveksling af oplysninger mellem de nationale myndigheder, herunder om offentlige indkøb af lægemidler, samtidig med at medlemsstaternes beføjelser på dette område respekteres fuldt ud. Kommissionen bør også kunne opfordre NCAPR's medlemmer til at deltage i lægemiddeludvalgets drøftelser om emner, der kan have indvirkning på prissætnings- eller refusionspolitikker, såsom de markedslanceringsincitamenter, der er fastsat i dette direktiv.

¹⁵ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2021/2282 af 15. december 2021 om medicinsk teknologivurdering og om ændring af direktiv 2011/24/EU (EUT L 458 af 22.12.2021, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

- (63) Fælles indkøb, det være sig i ét land eller på tværs af lande, kan forbedre adgangen til samt prisoverkommeligheden og forsyningssikkerheden for lægemidler, navnlig for mindre lande. Medlemsstater, der er interesserede i fælles indkøb af lægemidler, kan benytte sig af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2014/24/EU¹⁶, som indeholder regler for indkøbsprocedurer for offentlige indkøbere, og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/2371¹⁷ og (EU, Euratom) 2024/2509¹⁸. Kommissionen kan efter anmodning fra medlemsstaterne bistå interesserede medlemsstater ved at lette koordineringen med henblik på at sikre adgang til lægemidler for patienter i Unionen samt udveksling af oplysninger, navnlig for lægemidler til sjældne og kroniske sygdomme.

¹⁶ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2014/24/EU af 26. februar 2014 om offentlige udbud og om ophævelse af direktiv 2004/18/EF (EUT L 94 af 28.3.2014, s. 65, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/24/oj>).

¹⁷ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/2371 af 23. november 2022 om alvorlige grænseoverskridende sundhedstrusler og om ophævelse af afgørelse nr. 1082/2013/EU (EUT L 314 af 6.12.2022, s. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).

¹⁸ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU, Euratom) 2024/2509 af 23. september 2024 om de finansielle regler vedrørende Unionens almindelige budget (EUT L, 2024/2509, 26.9.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/2509/oj>).

- (64) Det er nødvendigt at fastsætte en kriteriebaseret definition af "uopfyldt medicinsk behov" for at tilskynde til udvikling af lægemidler på terapeutiske områder, som i dag negligeres. For at sikre, at begrebet uopfyldt medicinsk behov afspejler den videnskabelige og teknologiske udvikling og den aktuelle viden om negligerede sygdomme, bør agenturet i form af videnskabelige retningslinjer angive betingelser vedrørende klinisk relevant forbedring af virkningen eller af sikkerheden med mindst sammenlignelig virkning i forhold til eksisterende lægemidler eller andre metoder til forebyggelse, diagnosticering eller behandling, der er tilladte i Unionen. Retningslinjerne bør omfatte endepunkter for klinisk virkning såsom overlevelse, symptomer og sundhedsrelateret livskvalitet samt endepunkter for klinisk sikkerhed såsom bivirkninger og indeholde yderligere tekniske oplysninger om vurderingen heraf. Agenturet bør søge input fra en bred vifte af myndigheder eller organer, som er aktive i løbet af lægemidlers livscyklus, inden for rammerne af den høringsproces, der er fastlagt i henhold til forordning (EU) 2026/...⁺, og også tage hensyn til videnskabelige initiativer på EU-plan eller medlemsstaterne imellem vedrørende analyse af uopfyldte medicinske behov, sygdomsbyrde og opstilling af forsknings- og udviklingsprioriteter. Agenturet bør også indhente input fra andre relevante interessenter, herunder relevante patientpopulationer.
- (65) Tilføjelse af nye terapeutiske indikationer i et godkendt lægemiddel bidrager til at forbedre patienters adgang til supplerende behandlingsmuligheder og bør derfor fremmes.
- (66) Ændring af anvendelsesformålet for lægemidler til nye terapeutiske indikationer bør støttes, da det kan give patienter betydelige sundhedsfordele på en rettidig og prismæssigt overkommelig måde.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (67) Der bør tilskyndes til, at der i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder et nyt virksomt stof, fremlægges kliniske forsøg, der omfatter en eksisterende evidensbaseret behandling som komparator, i overensstemmelse med videnskabelig rådgivning fra agenturet. Dette er med henblik på at fremme tilvejebringelse af sammenlignende klinisk dokumentation, der er relevant, og som derfor kan anvendes til at understøtte efterfølgende medicinske teknologivurderinger og medlemsstaternes prissætnings- og refusionsbeslutninger.
- (68) Medlemsstaternes kompetente myndigheder og agenturet bør støtte udformningen af sammenlignende kliniske forsøg, hvor det er muligt, når de yder videnskabelig rådgivning forud for udstedelse af tilladelse.
- (69) Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er markedsført i en medlemsstat, bør inden for rammerne af sit ansvar sikre tilstrækkelige og vedvarende forsyninger af et lægemiddel i hele dets levetid, herunder ved at opretholde tilstrækkelige lagerbeholdninger, til engrosforhandlere, apoteker eller andre personer med tilladelse til at udlevere lægemidler, således at patienternes behov i den pågældende medlemsstat er dækket. Medlemsstaterne kan i deres nationale lovgivning fastsætte en forpligtelse for indehaveren af markedsføringstilladelsen til at sikre tilstrækkelige forsyninger af lægemidler til engrosforhandlere for at sikre at patienternes behov i den pågældende medlemsstat opfyldes.

- (70) Adgang til lægemidler i alle medlemsstater og sikring af en rettidig, stabil og pålidelig forsyning af høj kvalitet af lægemidler er væsentlige mål for at opnå et generelt højt niveau for beskyttelse af menneskers sundhed i medlemsstaterne og dermed bidrage til beskyttelsen af menneskers sundhed og liv i Unionen. Ansvar for at sikre en rettidig, tilstrækkelig og vedvarende forsyning af lægemidler, således at patienternes behov i en medlemsstat er dækket, ligger hovedsagelig hos indehaveren af markedsføringstilladelsen. Når en markedsføringstilladelse er udstedt, markedsføres lægemidlet i princippet af indehaveren af markedsføringstilladelsen på eget initiativ. Praksis viser imidlertid, at godkendte lægemidler i visse medlemsstater ikke markedsføres, markedsføres med forsinkelse eller markedsføres i mængder, der ikke svarer til disse medlemsstaters behov. Medlemsstaterne bør derfor af hensyn til beskyttelse af folkesundheden under behørig hensyntagen til proportionalitetsprincippet og i overensstemmelse med EU-retten, navnlig vedrørende fri bevægelighed for varer og konkurrence, have mulighed for at kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemfører specifikke tiltag med henblik på at opfylde sine markedslancerings- og forsyningsforpligtelser i henhold til dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺. Med henblik herpå bør medlemsstaterne kunne anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at gennemføre et eller flere af følgende tiltag: at indgive en gyldig ansøgning om prissætning og refusion, at deltage i relevante nationale udbudsprocedurer eller EU-udbudsprocedurer eller at udarbejde og gennemføre en udrulningsplan, som er acceptabel for den berørte medlemsstat. Gennemførelsen af udrulningsplanen bør sikre tilstrækkelige og vedvarende forsyninger for at dække patienternes behov i den berørte medlemsstat.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (71) En udrulningsplan har til formål at sikre en forudsigelig og vedvarende forsyning af lægemidler i en given medlemsstat. Den imødekommer behovet for en koordineret planlægning mellem indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaternes kompetente myndigheder. Den vil gøre det muligt for de nationale myndigheder at forudse tilgængelighed og planlægge folkesundhedsmæssige foranstaltninger og for virksomheder at planlægge fremstilling og distribution. Efter anmodning fra en medlemsstat bør indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejde et udkast til udrulningsplan med angivelse af mængder og leveringstidspunkter for lægemidlet i en nærmere fastsat periode under hensyntagen til de forsyningsbehov, som medlemsstaten har meddelt, og andre objektive overvejelser såsom fremstillings- eller distributionskapacitet. På grundlag af det udkast til udrulningsplan, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt, bør den berørte medlemsstat og indehaveren af markedsføringstilladelsen drøfte planen, som vil kræve den pågældende medlemsstats endelige godkendelse. Senere kan både medlemsstaten og indehaveren af markedsføringstilladelsen kræve en ajourføring af udrulningsplanen for at afspejle enhver vigtig udvikling såsom udviklingen i efterspørgslen eller ændringer i fremstillings- eller distributionskapaciteten. Med henblik på udarbejdelse, godkendelse, tilpasning og effektiv gennemførelse af udrulningsplanen bør indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaten være forpligtede til at samarbejde fuldt ud og give rettidige og nøjagtige oplysninger.
- (72) Indehavere af en markedsføringstilladelse og medlemsstaterne bør gøre deres yderste for at sikre gensidigt aftalte forsyninger af lægemidler i overensstemmelse med den berørte medlemsstats behov, uden at den anden part unødigt forsinkes i at udøve sine rettigheder i henhold til dette direktiv, eller at udøvelsen af disse rettigheder unødigt hindres.

- (73) Grænseoverskridende sundhedsydelser, herunder i henhold til direktiv 2011/24/EU, er en yderligere vej for patienter til at få adgang til en behandling, som de måske ellers ikke ville have adgang til, navnlig i tilfælde, hvor et lægemiddel ikke kan gives til patienter i deres hjemland.
- (74) Muligheden for at anvende tvangslicenser i tilfælde af nationale katastrofesituationer eller andre situationer af yderst hastende karakter er udtrykkeligt fastsat i aftalen om handelsrelaterede intellektuelle ejendomsrettigheder ("TRIPS-aftalen")¹⁹. Når en relevant myndighed i Unionen har udstedt en tvangslicens i medfør af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2025/2645²⁰ eller i henhold til nationale rammer for tvangslicenser, kan den regulatoriske databeskyttelse eller den regulatoriske markedsbeskyttelse, hvis den stadig gælder, forhindre effektiv anvendelse af tvangslicensen, da den står i vejen for godkendelse af generiske lægemidler og dermed adgang til de lægemidler, der er nødvendige for at tackle en krise. Af samme grund bør den regulatoriske databeskyttelse og den regulatoriske markedsbeskyttelse suspenderes, når der er udstedt en tvangslicens. En sådan suspension af den regulatoriske databeskyttelse og den regulatoriske markedsbeskyttelse bør kun kunne foretages for den udstedte tvangslicens og den part, der er omfattet heraf. Suspensionen bør være i overensstemmelse med formålet, det territoriale anvendelsesområde, varigheden og genstanden for den udstedte tvangslicens.

¹⁹ EFT L 336 af 23.12.1994, s. 214.

²⁰ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2025/2645 af 16. december 2025 om meddelelse af tvangslicens med henblik på krisestyring og om ændring af forordning (EF) nr. 816/2006 (EUT L, 2025/2645, 30.12.2025, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2025/2645/oj>).

- (75) Suspension af den regulatoriske databeskyttelse og af den regulatoriske markedsbeskyttelse bør kun kunne foretages for det tidsrum, hvor tvangslicensen gælder i de medlemsstater, hvor tvangslicensen er blevet udstedt. En "suspension" af den regulatoriske databeskyttelse og den regulatoriske markedsbeskyttelse betyder, at den regulatoriske databeskyttelse og den regulatoriske markedsbeskyttelse er uden virkning for den, der er omfattet af tvangslicensen, så længe den pågældende tvangslicens gælder. Når tvangslicensen udløber, bør den regulatoriske databeskyttelse og den regulatoriske markedsbeskyttelse træde i kraft på ny. Tvangslicensperioden bør dog ikke genvindes, og suspensionen bør derfor ikke føre til forlængelse af den regulatoriske beskyttelses oprindelige varighed.

- (76) I dag kan ansøgere om markedsføringstilladelse for generiske, biosimilære, hybride og biohybride lægemidler foretage undersøgelser, forsøg og aktiviteter for at opfylde de efterfølgende praktiske krav, der er nødvendige for at få godkendt disse lægemidler i henhold til gældende regler, så længe referencelægemidlet er omfattet af beskyttelse ved patentet eller det supplerende beskyttelsescertifikat, uden at dette betragtes som en krænkelse af patentet eller det supplerende beskyttelsescertifikat. Anvendelsen af denne begrænsede undtagelse er imidlertid fragmenteret på tværs af Unionen, og det anses for nødvendigt med henblik på at lette markedsadgangen for generiske, biosimilære, hybride og biohybride lægemidler at præcisere denne undtagelses anvendelsesområde for at sikre en harmoniseret anvendelse heraf i alle medlemsstater, både hvad angår dem, der nyder godt af undtagelsen, og hvad angår de omfattede aktiviteter. Undtagelsen skal begrænses til foretagelse af de undersøgelser, forsøg og andre aktiviteter, der er nødvendige for at opnå en markedsføringstilladelse, foretage medicinsk teknologivurderinger og opnå prissætnings- og refusionsgodkendelser samt indgive en ansøgning i forbindelse med udbud, for så vidt indgivelse af en ansøgning i forbindelse med udbud ikke indebærer salg eller udbud til salg af det pågældende lægemiddel i beskyttelsesperioden, selv om disse aktiviteter kan kræve et betydeligt omfang af forsøgsproduktion med det formål at godtgøre, at fremstillingsprocessen er pålidelig. I perioden med beskyttelse af referencelægemidlet ved patent eller det supplerende beskyttelsescertifikat vil de endelige lægemidler, der er opnået med henblik på den forskriftsmæssige godkendelsesprocedure, ikke kunne udnyttes kommercielt.

- (77) Undtagelsen vil bl.a. gøre det muligt at foretage undersøgelser til støtte for prissætnings- og refusionsgodkendelser samt fremstilling eller køb af patentbeskyttede virksomme stoffer med henblik på ansøgning om markedsføringstilladelser i perioden med beskyttelse af referencelægemidlet ved patent eller det supplerende beskyttelsescertifikat, hvilket vil bidrage til, at generiske og biosimilære lægemidler kommer ud på markedet den første dag efter udløbet af patentets eller det supplerende beskyttelsescertifikats beskyttelsesperiode, og til rettidig adgang til disse lægemidler.
- (78) De kompetente myndigheder bør kun afslå at validere en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvori der henvises til data for et referencelægemiddel, på grundlag af grunde fastsat i dette direktiv. Det samme gælder enhver beslutning om udstedelse, ændring, suspension, begrænsning eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse. De kompetente myndigheder kan ikke basere deres beslutninger på andre grunde. Sådanne beslutninger bør navnlig ikke baseres på referencelægemidlets status med hensyn til patent eller supplerende beskyttelsescertifikat. Af disse regler følger det også, at beskyttelse af intellektuelle ejendomsrettigheder ikke er en gyldig grund til at nægte, tilbagekalde eller suspendere beslutninger vedrørende relevante prissætnings- og refusionsgodkendelser, procedurer for medicinsk teknologivurdering eller, hvor det er relevant, ansøgninger i forbindelse med udbud. Det står medlemsstaterne frit for at indføre regler for at sikre, at de er rede til at levere et lægemiddel på deres marked i perioden efter udløbet af patentets eller det supplerende beskyttelsescertifikats beskyttelsesperiode.

- (79) One Health-tilgangen er nødvendig for at bekæmpe antimikrobiel resistens, en af de betydeligste nuværende sundhedstrusler. Der er behov for et højt niveau af samarbejde på tværs af sektorer og på globalt plan. Dette direktiv indfører en koordineret indsats for at sikre forebyggelse og minimering af miljørisici i hele forsyningskæden samt anvendelse og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler, for at øge bevidstheden blandt patienter, forbrugere og sundhedspersoner og for at fremme forsigtig og ansvarlig anvendelse af antimikrobielle lægemidler.
- (80) Med henblik på at imødegå udfordringen med antimikrobiel resistens bør antimikrobielle lægemidler emballeres i mængder, som er passende for den behandlingscyklus, der er relevant for det pågældende lægemiddel, hvis emballagen med antimikrobielle lægemidler er beregnet til direkte udlevering til en patient, ligesom nationale regler om receptpligtige antimikrobielle lægemidler bør sikre, at disse udleveres på en måde, der er i overensstemmelse med de mængder, der er angivet i recepten.
- (81) Passende information af sundhedspersoner og patienter om hensigtsmæssig anvendelse, opbevaring og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler er det fælles ansvar for indehaverne af markedsføringstilladelser og medlemsstaterne. Medlemsstaterne bør sikre, at der er indført en hensigtsmæssig ordning for indsamling og håndtering af alle ubrugte eller udløbne lægemidler.

- (82) Farmaceuter og andre sundhedspersoner bør spille en rolle i antimikrobiel forvaltning, herunder rådgive om forsigtig anvendelse af antibiotika og andre antimikrobielle lægemidler samt om korrekt bortskaffelse heraf.
- (83) Selv om dette direktiv på grund af den stigende antimikrobielle resistens i Unionen begrænser anvendelsen af antimikrobielle lægemidler, ved at der fastlægges kategorier af receptpligtige antimikrobielle lægemidler, bør medlemsstaternes kompetente myndigheder overveje yderligere foranstaltninger såsom udvidelse af receptpligten for antimikrobielle lægemidler, initiativer til forsigtig anvendelse af antimikrobielle lægemidler på hospitaler under hensyntagen til, at kombineret anvendelse af flere antimikrobielle virksomme stoffer kan udgøre en særlig risiko, tilstrækkelig uddannelse af sundhedspersoner i forvaltning vedrørende anvendelse af antimikrobielle lægemidler og obligatorisk anvendelse af diagnostiske test inden ordinering. Medlemsstaternes kompetente myndigheder bør overveje sådanne yderligere foranstaltninger i overensstemmelse med niveauet af antimikrobiel resistens på deres område og patienternes behov. Med hensyn til antimikrobielle lægemidler til topisk brug bør medlemsstaterne have mulighed for at fravige den obligatoriske status "receptpligtig", herunder under hensyntagen til den maksimale enkeltdosis, den maksimale dagsdosis, styrken, lægemiddelformen og visse typer emballage.

- (84) Forureningen af vand og jordbund med lægemiddelrester er et voksende miljøproblem, og der er videnskabelig evidens for, at forekomsten af disse stoffer i miljøet som følge af fremstillingen, brugen og bortskaffelsen af dem udgør en risiko for miljøet og folkesundheden. Evalueringen af lovgivningen viste, at det er nødvendigt at styrke de eksisterende foranstaltninger til at mindske lægemidlers livscyklus' påvirkning af miljøet og folkesundheden. En række foranstaltninger i dette direktiv supplerer den vigtigste miljølovgivning, navnlig Rådets direktiv 91/271/EØF²¹ samt Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/60/EF²², 2006/118/EF²³, 2008/98/EF²⁴, 2008/105/EF²⁵, 2010/75/EU²⁶ og (EU) 2020/2184²⁷.

-
- ²¹ Rådets direktiv 91/271/EØF af 21. maj 1991 om rensning af byspildevand (EFT L 135 af 30.5.1991, s. 40, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj>).
- ²² Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/60/EF af 23. oktober 2000 om fastlæggelse af en ramme for Fællesskabets vandpolitiske foranstaltninger (EFT L 327 af 22.12.2000, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj>).
- ²³ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/118/EF af 12. december 2006 om beskyttelse af grundvandet mod forurening og forringelse (EUT L 372 af 27.12.2006, s. 19, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj>).
- ²⁴ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2008/98/EF af 19. november 2008 om affald og om ophævelse af visse direktiver (EUT L 312 af 22.11.2008, s. 3, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj>).
- ²⁵ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2008/105/EF af 16. december 2008 om miljøkvalitetskrav inden for vandpolitikken, om ændring og senere ophævelse af Rådets direktiv 82/176/EØF, 83/513/EØF, 84/156/EØF, 84/491/EØF og 86/280/EØF og om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/60/EF (EUT L 348 af 24.12.2008, s. 84, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj>).
- ²⁶ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/75/EU af 24. november 2010 om industrielle emissioner og emissioner fra husdyropdræt (integreret forebyggelse og bekæmpelse af forurening) (EUT L 334 af 17.12.2010, s. 17, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj>).
- ²⁷ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2020/2184 af 16. december 2020 om kvaliteten af drikkevand (EUT L 435 af 23.12.2020, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>).

- (85) Ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler i Unionen bør omfatte en MRV og risikobegrænsende foranstaltninger. Når ansøgere om markedsføringstilladelse for generiske lægemidler og biosimilære lægemidler udarbejder deres MRV'er, bør de dog kunne henvise til MRV-undersøgelser, der er foretaget for referencelægemidlet, eller til MRV-undersøgelser, der er foretaget for ethvert andet lægemiddel, som indeholder de samme virksomme stoffer. Det samme gælder for hybride lægemidler og biohybride lægemidler samt for fast dosis-kombinationslægemidler. Hvis ansøgere ikke fremlægger en fuldstændig eller tilstrækkeligt underbygget MRV, eller hvis vedkommende ikke foreslår risikobegrænsende foranstaltninger med henblik på i tilstrækkelig grad at imødegå de risici, der er identificeret i MRV'en, bør der gives afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse. MRV'en bør ajourføres, i takt med at nye data eller ny viden om relevante risici bliver tilgængelige.

- (86) Ansøgere om markedsføringstilladelse bør tage hensyn til risikovurderingsprocedurer i henhold til andre EU-retlige rammer, som vil kunne gælde for kemikalier, afhængigt af, hvordan de anvendes. Ud over dette direktiv er der fire andre retlige hovedrammer: i) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006²⁸ (industrikemikalier (REACH)), ii) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012²⁹ (biocider), iii) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009³⁰ (pesticider) og iv) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6³¹ (veterinærlægemidler). Kommissionen foreslår i sin meddelelse om den grønne pagt af 11. december 2019 en "ét stof, én vurdering"-tilgang for kemikalier med det formål at gøre registreringssystemet mere effektivt, reducere omkostningerne og begrænse omfanget af unødvendige dyreforsøg.

²⁸ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 af 18. december 2006 om registrering, vurdering og godkendelse af samt begrænsninger for kemikalier (REACH), om oprettelse af et europæisk kemikalieagentur og om ændring af direktiv 1999/45/EF og ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 793/93 og Kommissionens forordning (EF) nr. 1488/94 samt Rådets direktiv 76/769/EØF og Kommissionens direktiv 91/155/EØF, 93/67/EØF, 93/105/EF og 2000/21/EF (EUT L 396 af 30.12.2006, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj>).

²⁹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 af 22. maj 2012 om tilgængeliggørelse på markedet og anvendelse af biocidholdige produkter (EUT L 167 af 27.6.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>).

³⁰ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009 af 21. oktober 2009 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler og om ophævelse af Rådets direktiv 79/117/EØF og 91/414/EØF (EUT L 309 af 24.11.2009, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>).

³¹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF (EUT L 4 af 7.1.2019, s. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>).

- (87) Emissioner og udledninger af antimikrobielle lægemidler til miljøet fra fremstillingssteder kan føre til udvikling af antimikrobiel resistens, hvilket er et globalt problem, uanset hvor emissionerne og udledningerne finder sted. Anvendelsesområdet for MRV'en bør derfor udvides til også at omfatte risikoen for selektion af antimikrobiel resistens i hele livscyklussen for antimikrobielle lægemidler, herunder fremstillingsfasen. For at præcisere de tekniske detaljer i forbindelse med foretagelsen af MRV'en bør agenturet udstede retningslinjer for, hvordan anden antimikrobiel resistens end antibiotikaresistens måles.
- (88) Dette direktiv bør også indeholde bestemmelser om en risikobaseret tilgang for så vidt angår MRV-forpligtelserne for indehavere af en markedsføringstilladelse fra før oktober 2005 samt oprettelse af et MRV-monografisystem for virksomme stoffer. Dette MRV-monografisystem bør være tilgængeligt til brug for ansøgere, som foretager en MRV for en ny ansøgning om markedsføringstilladelse.

- (89) Der bør for lægemidler, som er godkendt inden oktober 2005 uden at have været underlagt en MRV, indføres særlige bestemmelser om etablering af et risikobaseret prioriteringsprogram til brug for indehavere af en markedsføringstilladelse ved fremlæggelse eller ajourføring af MRV'er. For generiske, biosimilære, hybride og biohybride lægemidler samt fast dosis-kombinationslægemidler, for hvilke referencelægemidlet blev godkendt før den 30. oktober 2005 og er omfattet af dette program, kan MRV'en fremlægges, efter at agenturet har gjort resultatet af MRV'en for det relevante referencelægemiddel offentligt tilgængeligt, medmindre de pågældende indehavere af en markedsføringstilladelse har deltaget i et fælles MRV-forsøg, der er foretaget for det relevante virksomme stof. Det samme bør gælde for nye ansøgninger om markedsføringstilladelse for sådanne generiske, biosimilære, hybride og biohybride lægemidler og fast dosis-kombinationslægemidler, for hvilke referencelægemidlet blev godkendt før den 30. oktober 2005 og er omfattet af dette program.

- (90) Nordirland har historisk set været afhængigt af levering af lægemidler fra eller gennem andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland. Efter Det Forenede Kongerige Storbritannien og Nordirlands udtræden af Den Europæiske Union og Det Europæiske Atomenergifællesskab er der, for at undgå mangel på lægemidler, og i sidste ende for at sikre et højt sundhedsbeskyttelsesniveau, indført særlige bestemmelser. Dette direktiv erstatter direktiv 2001/83/EF, der er opført i bilag 2, punkt 20, til protokollen om Irland/Nordirland ("Windsorrammen"), og vil derfor finde anvendelse på og i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland i overensstemmelse med Windsorrammens artikel 5, stk. 4, sammenholdt med dennes artikel 13, stk. 3. For at sikre, at de særlige bestemmelser, der allerede er indført, fortsat fungerer effektivt, bør det derfor fastsættes, at visse af dette direktivs bestemmelser ikke bør finde anvendelse på og i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland. Beføjelsen til at vedtage retsakter bør delegeres til Kommissionen i overensstemmelse med artikel 290 i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde for at ændre eller supplere visse regler, hvis anvendelse skal suspenderes, hvis Kommissionen finder, at det niveau af beskyttelse af folkesundheden, som Det Forenede Kongerige sikrer, ikke længere i det væsentlige svarer til det niveau, der er sikret i Unionen, eller hvis tilstrækkelige oplysninger ikke længere er tilgængelige for Kommissionen til at kunne vurdere, om Det Forenede Kongerige sikrer et i det væsentlige tilsvarende niveau af beskyttelse af folkesundheden, og at den situation ikke er blevet afhjulpet inden for den fastsatte frist. Det er navnlig vigtigt, at Kommissionen gennemfører relevante høringer under sit forberedende arbejde, herunder på ekspertniveau, og at disse høringer gennemføres i overensstemmelse med principperne i den interinstitutionelle aftale af 13. april 2016 om bedre lovgivning³². For at sikre lige deltagelse i forberedelsen af delegerede retsakter modtager Europa-Parlamentet og Rådet navnlig alle dokumenter på samme tid som medlemsstaternes eksperter, og deres eksperter har systematisk adgang til møder i Kommissionens ekspertgrupper, der beskæftiger sig med forberedelse af delegerede retsakter.

³² EUT L 123 af 12.5.2016, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/agree_interinstit/2016/512/oj.

- (91) For at sikre, at alle børn i Unionen har adgang til de lægemidler, der specifikt er godkendt til pædiatrisk brug, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen, når en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan har ført til godkendelse af en pædiatrisk indikation for et lægemiddel, der allerede er markedsført til andre terapeutiske indikationer, være forpligtet til at markedsføre lægemidlet på de samme markeder senest to år efter den dato, hvorpå lægemidlet er godkendt til denne pædiatriske indikation.
- (92) Af hensyn til folkesundheden er det nødvendigt at sikre, at der fortsat er adgang til sikre og effektive lægemidler, der er godkendt til pædiatriske indikationer. I situationer, hvor indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at trække et sådant lægemiddel tilbage fra markedet, bør der derfor være ordninger, der sikrer, at den pædiatriske population fortsat har adgang til det pågældende lægemiddel. For at muliggøre dette bør medlemsstatens kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, i god tid underrettes om sådanne hensigter og gøre sådanne hensigter offentligt tilgængelige.
- (93) For at undgå unødvendige administrative og økonomiske byrder for både indehavere af en markedsføringstilladelse og medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, bør der indføres visse strømliningsforanstaltninger i overensstemmelse med "digitalt som standard"-princippet. Der bør indføres elektroniske ansøgninger om markedsføringstilladelser og om ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser.

- (94) Som hovedregel bør der ikke udarbejdes eller fremlægges risikostyringsplaner for generiske lægemidler og biosimilære lægemidler, idet der vil foreligge en sådan plan for referencelægemidlet; i visse særlige tilfælde bør der dog skulle fremlægges en risikostyringsplan. Risikostyringsplanerne for hybride lægemidler og biohybride lægemidler bør desuden begrænses til forskellene mellem disse lægemidler og referencelægemidlet som anført i ansøgningen om markedsføringstilladelse, forudsat at der ikke findes yderligere risikominimeringsforanstaltninger for referencelægemidlet, og at markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet ikke er blevet trukket tilbage forud for indgivelsen af ansøgningen.
- (95) Som hovedregel bør markedsføringstilladelser udstedes for en ubegrænset periode. Hvis en national markedsføringstilladelse undtagelsesvis udstedes for en begrænset periode, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen kunne indgive en ansøgning om fornyelse af denne tilladelse. Beslutninger om fornyelser bør kun baseres på en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet.
- (96) I tilfælde af en risiko for folkesundheden bør indehaveren af markedsføringstilladelsen eller medlemsstaternes kompetente myndigheder eller Kommissionen på eget initiativ kunne pålægge hasterestriktioner vedrørende sikkerhed eller virkning. I sådanne tilfælde bør enhver overlapning af vurderinger i forbindelse med indledning af proceduren for henvisning af sager i Unionens interesse undgås.

- (97) På grund af ønsket om at imødekomme patienternes behov ses et stadigt større antal innovative lægemidler, der afledes af eller kombineres med andre lægemidler, som måske fremstilles eller afprøves og reguleres i henhold til mere end én EU-retlig ramme. Tilsvarende overvåges de samme fremstillingssteder i stigende grad af myndigheder oprettet i henhold til forskellige EU-retlige rammer. For at garantere en sikker og effektiv produktion af og tilsyn med disse produkter samt hensigtsmæssig udlevering til patienterne er det vigtigt at sikre sammenhæng mellem disse rammer. Sammenhængen og den korrekte tilpasning kan kun sikres gennem et passende samarbejde om udvikling af den praksis og de principper, der anvendes inden for de forskellige EU-retlige rammer. Der bør derfor indarbejdes regler om passende samarbejde i flere af dette direktivs bestemmelser såsom bestemmelserne om klassificeringsrådgivning, tilsyn eller udarbejdelse af retningslinjer.
- (98) For produkter, der kombinerer et lægemiddel og medicinsk udstyr, herunder medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, bør det nærmere præciseres, hvordan to lovgivningsmæssige rammer, nemlig Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745³³ eller (EU) 2017/746³⁴, alt efter hvad der er relevant, finder anvendelse, og der bør sikres et passende samspil mellem dette direktiv og de to øvrige gældende lovgivningsmæssige rammer. Det samme bør gælde for kombinationer af lægemidler med andre produkter end medicinsk udstyr.

³³ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr, om ændring af direktiv 2001/83/EF, forordning (EF) nr. 178/2002 og forordning (EF) nr. 1223/2009 og om ophævelse af Rådets direktiv 90/385/EØF og 93/42/EØF (EUT L 117 af 5.5.2017, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>).

³⁴ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/746 af 5. april 2017 om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik og om ophævelse af direktiv 98/79/EF og Kommissionens afgørelse 2010/227/EU (EUT L 117 af 5.5.2017, s. 176, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>).

- (99) For at sikre, at de kompetente myndigheder har alle de oplysninger, de har behov for til deres vurdering af integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr, eller af kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr, bør ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der dokumenterer, at anvendelsen af den integrerede kombination af lægemidlet og det medicinske udstyr, eller af kombinationen af lægemidlet og det andet produkt er sikker og effektiv. Den kompetente myndighed bør vurdere forholdet mellem fordele og risici ved den integrerede kombination af lægemidlet og det medicinske udstyr, eller kombinationen af lægemidlet med det andet produkt end medicinsk udstyr under hensyntagen til hensigtsmæssigheden af anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr eller med det andet produkt.
- (100) For at sikre, at medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, har alle de oplysninger, de har behov for til deres vurdering af lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, dvs. lægemidler, der markedsføres i en pakning med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik eller skal anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, hvilket er angivet i produktresuméet, skal ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der dokumenterer, at anvendelsen af lægemidlet, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, er sikker og effektiv. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, bør vurdere forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, også under hensyntagen til anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik.

- (101) Det præcises også i dette direktiv, at medicinsk udstyr, der indgår i en integreret kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr eller medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, bør opfylde de generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745. Et lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, skal opfylde alle kravene i forordning (EU) 2017/745 eller (EU) 2017/746, alt efter hvad der er relevant. Hvis virkningen af et lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, ikke supplerer virkningen af det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, bør lægemidlet opfylde kravene i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/....⁺ under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, uden at dette berører de specifikke krav i forordning (EU) 2017/745 eller (EU) 2017/746, alt efter hvad der er relevant.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (102) For integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr, lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, og kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr bør medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, også kunne anmode ansøgeren om markedsføringstilladelse om at fremsende yderligere oplysninger, der er behov for, og ansøgeren om markedsføringstilladelse bør være forpligtet til at fremlægge de oplysninger, der anmodes om. For lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, som ikke supplerer virkningen af det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, bør ansøgeren om markedsføringstilladelse efter anmodning fra medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, ligeledes fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med lægemidlet, der måtte være relevante for overvågningen af lægemidlet efter tilladelse til markedsføring, uden at dette berører de specifikke krav i forordning (EU) 2026/...⁺.
- (103) For integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr og for kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr bør indehaveren af markedsføringstilladelsen også have det overordnede ansvar for hele produktet for så vidt angår lægemidlets overensstemmelse med kravene i dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺, ligesom indehaveren bør sikre koordinering af informationsstrømmen sektorerne imellem under hele vurderingsproceduren og i hele lægemidlets livscyklus.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (104) Med henblik på at sikre lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning på alle fremstillings- og distributionstrin bør indehaveren af markedsføringstilladelsen om nødvendigt være ansvarlig for sporing af et virksomt stof, et hjælpestof eller ethvert andet stof, der er anvendt ved fremstillingen af et lægemiddel, og som er bestemt til at indgå i lægemidlet eller forventes at ville være til stede i lægemidlet, såsom urenheder, nedbrydningsprodukter eller forurenende stoffer.
- (105) Af hensyn til folkesundheden bør indehavere af en markedsføringstilladelse kunne sikre sporbarheden for ethvert stof, der er anvendt i, er bestemt til eller forventes at være til stede i et lægemiddel, på alle fremstillings- og distributionstrin, og de bør kunne identificere enhver fysisk eller juridisk person, hvorfra de har fået leveret de pågældende stoffer. Der bør af samme grund indføres procedurer og systemer for tilvejebringelse af disse oplysninger, hvor det er nødvendigt, for at sikre lægemidlers kvalitet, sikkerhed eller virkning.
- (106) Det er almindelig kendt, at udviklingen af lægemidler er et område, hvor hverken videnskaben eller teknologien står stille. Der er kommet nye kategorier af lægemidler til i de seneste årtier såsom biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler, lægemidler til avanceret terapi og - i fremtiden - fagterapi-behandlingsmetoder. Disse produktkategorier nødvendiggør i nogle tilfælde tilpassede regler, så der fuldt ud tages hensyn til deres særlige karakteristika. En fremadrettet retlig ramme bør derfor omfatte bestemmelser, der muliggør sådanne tilpassede rammer på grundlag af strenge kriterier og inden for rammerne af kommissionsbeføjelser baseret på videnskabelige input fra agenturet.

- (107) De tilpasninger, der kræves for visse lægemidler eller kategorier af lægemidler, kan indebære specifikke krav og målrettede tekniske tilpasninger af kravene i forhold til dem, der gælder for standardlægemidler. Der vil navnlig kunne være tale om ændrede krav til sagsmaterialet for sådanne lægemidler, den måde, hvorpå ansøgerne påviser deres kvalitet, sikkerhed og virkning, eller skræddersyede produktionskontrolkrav og krav til god fremstillingspraksis samt supplerende kontrolmetoder forud for og under administration og anvendelse af lægemidlerne. Disse tilpasninger bør dog ikke gå videre, end hvad der er nødvendigt for at nå målet om tilpasning til de specifikke karakteristika eller metoder, der kendetegner det pågældende lægemiddel eller den pågældende kategori af lægemidler.
- (108) Med det formål at øge beredskabet og indsatskapaciteten over for sundhedstrusler, navnlig udvikling af antimikrobiel resistens, kan tilpassede rammer være nyttige med hensyn til at lette hurtig ændring af sammensætningen af antimikrobielle lægemidler med henblik på at bevare deres virkning. Brug af allerede etablerede platforme vil gøre det muligt effektivt og rettidigt at tilpasse de pågældende lægemidler til den kliniske kontekst.

- (109) Med henblik på at optimere ressourceanvendelsen for både ansøgere om markedsføringstilladelse og kompetente myndigheder og for at undgå overlapning af vurderinger af kemiske virksomme stoffer i lægemidler bør ansøgere om markedsføringstilladelse kunne basere sig på et certifikat for masterfilen for det virksomme stof eller et certifikat for overensstemmelse med monografien fra den europæiske farmakopé i stedet for at fremlægge de relevante data som krævet i overensstemmelse med bilag II. Agenturet bør kunne udstede et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, hvor de relevante data om det pågældende virksomme stof ikke allerede er omfattet af en monografi fra den europæiske farmakopé eller af et andet certifikat for masterfilen for det virksomme stof. Hvis et certifikat for overensstemmelse med en monografi fra den europæiske farmakopé eller et certifikat for masterfilen for det virksomme stof anvendes som en del af ansøgningen om markedsføringstilladelse, bør der kunne fremlægges yderligere kvalitetsdata, der ikke er omfattet af disse processer, som en del af sagsmaterialet til markedsføringstilladelsen for at dokumentere det virksomme stofs egnethed i forbindelse med dets påtænkte anvendelse i lægemidlet. Kommissionen bør tillægges beføjelser til at fastlægge proceduren for én enkelt vurdering af en masterfil for det virksomme stof. For yderligere at optimere ressourceanvendelsen bør Kommissionen tillægges beføjelser til at tillade anvendelsen af en certificeringsordning også til supplerende kvalitetsmasterfiler, dvs. til virksomme stoffer, der ikke er kemiske virksomme stoffer, eller for andre stoffer, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, som det er krævet i overensstemmelse med bilag II, f.eks. når der er tale om nye hjælpestoffer, adjuvanter, radioaktive prækursorer og mellemprodukter til virksomme stoffer, og mellemproduktet er et kemisk virksomt stof eller anvendes i kombination med et biologisk stof.

- (110) Begrebet platformsteknologimasterfiler gør det muligt at basere sig på data, der omfatter kvalitetsaspekter og ikkekliniske og kliniske oplysninger, som er blevet forhåndsevalueret i ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel. Platformsteknologier omfatter, men er ikke begrænset til, virale og bakterielle vektorsystemer, rekombinante proteinbaserede metoder, nukleinsyresekvenser, virale og bakterielle vektorer og tilgange med syntetisk biologi såsom oligonukleotider og mRNA. Platformsteknologimasterfilen, der dokumenterer platformsteknologien, bør certificeres af agenturet for at tillade fremtidige anvendelser. I forbindelse med ansøgning om markedsføringstilladelse skal produkter, der udvikles og fremstilles ved hjælp af platformsteknologimasterfiler, fokusere på tilpasning af platformen for at tage højde for det pågældende lægemiddels særlige egenskaber. Denne metode forhindrer overlapning af vurderinger og minimerer gentagelse af forsøg og strømliner dermed udviklingen og de regulatoriske evalueringsprocesser for lægemidler. Et grundlæggende krav for effektiv anvendelse af platformsteknologi er tilstedeværelsen af et fælles datasæt, der fortsat finder anvendelse på tværs af lægemidler, der anvender samme teknologi. For at retfærdiggøre anvendelsen af en platformsteknologimasterfil er ansøgerne forpligtet til at påvise anvendeligheden af det fælles datasæt, underbygge udviklings- og fremstillingsplatformen og fremlægge videnskabelig motivering, der understreger platformsdatabasens relevans for det pågældende lægemiddel. Selv om ejeren af en platformsteknologimasterfil og indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke nødvendigvis er den samme –nogle platformsteknologier kan f.eks. udspringe af akademisk forskning og udvikling – bør den indehaver af en markedsføringstilladelse, der baserer sig på en platformsteknologimasterfil, bevare det fulde ansvar for sin markedsføringstilladelse, herunder de dele, der er omfattet af masterfilen.

- (111) Af hensyn til folkesundheden og den retlige sammenhæng samt for at mindske den administrative byrde og styrke forudsigeligheden for de økonomiske aktører bør ændringer af alle typer markedsføringstilladelser være omfattet af harmoniserede regler.
- (112) Betingelserne i en markedsføringstilladelse for et lægemiddel bør kunne ændres, efter at tilladelsen er udstedt. Mens de centrale elementer i en ændring fastsættes i dette direktiv, bør Kommissionen tillægges beføjelser til at supplere disse elementer med fastlæggelse af yderligere nødvendige elementer, tilpasse systemet til videnskabelige og teknologiske fremskridt, herunder digitalisering, og sikre, at hverken indehavere af en markedsføringstilladelse eller medlemsstaternes kompetente myndigheder pålægges unødvendige administrative byrder.
- (113) Medlemsstaternes kompetente myndigheder bør have beføjelse til at vurdere yderligere dokumentation, der kan påvirke forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler, ud over den dokumentation, som fremlægges af indehaverne af markedsføringstilladelser. Hvis det er berettiget, bør medlemsstaternes kompetente myndigheder kunne anbefale, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ændrer betingelserne i sin markedsføringstilladelse.

- (114) Videnskabelige og teknologiske fremskridt inden for dataanalyse og datainfrastruktur er af stor værdi for udviklingen af, markedsføringstilladelsen for og tilsynet med lægemidler. Den digitale omstilling har påvirket regulatorisk beslutningstagning, gjort den mere datadrevet og mangedoblet reguleringsmyndighedernes muligheder for at få adgang til dokumentation i hele et lægemiddels livscyklus. Med dette direktiv anerkendes medlemsstaternes kompetente myndigheders mulighed for at tilgå og analysere andre data end dem, der er fremlagt af ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen. På dette grundlag bør medlemsstaternes kompetente myndigheder tage initiativ til at anbefale, at produktresuméet ajourføres, hvis nye data om virkning eller sikkerhed har indvirkning på forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel.

- (115) Adgang til individuelle patientdata fra kliniske undersøgelser i et struktureret format, der giver mulighed for statistiske analyser, kan hjælpe reguleringsmyndighederne med at forstå den fremlagte dokumentation og bidrage til grundlaget for regulatorisk beslutningstagning vedrørende forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel. Indførelse af en sådan mulighed i lovgivningen er vigtig for yderligere at lette datadrevne vurderinger af forholdet mellem fordele og risici i alle faser af et lægemiddels livscyklus. Dette direktiv giver derfor medlemsstaternes kompetente myndigheder beføjelser til, i det omfang det er nødvendigt, at anmode om sådanne data som led i deres vurdering af oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse og ansøgninger efter tilladelse til markedsføring. På grund af den følsomme karakter af sundhedsdata bør de kompetente myndigheder beskytte deres behandlingsaktiviteter og sikre, at de overholder databeskyttelsesprincipperne om lovlighed, rimelighed, gennemsigtighed, formålsbegrænsning, dataminimering, rigtighed, opbevaringsbegrænsning, integritet og fortrolighed. For så vidt behandling af personoplysninger er nødvendig for anvendelsen af dette direktiv, bør en sådan behandling ske i overensstemmelse med EU-retten om beskyttelse af personoplysninger. Enhver behandling af personoplysninger i henhold til dette direktiv bør ske i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/679³⁵ og (EU) 2018/1725³⁶.

³⁵ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/679 af 27. april 2016 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger og om ophævelse af direktiv 95/46/EF (den generelle forordning om databeskyttelse) (EUT L 119 af 4.5.2016, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>).

³⁶ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2018/1725 af 23. oktober 2018 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger i Unionens institutioner, organer, kontorer og agenturer og om fri udveksling af sådanne oplysninger og om ophævelse af forordning (EF) nr. 45/2001 og afgørelse nr. 1247/2002/EF (EUT L 295 af 21.11.2018, s. 39, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj>).

- (116) Af hensyn til beskyttelse af folkesundheden er det nødvendigt med regler for lægemiddelovervågning for at kunne forebygge, påvise og vurdere bivirkninger ved lægemidler, der markedsføres i Unionen, idet lægemidlers fuldstændige sikkerhedsprofil først kendes, efter at de er blevet markedsført.
- (117) For at kunne garantere, at anvendelsen af lægemidler på markedet forbliver sikker, er det nødvendigt at sikre, at lægemiddelovervågningssystemerne i Unionen løbende tilpasses for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.
- (118) Det er nødvendigt at tage hensyn til ændringer, der er et resultat af international harmonisering af definitioner, terminologi og teknologisk udvikling inden for lægemiddelovervågning.

- (119) Den stadig mere udbredte anvendelse af elektroniske netværk til fremsendelse af oplysninger om bivirkninger ved lægemidler, der markedsføres i Unionen, har til formål at give de kompetente myndigheder mulighed for at få oplysningerne på samme tid. For at forenkle indberetning af formodede bivirkninger bør indehavere af en markedsføringstilladelse og medlemsstaterne kun indberette disse bivirkninger til Unionens lægemiddelovervågningsdatabase og databehandlingsnetværk, der er omhandlet i forordning (EU) 2026/...⁺ ("Eudravigilance-databasen"). Eudravigilance-databasen indrettes således, at rapporter om formodede bivirkninger fra indehavere af en markedsføringstilladelse omgående videresendes til de medlemsstater, på hvis område den formodede bivirkning er konstateret. Agenturet bør i samråd med Kommissionen, medlemsstaterne og indehavere af en markedsføringstilladelse kunne udarbejde og offentliggøre en detaljeret vejledning om overvågning af relevante databaser over bivirkninger, der drives uden for Unionen, og indlæsning af relevante oplysninger fra disse databaser i Eudravigilance-databasen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (120) Medlemsstaterne og indehavere af en markedsføringstilladelse bør oprette et system til overvågning af lægemidler med henblik på indsamling af oplysninger, der er nyttige for lægemiddelovervågningen, herunder oplysninger om formodede bivirkninger som følge af lægemidlets anvendelse i henhold til markedsføringstilladelsen samt enhver anvendelse uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen, herunder patienters og sundhedspersoners off label-anvendelse, overdosis, forkert brug, misbrug og medicineringsfejl. Fejl i ordinering, udlevering, opbevaring, tilberedning og administration af et lægemiddel er almindelige typer medicineringsfejl. Formodede bivirkninger bør registreres og indberettes af medlemsstaterne og indehavere af en markedsføringstilladelse til Eudravigilance-databasen med henblik på overvågning af lægemidlers sikkerhed. Indberetningerne bør indgå i den løbende evaluering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlerne. Sammenfatninger af data, der er relevante for forholdet mellem fordele og risici, bør medtages i de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger. Indhavere af en markedsføringstilladelse bør også registrere og indberette oplysninger om bivirkninger, der konstateres i forbindelse med undersøgelser efter tilladelse til markedsføring, herunder undersøgelser efter tilladelse til markedsføring i specifikke populationer såsom børn, med henblik på evaluering af forholdet mellem fordele og risici.
- (121) Det er i Unionens interesse at sikre, at der er sammenhæng mellem lægemiddelovervågningssystemerne for centralt godkendte lægemidler og overvågningssystemerne for lægemidler, der godkendes ved andre procedurer.
- (122) Indhavere af en markedsføringstilladelse bør være aktivt ansvarlige for den løbende lægemiddelovervågning af de lægemidler, de markedsfører, herunder i en passende periode efter markedsføringstilladelsen er trukket tilbage eller tilbagekaldt.

- (123) Anvendelsen af farvestoffer i human- og veterinærmedicinske lægemidler er i dag reguleret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF³⁷ og er begrænset til stoffer, der er godkendt i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008³⁸, for hvilke der er fastsat specifikationer i Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012³⁹. Anvendelsen af andre hjælpestoffer end farvestoffer i lægemidler er underlagt EU-reglerne om lægemidler og vurderes som en del af et lægemiddels overordnede forhold mellem fordele og risici.
- (124) Erfaringen har vist, at det er nødvendigt i et vist omfang at opretholde princippet om anvendelse af farvestoffer, der er godkendt som fødevaretilsætningsstoffer, i lægemidler. Det er også hensigtsmæssigt at fastsætte bestemmelser om en specifik vurdering af anvendelsen af et farvestof i lægemidler, når et fødevaretilsætningsstof udgår af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer. I dette specifikke tilfælde bør agenturet således selv foretage en vurdering af anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler under hensyntagen til Den Europæiske Fødevarer sikkerhedsautoritets udtalelse og den videnskabelige evidens, der er lagt til grund herfor, samt eventuel yderligere videnskabelig evidens og med særligt fokus på anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler. Agenturet bør desuden være ansvarligt for at følge enhver videnskabelig evidens vedrørende de farvestoffer, der udelukkende anvendes til særlig medicinsk brug. Direktiv 2009/35/EF bør derfor ophæves.

³⁷ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF af 23. april 2009 om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse (EUT L 109 af 30.4.2009, s. 10, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj>).

³⁸ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 af 16. december 2008 om fødevaretilsætningsstoffer (EUT L 354 af 31.12.2008, s. 16, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

³⁹ Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 af 9. marts 2012 om specifikationer for fødevaretilsætningsstoffer opført i bilag II og III til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 (EUT L 83 af 22.3.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

- (125) Med hensyn til tilsyn og inspektion bør fremstilling og import af hjælpestoffer, funktionelle hjælpestoffer, udgangsmaterialer eller mellemprodukter overvåges, fordi deres virkning vil kunne supplere det virksomme stofs virkning, og fordi de vil kunne indvirke på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.
- (126) Det væsentligste mål for al lovgivning om fremstilling og distribution af lægemidler er at beskytte folkesundheden.
- (127) Der bør for fremstillings- og engrosforhandlingstilladelser gælde visse grundlæggende betingelser, hvis overholdelse det påhviler den berørte medlemsstat at kontrollere; enhver medlemsstat skal anerkende tilladelser udstedt af de øvrige medlemsstater.
- (128) Det bør sikres, at tilsyn med og kontrol af fremstilling og distribution af lægemidler i medlemsstaterne varetages af officielle repræsentanter for den kompetente myndighed, som opfylder visse minimumskvalifikationskrav.

- (129) Der kan være tilfælde, hvor det er nødvendigt, at fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, for lægemidler finder sted tæt på patienterne, i betragtning af de specifikke egenskaber ved lægemidlet såvel som overvejelser med hensyn til dets kvalitet, sikkerhed og virkning, f.eks. hvis der er tale om lægemidler til avanceret terapi med kort holdbarhed, eller når nærhed til den patient, der behandles, eller tilpasning til en individuel patient er til denne patients fordel. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at decentralisere fremstillingen til flere forskellige fremstillingssteder med henblik på at nå ud til patienter i hele Unionen. Anvendelsen af decentraliseret fremstilling bør godkendes, når den under markedsføringstilladelsesproceduren anses for hensigtsmæssig af medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet. Hvis fremstillingstrinnene decentraliseres, bør de udføres under ansvar af den sagkyndige person på et godkendt centralt fremstillingssted. De decentrale fremstillingssteder bør ikke være forpligtet til at indhente en særskilt fremstillingstilladelse ud over den, der er udstedt til det relevante centrale fremstillingssted, men bør registreres af den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er beliggende, og bør være underlagt tilsyn af denne myndighed. For så vidt angår lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af SoHO'er, skal de decentrale fremstillingssteder registreres som en SoHO-enhed som defineret i og i overensstemmelse med forordning (EU) 2024/1938 for aktiviteter vedrørende gennemgang af donorerers baggrund og egnethedsvurdering samt testning af og indsamling fra donorer, hvor det er relevant. For så vidt angår decentrale fremstillingssteder, der er omfattet af dette direktiv, og som deltager i aktiviteter, der er omfattet af andre EU-retsakter, bør de kompetente myndigheder i medlemsstaterne, der fører tilsyn med det centrale fremstillingssted og de decentrale fremstillingssteder, for at sikre, at de fungerer effektivt, samarbejde og udveksle oplysninger med de myndigheder, der fører tilsyn med disse aktiviteter i henhold til andre EU-retsakter. Dette samarbejde bør, hvor det er relevant, vedrøre koordinering af tilladelses-, registrerings- og tilsynsaktiviteter, herunder fælles inspektioner, i forbindelse med det centrale fremstillingssted og de decentrale fremstillingssteder med henblik på at sikre disse aktiviteter effektivitet.

- (130) For at sikre kvaliteten af lægemidler, der fremstilles eller er til rådighed i Unionen, bør det kræves, at de virksomme stoffer, der indgår som bestanddele i lægemidlerne, overholder principperne vedrørende god fremstillingspraksis for de pågældende lægemidler.
- (131) Kontrol med de relevante enheders overholdelse af de lovmæssige krav til fremstilling, distribution og anvendelse af lægemidler ved hjælp af en tilsynsordning er af afgørende betydning for at sikre, at målene med dette direktiv nås på tilfredsstillende vis. Medlemsstaternes kompetente myndigheder bør derfor, som en del af tilsynsordningen, have beføjelser til at foretage inspektion på stedet eller fjernkontrol i alle faser af fremstillingen, distributionen og anvendelsen af lægemidler eller virksomme stoffer. Det har vist sig nødvendigt at styrke EU-bestemmelserne om inspektioner og at oprette en EU-database over resultaterne af sådanne inspektioner. Medlemsstaternes kompetente myndigheder bør have mulighed for at basere sig på resultaterne af inspektioner foretaget af betroede ikke-EU-reguleringsmyndigheder. Af hensyn til inspektionernes effektivitet bør de kompetente myndigheder også have mulighed for at foretage fælles myndighedsinspektioner samt om nødvendigt uanmeldte inspektioner.
- (132) Kontrollens hyppighed bør fastlægges af de kompetente myndigheder under hensyntagen til risikoen og den forventede efterlevelseshastighed i forskellige situationer. Denne tilgang burde give disse kompetente myndigheder mulighed for at fordele ressourcerne efter, hvor risikoen er størst. I nogle tilfælde bør tilsynsordningen anvendes uafhængigt af risikoniveauet eller mistanke om manglende overholdelse, f.eks. i forbindelse med udstedelsen af fremstillingstilladelser.

- (133) Inden for rammerne af "Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia"-proceduren har Europarådets Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet til opgave ved hjælp af inspektioner at kontrollere, om de data, ansøgeren har fremlagt, bekræfter, at de pågældende monografier er egnede til at kontrollere den kemiske renhed, den mikrobiologiske kvalitet og, hvis relevant, risikoen for transmissibel spongiform encephalopati. Direktoratet skal også kontrollere, om fremstillingsprocessen er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer. Afhængigt af resultatet af inspektionen udsteder Europarådets Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet eller den medlemsstat, der har deltaget i inspektionen, enten et certifikat om overholdelse eller en erklæring om manglende overholdelse af god fremstillingspraksis.
- (134) Enhver virksomhed, der fremstiller eller importerer lægemidler, bør indføre en ordning, som kan sikre, at alle de oplysninger, der gives om et lægemiddel, er i overensstemmelse med de betingelser, der er godkendt for dets anvendelse.
- (135) Betingelserne for udlevering af lægemidler til offentligheden bør harmoniseres.
- (136) Med hensyn til udlevering af lægemidler til offentligheden har rejsende inden for Unionen ret til at medføre en rimelig mængde lægemidler, som de har fået på lovlig vis til personlig brug. Det bør også være muligt for en person, der er bosiddende i én medlemsstat, at få en rimelig mængde lægemidler fra en anden medlemsstat, hvis disse produkter er beregnet til denne persons personlige brug.

- (137) I henhold til forordning (EU) 2026/...⁺ kræves der en centraliseret markedsføringstilladelse for visse lægemidler. I denne forbindelse bør udleveringsstatussen fastsættes for lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse. Det er følgende vigtigt, at der fastsættes kriterier, som skal lægges til grund for de afgørelser, der skal træffes på EU-plan.
- (138) Det er også hensigtsmæssigt at harmonisere de grundlæggende principper, der ligger til grund for udleveringsstatussen for lægemidler i Unionen eller i den berørte medlemsstat, med udgangspunkt i de principper, der allerede er fastlagt på dette område af Europarådet, samt det harmoniseringsarbejde, der er udført inden for rammerne af De Forenede Nationers enkeltkonvention om narkotiske midler af 1961 og De Forenede Nationers konvention om psykotrope stoffer af 1971.
- (139) Mange aktiviteter i forbindelse med engrosforhandling af lægemidler kan omfatte flere medlemsstater samtidigt.
- (140) Det er nødvendigt, at hele distributionskæden for lægemidler, fra de fremstilles i eller importeres til Unionen, til de udleveres til offentligheden, underkastes kontrol, så det sikres, at lægemidlerne opbevares, transporteres og håndteres under betryggende forhold. De bestemmelser, der bør vedtages med henblik herpå, vil gøre det betydeligt lettere at trække fejlbehæftede produkter tilbage fra markedet og vil åbne mulighed for en mere effektiv bekæmpelse af forfalskninger.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (141) Enhver, der driver engrosforhandling af lægemidler, bør være i besiddelse af en særlig tilladelse. Farmaceuter og andre personer med tilladelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, som udelukkende varetager denne opgave, bør være undtaget fra at skulle opnå en særlig tilladelse. Det er dog af hensyn til kontrollen med lægemiddeldistributionskæden som helhed nødvendigt, at farmaceuter og andre personer med tilladelse til at udlevere lægemidler til offentligheden fører fortegnelser over transaktioner med modtagne varer.
- (142) Visse medlemsstater pålægger engrosforhandlere, der leverer lægemidler til farmaceuter, og andre personer med tilladelse til at udlevere lægemidler til offentligheden visse forpligtelser til offentlig tjeneste. Medlemsstaterne bør fortsat kunne anvende disse forpligtelser på engrosforhandlere, der er etableret på deres område. De bør også kunne anvende dem på indehavere af engrosforhandlingstilladelser udstedt af en anden medlemsstat, forudsat at de ikke pålægger strengere forpligtelser end dem, de pålægger deres egne engrosforhandlere, forudsat at de pågældende forpligtelser kan anses for begrundede i hensynet til beskyttelse af folkesundheden og står i et rimeligt forhold til målsætningen vedrørende sådan beskyttelse.
- (143) Der bør fastsættes regler for, hvorledes mærkningen skal foretages, og hvorledes indlægssedlen skal være udformet. Indlægssedlen bør være tilgængelig, letlæselig og letforståelig for brugerne, herunder især patientmålgrupperne, og umulig at slette. Den designmæssige udformning bør primært tjene funktion og læsbarhed snarere end æstetik.
- (144) Bestemmelserne om patientinformation bør sikre et højt beskyttelsesniveau for forbrugerne, således at lægemidler anvendes korrekt på grundlag af fuldstændig og forståelig information.

- (145) Markedsføring af lægemidler, hvis mærkning og indlægsseddel er i overensstemmelse med dette direktiv, bør ikke kunne forbydes eller hindres alene under henvisning til deres mærkning eller indlægsseddel.
- (146) Brug af elektroniske og teknologiske alternativer til indlægssedler i papirudgave kan lette adgangen til og distributionen af lægemidler. Det bør altid sikres, at alle patienter får information af samme kvalitet som produktinformation i papirudgave. Det kan desuden muliggøre andre former for overførsel af disse oplysninger til personer med nedsat sensorisk evne, f.eks. via audiovisuelle eller andre midler.
- (147) Niveauet af digitale færdigheder og internetadgang varierer fra medlemsstat til medlemsstat. Desuden kan patienters og sundhedspersoners behov være forskellige. Det er derfor nødvendigt, at medlemsstaterne har skønsmagter for så vidt angår indførelse af foranstaltninger, der muliggør, at indlægssedler udelukkende stilles til rådighed elektronisk for specifikke kategorier af lægemidler eller for alle lægemidler, samtidig med at det sikres, at ingen patienter lades i stikken, under hensyntagen til behovene i de forskellige aldersgrupper og de forskellige niveauer af digitale færdigheder i populationen, og at produktinformationen er let tilgængelig for alle patienter. Medlemsstaterne bør, hvor det er relevant, overveje at tillade at indlægssedler udelukkende stilles til rådighed elektronisk, samtidig med at de sikrer fuldstændig overensstemmelse med reglerne om beskyttelse af personoplysninger, navnlig forordning (EU) 2016/679, og bør forhindre identifikation, profilering eller sporing af enkeltpersoner og bør overholde harmoniserede standarder udviklet på EU-plan.

- (148) Når en medlemsstat beslutter, at indlægssedlen kun skal stilles til rådighed elektronisk, bør de berørte indehavere af en markedsføringstilladelse sikre, at en papirudgave af indlægssedlen stilles til rådighed for patienterne efter anmodning og vederlagsfrit. Indehavere af en markedsføringstilladelse bør ligeledes sikre overholdelse af alle specifikationer, fælles standarder og formater fastsat i relevante gennemførelsesretsakter og retningslinjer og, at oplysningerne i digitalt format er lettilgængelige for alle patienter, f.eks. ved at forsyne produktets ydre emballage med et digitalt læsbart element, f.eks. en QR-kode, en datamatrixkode, en stregkode eller anden egnet teknologi, som vil føre patienten til den elektroniske udgave af indlægssedlen på en enkel, brugervenlig og effektiv måde.
- (149) Brugen af pakninger, der er bestemt til flere lande, og som også er flersprogede, kan være et redskab til at sikre adgang til lægemidler, navnlig for små markeder og i folkesundhedsmæssige krisesituationer. En medlemsstat bør, hvis der anvendes sådanne pakninger, også kunne tillade, at mærkningen og indlægssedlen affattes på et af Unionens officielle sprog, som almindeligvis forstås i de medlemsstater, hvor den pakning, der er bestemt til flere lande, og som også er flersproget, markedsføres.

- (150) Forsyningssikkerheden i Malta hæmmes fortsat af det lave udbud af lægemidler med indlægssedler på denne medlemsstats officielle sprog. Af disse grunde anses det for hensigtsmæssigt at give Maltas kompetente myndigheder mulighed for at opretholde markedsføringstilladelser, der er udstedt, forlænget eller opretholdt i overensstemmelse med artikel 126c i direktiv 2001/83/EF, og som er gyldige på tidspunktet for nærværende direktivs ikrafttræden, indtil reglerne om elektronisk produktinformation finder anvendelse i alle medlemsstater, idet der også tages hensyn til den udskudte anvendelse af disse regler for lægemidler, der allerede er markedsført.
- (151) For at sikre en høj grad af gennemsigtighed om offentlig støtte til forskning i og udvikling af lægemidler bør offentliggørelse af ethvert offentlige bidrag til udviklingen af et bestemt lægemiddel være påkrævet for alle lægemidler. I betragtning af de praktiske vanskeligheder, der er forbundet med at fastlægge, hvordan der er ydet støtte til et bestemt lægemiddel via indirekte offentlige finansieringsinstrumenter såsom skattefordele, bør indberetningspligten dog kun omfatte direkte offentlig økonomisk støtte såsom direkte tilskud eller kontrakter, der er modtaget fra en offentlig myndighed, et offentligt finansieret organ eller en filantropisk eller almennyttig organisation eller fond. Dette direktivs bestemmelser sikrer derfor, uden at det berører reglerne om beskyttelse af fortrolige oplysninger og personoplysninger, gennemsigtighed om enhver direkte økonomisk støtte, der modtages fra en offentlig myndighed eller et offentligt finansieret organ, en filantropisk eller almennyttig organisation eller fond til udførelse af aktiviteter vedrørende forskning i og udvikling af lægemidler.

- (152) For at sikre, at de oplysninger om offentlig økonomisk støtte, som indehaveren af markedsføringstilladelsen gør offentligt tilgængelige, er korrekte, bør disse oplysninger revideres af en uafhængig ekstern auditor.
- (153) Med henblik på at sikre harmoniseret og konsekvent offentliggørelse af ethvert offentligt bidrag til udviklingen af et bestemt lægemiddel bør Kommissionen vedtage gennemførelsesretsakter med henblik på at fastlægge, hvilke principper indehaveren af markedsføringstilladelsen bør overholde, når vedkommende indberetter disse oplysninger, og hvilket format oplysningerne bør indberettes i.
- (154) Dette direktiv berører ikke anvendelsen af foranstaltninger vedtaget i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/114/EF⁴⁰ eller i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets 2005/29/EF⁴¹. Nærværende direktivs bestemmelser om reklame for lægemidler bør derfor, hvor det er relevant, betragtes som *lex specialis* i forhold til direktiv 2005/29/EF.

⁴⁰ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/114/EF af 12. december 2006 om vildledende og sammenlignende reklame (EUT L 376 af 27.12.2006, s. 21, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/114/oj>).

⁴¹ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2005/29/EF af 11. maj 2005 om virksomheders urimelige handelspraksis over for forbrugerne på det indre marked og om ændring af Rådets direktiv 84/450/EØF og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 97/7/EF, 98/27/EF og 2002/65/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 2006/2004 (direktivet om urimelig handelspraksis) (EUT L 149 af 11.6.2005, s. 22, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/29/oj>).

- (155) Reklame for lægemidler, selv for ikkereceptpligtige lægemidler, kan påvirke folkesundheden og forvride konkurrencen. Reklame for lægemidler bør derfor skulle opfylde visse kriterier. Personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler, er i kraft af deres viden, uddannelse og erfaringer i stand til at foretage en korrekt vurdering af reklameoplysninger. Reklame for lægemidler rettet mod personer, som ikke er i stand til at vurdere risikoen ved deres anvendelse korrekt, kan føre til forkert brug eller overforbrug af lægemidler, hvilket kan skade folkesundheden. Det bør derfor være forbudt at reklamere for lægemidler, der kun er tilgængelige på recept, over for offentligheden. Endvidere skal gratis uddeling af vareprøver til offentligheden i reklameøjemed være forbudt, og teleshopping vedrørende lægemidler er forbudt i medfør af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/13/EU⁴². Gratis lægemiddelprøver bør under visse restriktive betingelser kunne udleveres til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, således at de kan stifte bekendtskab med de nye lægemidler og få en vis erfaring i anvendelse af dem.

⁴² Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/13/EU af 10. marts 2010 om samordning af visse love og administrative bestemmelser i medlemsstaterne om udbud af audiovisuelle medietjenester (direktiv om audiovisuelle medietjenester) (EUT L 95 af 15.4.2010, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/13/oj>).

- (156) Reklame for lægemidler bør sigte mod at formidle objektive og neutrale oplysninger om lægemidlet. Med dette for øje forbydes det udtrykkeligt at fremhæve et andet lægemiddel negativt eller at antyde, at et lægemiddel, der reklameres for, kan være sikrere eller mere effektivt end et andet lægemiddel. Sammenligning af lægemidler bør kun være tilladt, hvis den er baseret på oplysninger, der underbygges objektivt af produktresuméerne for de pågældende lægemidler. Dette forbud omfatter alle lægemidler, herunder biosimilære lægemidler, og det vil derfor være vildledende i reklamen at antyde, at et biosimilært lægemiddel ikke vil kunne anvendes i stedet for det originale biologiske lægemiddel eller et andet biosimilært lægemiddel, der svarer til det samme originale biologiske lægemiddel. Yderligere strenge regler om negativ og sammenlignende reklame for konkurrerende lægemidler bør have til formål at forbyde påstande, som kan vildlede personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere dem.
- (157) Udbredelse af oplysninger, der tilskynder til køb af lægemidler, bør anses for at være omfattet af begrebet reklame for lægemidler, selv hvis disse oplysninger ikke vedrører et bestemt lægemiddel, men vedrører uspecificerede lægemidler.
- (158) Reklame for lægemidler bør være underkastet strenge betingelser og effektiv, passende overvågning. Der bør i denne forbindelse henvises til de overvågningsmekanismer, der blev indført ved direktiv 2006/114/EF.

- (159) Lægemiddelkonsulenter spiller en vigtig rolle i forbindelse med fremme af salget af lægemidler. Disse konsulenter bør derfor pålægges visse forpligtelser, herunder en forpligtelse til at give den person, hos hvem der aflægges besøg, et produktresumé.
- (160) Selv minimal tilskyndelse kan føre til bias i beslutninger med hensyn til lægers adfærd i forbindelse med ordinerer. For at undgå interessekonflikter bør medlemsstaterne derfor i mangel af nationale regler for offentliggørelse af værdioverførsler oprette og føre en offentligt tilgængelig liste over links til offentliggørelsesplatforme, der drives af brancheorganisationer eller indehavere af en markedsføringstilladelse med henblik på indberetning af værdioverførsler i forbindelse med reklameaktiviteterne.
- (161) Innovative lægemidler, kombinationslægemidler og andre udviklede lægemidler er komplekse for så vidt angår deres sammensætning og administration. Derfor må personer, der er beføjet til at administrere lægemidler, og personer, som er beføjet til at ordinere sådanne lægemidler, nødvendigvis have kendskab til alle disse lægemidlers egenskaber, navnlig med hensyn til sikker administration og anvendelse, herunder omfattende instruktioner til patienterne. Med henblik herpå er det også klart tilladt at gøre oplysninger om receptpligtige lægemidler tilgængelige for personer, der er beføjet til at administrere dem.
- (162) Personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler, bør have adgang til en neutral, objektiv kilde til information om de lægemidler, der er tilgængelige på markedet. Det er ikke desto mindre op til medlemsstaterne at træffe alle nødvendige foranstaltninger med henblik herpå under hensyntagen til deres egen særlige situation.

- (163) For at undgå spild, mindske miljøbelastningen, afhjælpe mangler og opnå omkostningsbesparelser er det muligt på strenge betingelser at tillade genudlevering af lægemidler. Med genudlevering kan et apotek tage et lægemiddel, der allerede har været udleveret til en patient, retur og genudlevere det. Medlemsstaterne bør sikre, at genudleveringen kun kan foretages af det samme apotek, som oprindeligt leverede lægemidlet. Det bør kun være tilladt for et apotek at genudlevere lægemidler til en individuelt navngiven patient på grundlag af informeret samtykke. De returnerede produkter bør først kunne genudleveres, når apoteket har kontrolleret, at det pågældende lægemiddel ikke er et forfalsket lægemiddel, at udløbsdatoen ikke er overskredet, og at lægemidlet er blevet opbevaret under passende forhold. For at kontrollere disse parametre kan der anvendes instrumenter såsom en manipulationssikret pose og temperaturmåler. Apoteket bør registrere lægemidlet og modtageren med henblik på inspektion. Genudlevering er måske ikke en mulighed for alle lægemidler. Medlemsstaterne bør i national lovgivning kunne fastsætte og opregne, hvilke specifikke lægemidler der må genudleveres i den pågældende medlemsstat såsom orale onkologiske lægemidler, som kan udgøre en pilotkategori. Medlemsstaterne bør fastsætte regler om ansvar for eventuelle skader, der kan opstå som følge af anvendelsen af de genudleverede lægemidler, hvis sådanne skader skyldes, at der ikke er sikret passende opbevarings- eller transportbetingelser mellem den oprindelige udlevering af lægemidlet og dets returneringen til apoteket, eller det ikke er sikret, at det genudleverede lægemiddel ikke er blevet forfalsket. Denne bestemmelse bør ikke berøre medlemsstaternes mulighed for at fastsætte yderligere restriktive betingelser for genudlevering af lægemidler. Medlemsstaterne bør sikre, at indsamling og genudlevering af lægemidler ikke anvendes til at opnå økonomiske gevinster og muliggøre indtrængen af genudleverede lægemidler i forsyningskæden.

- (164) For at sikre, at der tages behørigt hensyn til oplysninger om anvendelsen af lægemidler til børn i forbindelse med udstedelsen af en markedsføringstilladelse, er det nødvendigt at indføre et krav om, at der for nye lægemidler eller ved udvikling af pædiatriske indikationer for allerede godkendte lægemidler, der er beskyttet af et patent eller et supplerende beskyttelsescertifikat, skal fremlægges enten resultater af undersøgelser i den pædiatriske population i henhold til en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan eller dokumentation for dispensation eller udsættelse på tidspunktet for indgivelse af en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning om en ny terapeutisk indikation, en ny lægemiddelform eller en ny administrationsvej. Med henblik på at sikre, at dataene til støtte for markedsføringstilladelsen vedrørende anvendelse af et lægemiddel til børn er tilstrækkelige, bør de kompetente myndigheder med ansvar for godkendelse af et lægemiddel kontrollere, at de foretagne undersøgelser overholder den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan, eller hvorvidt eventuelle dispensationer eller udsættelser blev udstedt, når ansøgninger om markedsføringstilladelse valideres.

- (165) Med henblik på at oplyse sundhedspersoner og patienter om sikker og effektiv anvendelse af lægemidler i den pædiatriske population bør lægemidlets produktresumé og, hvis det er relevant, indlægsseddel indeholde resultaterne af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med en pædiatrisk undersøgelsesplan, uanset om disse resultater taler for anvendelse af det pågældende lægemiddel til børn eller ej. Produktinformationen bør også indeholde oplysninger om dispensation. Når alle foranstaltningerne fastsat i den pædiatriske undersøgelsesplan er gennemført, bør dette registreres i markedsføringstilladelsen og danne grundlag for belønning af virksomheden.
- (166) Relevante data og oplysninger, der er indsamlet i forbindelse med kliniske undersøgelser foretaget inden indførelsen i Unionen af en forordning om lægemidler til pædiatrisk brug, og som modtages af de kompetente myndigheder, bør vurderes uden unødigt ophold og tages i betragtning med henblik på eventuelle ændringer af eksisterende markedsføringstilladelser.

- (167) For at sikre ensartede betingelser for gennemførelsen af dette direktiv bør Kommissionen tillægges gennemførelsesbeføjelser med henblik på: at fastlægge nærmere regler for ansøgning om godkendelse af en hospitalsundtagelse, angive indholdet og formatet for indsamling og indberetning af data om ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen og fastlægge de praktiske ordninger for udveksling af viden mellem indehavere af godkendelser af anvendelse af hospitalsundtagelsen og de nærmere regler for tilberedning og anvendelse af ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen på ikke-rutinemæssig basis; fastsætte indholdet og formatet af anmodningen om at anvende decentraliseret fremstilling og præcisere anvendelsen af decentraliseret fremstilling; opstille en liste over andre farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, end dem, der er opført på EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer og vedtage afgørelser om, hvorvidt et farvestof skal tilføjes på denne liste; vedtage afgørelser om ansøgninger efter modtagelse af udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller holdningen hos flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, alt efter hvad der er relevant, og efter at have modtaget udtalelsen fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, særligt i tilfælde af indbyrdes afvigende holdninger i medlemsstaterne under den decentrale procedure eller proceduren for gensidig anerkendelse eller for så vidt angår harmonisering af produktresuméet, eller i tilfælde af indbyrdes afvigende medlemsstatsafgørelser vedrørende en national markedsføringstilladelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse heraf eller produktresuméet, eller i tilfælde af indbyrdes afvigende holdninger i medlemsstaterne for så vidt angår henvisning af sager i Unionens interesse eller EU-hasteproceduren eller proceduren for lovgivningsmæssige tiltag vedrørende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger eller efter forelæggelse af endelige undersøgelsesrapporter om ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring; angive principperne og formatet for oplysningerne om den modtagne offentlige økonomiske støtte, der skal offentliggøres;

fastlægge fælles standarder og formater for den elektroniske udgave af indlægssedlen, produktresuméet og mærkningen, fastsætte kriterier for levering af sådan produktinformation via sikre digitale platforme og digitale tjenester og for levering, oprettelse, forvaltning og tilgængelighed af sådanne digitale platforme og tjenester, fastlægge procedurerne for at validere den elektroniske udgave af indlægssedlerne og gøre dem tilgængelige for patienterne, angive oplysninger på emballagen om, hvordan der opnås adgang til denne elektroniske udgave og angive nærmere oplysninger om, hvordan det almindeligt anerkendte globale symbol for antimikrobiel resistens inkluderes i indlægssedlen og oplysninger om antimikrobiel resistens og betydningen af hensigtsmæssig brug og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler; harmonisere udførelsen af de lægemiddelovervågningsaktiviteter, der er fastsat i dette direktiv, ved at fastlægge indholdet af og reglerne for opretholdelsen af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for gennemførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter, regler for anvendelsen af internationalt anerkendte terminologier, formater og standarder for udførelsen af sådanne aktiviteter, minimumskrav til overvågning af data i Eudravigilance-databasen, formatet for og indholdet af de elektroniske indberetninger om formodede bivirkninger og formatet for og indholdet af elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og risikostyringsplaner, formatet for protokoller, sammenfatninger og endelige undersøgelsesrapporter for ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring; opstille en liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf til brug i traditionelle plantelægemidler; opføre et tredjeland på en liste efter vurdering af dets gældende lovgivningsmæssige ramme vedrørende virksomme stoffer, der eksporteres til Unionen og anvende de relevante krav; og angive udformningen og de tekniske, elektroniske og kryptografiske krav til kontrol af ægtheden af det fælles logo, der skal være anbragt på websteder vedrørende udbuddet af lægemidler til offentligheden ved fjernsalg. Disse beføjelser bør udøves i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 182/2011⁴³.

⁴³ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 182/2011 af 16. februar 2011 om de generelle regler og principper for, hvordan medlemsstaterne skal kontrollere Kommissionens udøvelse af gennemførelsesbeføjelser (EUT L 55 af 28.2.2011, s. 13, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/182/oj>).

- (168) På grund af behovet for at nedbringe den samlede tid for godkendelse af lægemidler bør tidsrummet mellem udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og enhver endelig afgørelse fra Kommissionen om nationale markedsføringstilladelser, navnlig ved henvisning af spørgsmål, reduceres til principielt 46 dage.
- (169) Kommissionen bør på grundlag af udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler vedtage et udkast til afgørelse om den pågældende henvisning eller ansøgning. I behørigt begrundede tilfælde bør Kommissionen kunne henvise udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller holdningen hos flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, tilbage til agenturet eller til koordinationsgruppen, alt efter hvad der er relevant, til yderligere overvejelse. Kommissionens udkast til afgørelse kan afvige fra udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler. Kommissionen bør vedtage sin endelige afgørelse ved hjælp af gennemførelsesretsakter efter at have modtaget udtalelsen fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. På baggrund af behovet for hurtigt at stille lægemidler til rådighed for patienterne bør det fastslås, at formanden for Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler skal gøre brug af de mekanismer, der er til rådighed i henhold til forordning (EU) nr. 182/2011, navnlig muligheden for at indhente udvalgets udtalelse efter en skriftlig procedure og inden for korte frister, som principielt ikke overstiger 10 kalenderdage.

- (170) Beføjelsen til at vedtage retsakter bør delegeres til Kommissionen i overensstemmelse med artikel 290 i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde for at vedtage de nødvendige ændringer af bilag II for at: tilpasse det til den videnskabelige og tekniske udvikling; ændre bilag I-VI med henblik på at tilpasse dem til den videnskabelige og tekniske udvikling samt ændre MRV-kravene for så vidt angår forpligtelsen til at angive, om lægemidlet eller nogle af dets ingredienser eller andre bestanddele er hormonforstyrrende eller er blevet kategoriseret i fareklasser omhandlet i dette direktiv, forpligtelsen til at lade MRV'en omfatte risikobegrænsende foranstaltninger med det formål at undgå eller begrænse emissioner i miljøet af lægemidlers ingredienser og bestanddele opført som forurenende stoffer i specifik EU-lovgivning og til at forklare hvordan sådanne foranstaltninger kan imødegå de identificerede risici for miljøet, forpligtelsen til at lade MRV'en for et antimikrobielt lægemiddel omfatte en evaluering af risikoen for selektion af antimikrobiel resistens i miljøet forårsaget af fremstillingsforsyningskæden, brug og bortskaffelse af det antimikrobielle lægemiddel og forpligtelsen til at ajourføre MRV'en med alle relevante oplysninger, herunder relevante oplysninger fra miljøovervågning, økotoksicitetstest, risikovurderinger i henhold til andre EU-retsakter og data om miljømæssig eksponering eller, for specifikke MRV'er, med oplysninger, der er konstateret manglende, om lægemidler, der er potentielt miljøskadelige; ændre listen over mærkningsoplysninger i bilag IV for at tage hensyn til den videnskabelige udvikling eller patienternes behov; ændre listen over lægemidler eller kategorier af lægemidler i bilag VII for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling; ændre visse definitioner for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling og under hensyntagen til definitioner fastlagt på EU-plan og på internationalt plan, uden at anvendelsesområdet for definitionerne ændres; og ændre kravene for så vidt angår fortyndingsgraden af et homøopatiske lægemiddel for at sikre, at det er sikkert, som fastlagt i dette direktiv med henblik på at tage hensyn til den videnskabelige udvikling.

Det er navnlig vigtigt, at Kommissionen gennemfører relevante høringer under sit forberedende arbejde, herunder på ekspertniveau, og at disse høringer gennemføres i overensstemmelse med principperne i den interinstitutionelle aftale af 13. april 2016 om bedre lovgivning. For at sikre lige deltagelse i forberedelsen af delegerede retsakter modtager Europa-Parlamentet og Rådet navnlig alle dokumenter på samme tid som medlemsstaternes eksperter, og deres eksperter har systematisk adgang til møder i Kommissionens ekspertgrupper, der beskæftiger sig med forberedelse af delegerede retsakter.

- (171) Beføjelsen til at vedtage retsakter bør delegeres til Kommissionen i overensstemmelse med artikel 290 i traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde for at supplere eller ændre visse ikkevæsentlige bestemmelser i dette direktiv for så vidt angår: MRV-monografiers indhold og format, procedurene for vedtagelse og ajourføring af MRV-monografierne, procedurene for fremlæggelse af oplysninger, undersøgelser og data, de risikobaserede kriterier for udvælgelse og prioritering af virksomme stoffer for så vidt angår MRV-monografier og brugen af MRV-monografier i forbindelse med indgivelse af nye ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til støtte for MRV-en for disse lægemidler; angivelse af proceduren for behandling af ansøgninger om certifikater for masterfilen for det virksomme stof, offentliggørelse af sådanne certifikater, proceduren for ændring af masterfilen for det virksomme stof og certifikatet herfor, adgang til masterfilen for det virksomme stof og vurderingsrapporten herom; angivelse af supplerende kvalitetsmasterfiler med det formål at oplyse om en bestanddel af et lægemiddel, proceduren for behandling af ansøgninger om certifikater for kvalitetsmasterfiler, offentliggørelse af sådanne certifikater, proceduren for ændring af kvalitetsmasterfilen og certifikatet herfor samt adgang til den supplerende kvalitetsmasterfil og vurderingsrapporten herom; nærmere angivelse af de stoffer, som bestemmelserne om den supplerende kvalitetsmasterfil finder anvendelse på, fastlæggelse af situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet; fastsætte den tilpassede ramme for lægemidler og kategorier af lægemidler, der er opført i bilag VII, samt den tekniske dokumentation, der skal fremlægges i den henseende; opstille en reduceret liste over obligatoriske mærkningsoplysninger angivet i bilag IV, som den ydre emballage af pakninger, der er bestemt til flere lande, og som også er flersprogede, skal være forsynet med; fastsætte detaljerede regler for sikkerhedselementerne i bilag IV, der fastlægger karakteristika og tekniske specifikationer for den entydige identifikator for sikkerhedselementerne, som muliggør kontrol af lægemidlernes ægthed og identifikation af individuelle pakninger, og fastlægge listerne over lægemidler eller kategorier af lægemidler, som, når der er tale om receptpligtig medicin, ikke skal være forsynet med sikkerhedselementerne og, når der er tale om ikkereceptpligtig medicin, skal være forsynet med de sikkerhedselementerne;

angivelse af ændringsundtagelser og kategoriseringen af ændringer og fastlæggelse af procedurer for behandling af ansøgninger om ændring af betingelserne i markedsføringstilladelser samt angivelse af betingelser og procedurer for samarbejde med tredjelande og internationale organisationer om behandling af ansøgninger om sådanne ændringer; præcisere kriterierne og kontrollen i forbindelse med vurderingen af den potentielt forfalskede karakter af lægemidler; præcisere den årlige meddelelse, som den sagkyndige person skal give til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor et decentralt fremstillingssted er beliggende, med oversigten over de ændringer, der har fundet sted for så vidt angår oplysningerne i den registreringsformular, der vedrører det decentrale fremstillingssted; præcisere principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for lægemidler og virksomme stoffer, i overensstemmelse med øvrige principper for god praksis fastsat i henhold til andre EU-retlige rammer, samt de regler, der gælder for hjælpestoffer, for så vidt angår den formaliserede risikovurdering til fastlæggelse af, hvad der er passende god fremstillingspraksis under hensyntagen til kravene ifølge andre passende kvalitetssystemer samt hjælpestoffernes oprindelse og deres tilsigtede anvendelse samt tidligere tilfælde af kvalitetsdefekter; og fastlægge de principper, der gælder for tilsynsordningen, udveksling af oplysninger og samarbejde om koordinering af inspektioner inden for rammerne af tilsynsordningen og de betroede ikke-EU-reguleringsmyndigheder. Det er navnlig vigtigt, at Kommissionen gennemfører relevante høringer under sit forberedende arbejde, herunder på ekspertniveau, og at disse høringer gennemføres i overensstemmelse med principperne i den interinstitutionelle aftale af 13. april 2016 om bedre lovgivning. For at sikre lige deltagelse i forberedelsen af delegerede retsakter modtager Europa-Parlamentet og Rådet navnlig alle dokumenter på samme tid som medlemsstaternes eksperter, og deres eksperter har systematisk adgang til møder i Kommissionens ekspertgrupper, der beskæftiger sig med forberedelse af delegerede retsakter.

- (172) Dette direktiv har til formål at sikre retten til at få adgang til forebyggende sundhedsydelser og retten til at modtage lægehjælp på de betingelser, der er fastsat ved nationale retsregler og praksis, samt at sikre et højt sundhedsbeskyttelsesniveau ved fastlæggelsen og gennemførelsen af alle Unionens politikker og aktiviteter, jf. artikel 35 i Den Europæiske Unions charter om grundlæggende rettigheder.
- (173) Målene for dette direktiv, nemlig at fastsætte regler om lægemidler for at sikre beskyttelsen af folkesundheden og af miljøet samt det indre markedes funktion, kan ikke i tilstrækkelig grad opfyldes af medlemsstaterne, da nationale regler ville føre til disharmonisering, ulige adgang til lægemidler og hindringer for det indre marked, men kan på grund af deres virkninger bedre nås på EU-plan; Unionen kan derfor vedtage foranstaltninger i overensstemmelse med nærhedsprincippet, jf. artikel 5 i traktaten om Den Europæiske Union. I overensstemmelse med proportionalitetsprincippet, jf. nævnte artikel, går dette direktiv ikke videre, end hvad der er nødvendigt for at nå disse mål.

- (174) Den Europæiske Tilsynsførende for Databeskyttelse er blevet hørt i overensstemmelse med artikel 42, stk. 1, i forordning (EU) 2018/1725 og afgav en udtalelse den 19. juni 2023.
- (175) I henhold til den fælles politiske erklæring af 28. september 2011 fra medlemsstaterne og Kommissionen om forklarende dokumenter⁴⁴ har medlemsstaterne forpligtet sig til i tilfælde, hvor det er berettiget, at lade meddelelsen af gennemførelsesforanstaltninger ledsage af et eller flere dokumenter, der forklarer forholdet mellem et direktivs bestanddele og de tilsvarende dele i de nationale gennemførelsesinstrumenter. I forbindelse med dette direktiv finder lovgiver, at fremsendelse af sådanne dokumenter er berettiget —

VEDTAGET DETTE DIREKTIV:

⁴⁴ EUT C 369 af 17.12.2011, s. 14.

Kapitel I

Genstand, anvendelsesområde og definitioner

Artikel 1

Genstand og anvendelsesområde

1. Ved dette direktiv fastsættes der regler for markedsføring, fremstilling, import, eksport, levering, distribution og lægemiddelovervågning af, reklame for, tilsyn med, kontrol med og anvendelse af humanmedicinske lægemidler.
2. Dette direktiv finder anvendelse på humanmedicinske lægemidler bestemt til at blive markedsført.
3. Ud over de i stk. 2 omhandlede lægemidler finder kapitel XI også anvendelse på udgangsmaterialer, virksomme stoffer, hjælpestoffer og mellemprodukter.
4. Når et produkt, som er omfattet af definitionen af lægemiddel i henhold til dette direktiv, også er omfattet af en definition i en anden EU-retsakt, og der er en konflikt mellem de regler, der finder anvendelse på dette produkt i henhold til dette direktiv og i henhold til den anden EU-retsakt, har reglerne i dette direktiv forrang.

5. Med undtagelse af artikel 2 finder dette direktiv ikke anvendelse på:

- a) lægemidler, der tilberedes på et apotek efter recept eller, hvis det er fastsat i national ret, efter en læges skriftlige instruktioner, med henblik på at opfylde en individuel patients særlige behov ("magistrelle lægemidler")
- b) lægemidler, der tilberedes på et apotek i overensstemmelse med en farmakopé og er bestemt til direkte udlevering til det pågældende apoteks kunder ("officinelle lægemidler").

Magistrelle lægemidler eller officinelle lægemidler omfatter ikke lægemidler, der er opført på listen i bilag I, nr. 1 og 2, til forordning (EU) 2026/...⁺.

6. Dette direktiv finder ikke anvendelse på:

- a) forsøgslægemidler som defineret i artikel 2, stk. 2, nr. 5), i forordning (EU) nr. 536/2014
- b) substanser af menneskelig oprindelse (SoHO), medmindre de er omfattet af definitionen af lægemiddel til avanceret terapi (ATMP) eller et SoHO-fremstillet lægemiddel, bortset fra ATMP'er.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Uden at det berører reglerne i forordning (EU) 2024/1938, herunder med hensyn til princippet om frivillig og vederlagsfri donation, berører dette direktiv og samtlige forordninger, der er henvist til i dette direktiv, ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser anvendelsen af særlige typer SoHO eller animalske celler eller salg, udlevering eller brug af lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af sådanne substanser eller celler, af årsager, der ikke er omfattet af dette direktiv eller nævnte forordninger.

Medlemsstaterne underretter Kommissionen om sådan national lovgivning.

8. Dette direktiv berører ikke medlemsstaternes myndigheders beføjelser hverken med hensyn til fastsættelse af priserne på lægemidler eller disses medtagelse i anvendelsesområdet for de nationale sygesikringsordninger på grundlag af sundhedsmæssige, økonomiske og sociale forhold.
9. Dette direktiv berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser salg, udlevering eller brug af lægemidler som svangerskabsforebyggende eller abortfremkaldende midler.

Medlemsstaterne underretter Kommissionen om sådan national lovgivning.

Artikel 2

Magistrelle lægemidler og officinelle lægemidler

1. En medlemsstat kan tillade et apotek at udlevere officinelle lægemidler til et tilknyttet hospital, som dette apotek betjener, efter anmodning fra dette hospital.

Sådan udlevering skal godkendes af den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat.

2. Medlemsstaterne kan, hvis det er nødvendigt for at sikre tilgængeligheden af et magistrelt lægemiddel, der skal opfylde individuelle patienters særlige behov, tillade, at apoteker tilbereder magistrelle lægemidler på forhånd, når det er behørigt begrundet, på grundlag af forventede recepter eller instruktioner, alt efter hvad der er relevant, til sådanne patienter.

I sådanne tilfælde tilberedes det magistrelle lægemiddel i:

- a) op til de følgende syv dage, eller
- b) når det er behørigt begrundet og under hensyntagen til lægemidlets egenskaber, op til de følgende tre uger.

Medlemsstaterne sikrer, at apotekerne fører fortegnelser over magistrelle lægemidler, der er tilberedt på forhånd i overensstemmelse med dette stykke, herunder begrundelserne herfor, og at den relevante dokumentation er lettilgængelig for inspektion.

Artikel 3

ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen

1. Som en undtagelse til artikel 1, stk. 1, finder alene nærværende artikel anvendelse på ATMP'er, som tilberedes i en medlemsstat på ikke-rutinemæssig basis i overensstemmelse med de i stk. 3 omhandlede krav, og anvendes i den medlemsstat på et hospital under en læges eneansvar for at efterkomme en individuel recept på et skræddersyet lægemiddel, der skal opfylde en bestemt patients behov ("ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen").

2. Medlemsstaterne sikrer, at fremstilling og brug af et ATMP tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen kræver godkendelse fra medlemsstatens kompetente myndighed ("godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen"). Medlemsstaterne underretter agenturet om enhver sådan godkendelse og efterfølgende ændringer deraf.

Ansøgningen om godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen indgives til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor hospitalet er beliggende.

3. Medlemsstaterne sikrer, at ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen opfylder krav, der svarer til god fremstillingspraksis, og de krav til sporingssystemer for ATMP'er, der er omhandlet henholdsvis i dette direktivs artikel 163 og i artikel 15 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007⁴⁵, og lægemiddelovervågningskrav, der svarer til dem, der er fastsat på EU-plan i henhold til forordning (EU) 2026/...⁺.
4. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af en godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen indsamler data om anvendelsen, sikkerheden og virkningen af ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen samt eventuelle relevante data som fastsat i de gennemførelsesretsakter, der er omhandlet i stk. 7, og indberetter dem til medlemsstatens kompetente myndigheder mindst en gang om året. Dataene indsamles og indberettes på en struktureret og standardiseret måde, der sikrer solide, pålidelige og sammenlignelige resultater og konklusioner.

⁴⁵ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>).

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Medlemsstatens kompetente myndigheder gennemgår dataene og kontrollerer, at ATMP'erne tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen opfylder kravene i stk. 3.

Medlemsstatens kompetente myndigheder eller agenturet yder efter anmodning videnskabelig og regulatorisk rådgivning til udviklere af ATMP'er, der skal tilberedes og anvendes i henhold til hospitalsundtagelsen, og til indehavere af godkendelser af anvendelse af en hospitalsundtagelse om den yderligere udvikling af deres ATMP'er og, hvis det er relevant, om at opnå en markedsføringstilladelse udstedt af Unionen.

5. Hvis en godkendelse af anvendelse af hospitalsundtagelsen tilbagekaldes på grund af bekymringer vedrørende sikkerhed eller virkning, underretter den kompetente myndighed i den medlemsstat, der har godkendt hospitalsundtagelsen, agenturet. Agenturet underretter de kompetente myndigheder i de andre medlemsstater.
6. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, der har godkendt hospitalsundtagelsen, videresender hvert år dataene vedrørende anvendelsen, sikkerheden og virkningen af ATMP'en tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen til agenturet. I samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder og Kommissionen opretter og vedligeholder agenturet et arkiv over disse data, herunder en mekanisme for elektronisk indgivelse.

7. Kommissionen vedtager gennemførelsesretsakter med henblik på at fastlægge følgende:
- a) nærmere regler for ansøgning om godkendelse af anvendelse af en hospitalsundtagelse omhandlet i stk. 2, andet afsnit, herunder dokumentationen for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen med henblik på godkendelse og efterfølgende ændringer
 - b) indholdet og formatet for indsamling og indberetning af data omhandlet i stk. 4
 - c) de praktiske ordninger for udveksling af viden mellem indehavere af godkendelser af anvendelse af hospitalsundtagelsen i samme medlemsstat eller i forskellige medlemsstater
 - d) nærmere regler for tilberedning og anvendelse af ATMP'er tilberedt i henhold til hospitalsundtagelsen på ikke-rutinemæssig basis.

Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

8. Senest den ... [fem år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] og hvert femte år derefter forelægger agenturet Kommissionen en rapport om de erfaringer, der er gjort med godkendelser af anvendelse af hospitalsundtagelsen. Rapporterne udarbejdes på grundlag af input fra medlemsstaterne og de i stk. 4 omhandlede data. Rapporterne gøres offentligt tilgængelige.

Artikel 4

Undtagelser under visse omstændigheder

1. En medlemsstat kan, for at opfylde særlige behov, undtage lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, eller en forventet bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet eller anvendt i henhold til anvisninger fra en sundhedsperson, der er beføjet dertil, og som er beregnet til at opfylde individuelle patienters særlige behov på den dertil beføjede sundhedspersons personlige og direkte ansvar, fra dette direktivs krav. I sådanne tilfælde skal medlemsstaten dog tilskynde sundhedspersoner og patienter til at indberette data om sikkerheden ved anvendelse af sådanne lægemidler til den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat i overensstemmelse med artikel 100.

For allergenlægemidler, der udleveres i overensstemmelse med dette stykke, kan den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat anmode om fremlæggelse af relevante oplysninger i overensstemmelse med bilag II.

2. En medlemsstat kan i behørigt begrundede tilfælde, hvor medlemsstaten finder, at andre foranstaltninger er utilstrækkelige med hensyn til at sikre tilgængeligheden af specifikke lægemidler eller egnede alternativer for patienter i den pågældende medlemsstat, midlertidigt tillade tilberedning og udlevering af lægemidler for at:
 - a) afbøde eller afhjælpe en mangel i den pågældende medlemsstat

- b) imødekomme patienters særlige behov i medlemsstaten i en situation, hvor en markedsføringstilladelse for et lægemiddel er blevet trukket tilbage på anmodning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen af årsager, der ikke vedrører lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, eller
- c) imødekomme patienters særlige behov i den pågældende medlemsstat i en situation, hvor der findes et godkendt lægemiddel i Unionen, men hvor det ikke har den specifikke styrke, lægemiddelform eller formulering, der er nødvendig for at imødekomme disse behov.

Undtagelserne omhandlet i dette stykke finder kun anvendelse i det omfang, de er nødvendige for at opfylde patienters særlige behov i den pågældende medlemsstat og kun, hvis:

- a) der ikke findes noget egnet alternativt lægemiddel, som er godkendt i Unionen, eller
- b) der findes et sådant alternativ, men det ikke er tilgængeligt i den pågældende medlemsstat, eller det ikke kan udleveres i overensstemmelse med denne artikels stk. 1.

Med henblik på første afsnit, litra a), finder undtagelsen endvidere kun anvendelse, hvis manglen i den pågældende medlemsstat ikke kan afhjælpes gennem koordinerede EU-tiltag.

Medlemsstaterne bestræber sig i videst muligt omfang på at afhjælpe manglen omhandlet i første afsnit, litra a), ved at anvende dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺, før dette stykke bringes i anvendelse. Rent økonomiske overvejelser udgør ikke særlige behov, der kan begrunde anvendelsen af dette stykke.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

For lægemidler, der tilberedes og udleveres i overensstemmelse med dette stykke, sikrer medlemsstaten:

- a) at tilberedningen af lægemidlet er godkendt af denne medlemsstats kompetente myndighed på grundlag af en vurdering af sagen og af hensyn til folkesundheden
- b) i tilfælde af en mangel omhandlet i første afsnit, litra a), at godkendelsen i henhold til nærværende afsnits litra a) tilbagekaldes, når manglen er afhjulpet, eller lægemidlet kan udleveres i overensstemmelse med stk. 1
- c) i andre tilfælde end mangler omhandlet i første afsnit, litra b) og c), at godkendelsen i henhold til nærværende afsnits litra a) er tidsbegrænset, og at det med passende mellemrum vurderes, om undtagelsen er nødvendig, og at godkendelsen tilbagekaldes uden unødigt ophold, når et egnet lægemiddel godkendes i Unionen og er tilgængeligt i medlemsstaten eller, hvis lægemidlet kan udleveres i overensstemmelse med stk. 1
- d) at medlemsstatens kompetente myndighed har indført et passende tilsyn, og at navnlig eventuelle problemer med hensyn til lægemidlets kvalitet og sikkerhed overvåges og evalueres
- e) at den facilitet, der tilbereder lægemidlet, overholder principperne for god fremstillingspraksis omhandlet i artikel 163

- f) at lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning og det gunstige forhold mellem fordele og risici bekræftes af denne medlemsstats kompetente myndighed
 - g) at lægemidlet udleveres til patienter under tilsyn af en dertil beføjet sundhedsperson.
3. Medlemsstaterne kan midlertidigt undtage lægemidler, der udelukkende fremstilles og leveres til de væbnede styrker til militær- eller forsvarsformål, og som tilberedes under den nationale militær- eller forsvarsmyndigheds ansvar på grundlag af nationale monografier til fremstilling og kvalitetsvurdering af disse lægemidler, fra dette direktivs krav.
4. Uden at det berører artikel 30 i forordning (EU) 2026/...⁺, kan medlemsstaterne midlertidigt tillade anvendelse og udlevering af et ikkegodkendt lægemiddel, hvis der er mistanke om eller bekræftet spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader.
5. Uanset om der er udstedt en national markedsføringstilladelse eller en centraliseret markedsføringstilladelse, sikrer medlemsstaterne, at indehavere af en markedsføringstilladelse, fremstillere og sundhedspersoner ikke pålægges det civilretlige eller administrative ansvar for de konsekvenser, der måtte være af brugen af et lægemiddel til andet end de godkendte terapeutiske indikationer eller af brugen af et ikkegodkendt lægemiddel, for så vidt denne brug anbefales eller kræves af en kompetent myndighed i en medlemsstat, hvis der er mistanke om eller bekræftet spredning af patogene agenser, toksiner, kemiske agenser eller nuklear stråling, der ville kunne forårsage skader.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Produktansvar som fastsat ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2024/2853⁴⁶ berøres ikke af denne artikels stk. 5.

Artikel 5

Definitioner

1. I dette direktiv forstås ved:

- 1) "lægemiddel" eller "humanmedicinsk lægemiddel":

- a) ethvert stof eller enhver kombination af stoffer, der præsenteres som et egnet middel til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker, eller
- b) ethvert stof eller enhver kombination af stoffer, der kan anvendes i eller gives til mennesker med henblik på enten at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning eller for at stille en medicinsk diagnose

- 2) "stof": enhver substans, uanset oprindelse, idet denne kan være:

- a) menneskelig såsom humane væv og celler, menneskeblod, humane sekreter og præparater af menneskeblod

⁴⁶ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2024/2853 af 23. oktober 2024 om produktansvar og om ophævelse af Rådets direktiv 85/374/EØF (EUT L, 2024/2853, 18.11.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2024/2853/oj>).

- b) animalsk såsom hele dyr, dyreorganer og dele heraf, animalske væv og celler, animalske sekreter, toksiner, ekstrakter, dyreblod og præparater af dyreblod
 - c) vegetabilsk såsom planter, herunder alger, plantedele, plantesekreter og -ekssudater og ekstrakter
 - d) kemisk såsom kemiske grundstoffer, naturlige kemiske materialer og kemiske præparater fremstillet ved kemisk omdannelse eller syntese
 - e) mikroorganismer såsom bakterier, virus og protozoer
 - f) svampe såsom mikrosvampe (gær)
- 3) "virksomt stof": ethvert stof eller enhver blanding af stoffer, der påtænkes anvendt i fremstillingen af et lægemiddel, og som ved at indgå i produktionen heraf bliver en aktiv bestanddel af det pågældende lægemiddel, der skal udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning med henblik på at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner eller at stille en medicinsk diagnose
- 4) "udgangsmateriale": ethvert materiale, som et virksomt stof fremstilles eller udvindes af
- 5) "mellemprodukt": ethvert delvist forarbejdet materiale, som skal undergå yderligere fremstillingstrin, inden det bliver et bulk-lægemiddel eller et færdigt lægemiddel

- 6) "hjelpestof": enhver bestanddel af et lægemiddel, bortset fra det virksomme stof
- 7) "funktionelt hjelpestof": et hjelpestof, der bidrager til eller forbedrer et lægemiddels egenskaber eller har en virkning, der supplerer det virksomme stofs virkning uden selv at yde noget terapeutisk bidrag
- 8) "lægemiddel til avanceret terapi" eller "ATMP": lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra a), i forordning (EF) nr. 1394/2007
- 9) "kombineret lægemiddel til avanceret terapi" eller "kombineret ATMP": et kombineret lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1394/2007, herunder hvor et lægemiddel til genterapi indgår i det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi
- 10) "allergenlægemiddel": ethvert lægemiddel, der har til formål at påvise eller fremkalde en specifik erhvervet ændring i den immunologiske reaktion på et allergen
- 11) "ikkeklinisk" for så vidt angår et forsøg eller en test: et forsøg eller en test, der er foretaget in vitro, ex vivo, in silico eller in chemico, eller en in vivo-test, der ikke er udført på mennesker, i forbindelse med undersøgelse af et lægemiddels sikkerhed og virkning såsom enkle og komplekse humane cellebaserede assays, mikrofysiologiske systemer med brug af organmikrochipteknologi, computermodellering og andre in silico-metoder, andre forsøgsmetoder baseret på ikkehumanbiologiske eller humanbiologiske forsøgsmetoder og dyrebaserede test

- 12) "referencelægemiddel": et lægemiddel, der er eller har været godkendt af en medlemsstat eller Kommissionen i henhold til artikel 6, i overensstemmelse med artikel 7
- 13) "generisk lægemiddel": et lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af virksomme stoffer og samme lægemiddelform som referencelægemidlet
- 14) "biologisk lægemiddel": et lægemiddel, hvis virksomme stof er fremstillet af eller udvundet af en biologisk kilde, og som på grund af sin kompleksitet, sin karakterisering og bestemmelsen af dets kvalitet kan nødvendiggøre en kombination af fysisk, kemisk og biologisk afprøvning samt en specifik kontrolstrategi
- 15) "biosimilært lægemiddel": et biologisk lægemiddel, der svarer til et biologisk referencelægemiddel og har samme styrke, lægemiddelform og administrationsvej
- 16) "dataadgangstilladelse": et originalt dokument, der er undertegnet af dataejeren eller ejerens repræsentant, og som giver tilladelse til, at medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, eller Kommissionen må anvende de pågældende data til fordel for tredjeparter med henblik på dette direktiv

- 17) "fast dosis-kombinationslægemiddel": et lægemiddel bestående af en kombination af virksomme stoffer, der er bestemt til at blive markedsført som én enkelt lægemiddelform
- 18) "multilægemiddelpakning": en pakning, der indeholder mere end ét lægemiddel under et enkelt særnavn bestemt til anvendelse til medicinsk behandling, hvor de enkelte lægemidler i pakningen administreres enten samtidigt eller sekventielt til medicinske formål
- 19) "radioaktivt lægemiddel": ethvert lægemiddel, der i brugsklar form indeholder et eller flere radionuklider (radioaktive isotoper), der er tilsat til et medicinsk formål
- 20) "radionuklidgenerator": ethvert system omfattende et fastgjort moderradionuklid, hvorfra der produceres et datterradionuklid, der skal frigøres ved eluering eller en anden metode og anvendes i et radioaktivt lægemiddel
- 21) "radioaktivt tilberedningskit": enhver tilberedning, der skal rekonstitueres eller kombineres med radionuklider i det færdige radioaktive lægemiddel, sædvanligvis forud for dets indgift
- 22) "radionuklidprækursor": ethvert radionuklid til radioaktiv mærkning af et andet stof forud for dets indgift

- 23) "antimikrobielt lægemiddel": ethvert lægemiddel med en direkte virkning på mikroorganismer, som anvendes til behandling eller forebyggelse af infektioner eller infektionssygdomme, herunder antibiotika, antivirale midler, antifungale midler og antiprotozoale midler
- 24) "antimikrobiel resistens": mikroorganismers evne til at overleve eller udvikle sig ved tilstedeværelse af en antimikrobiel agens i en koncentration, som normalt ville være eller tidligere var tilstrækkelig til at hæmme væksten af eller at dræbe den pågældende mikroorganisme
- 25) "integreret kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr": en kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr, hvor:
- a) de to udgør et integreret produkt, hvor lægemidlets virkning ikke supplerer den virkning, det medicinske udstyr har, men er en hovedvirkning, eller
 - b) lægemidlet er bestemt til at blive administreret af det medicinske udstyr, og de to markedsføres på en sådan måde, at de udgør et enkelt integreret produkt, som udelukkende er beregnet til anvendelse i den pågældende kombination, og det medicinske udstyr ikke kan genbruges
- 26) "lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik": et lægemiddel, der markedsføres i en pakning med medicinsk udstyr eller er beregnet til anvendelse sammen med et bestemt medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, hvilket er angivet i produktresuméet

- 27) "kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr": en specifik kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr eller end medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, der er beregnet til anvendelse i denne kombination i overensstemmelse med produktresuméet
- 28) "medicinsk udstyr": medicinsk udstyr som defineret i artikel 2, nr. 1), i forordning (EU) 2017/745
- 29) "medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik": medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik som defineret i artikel 2, nr. 2), i forordning (EU) 2017/746
- 30) "immunologisk lægemiddel":
- a) en vaccine, et allergenlægemiddel eller et andet lægemiddel, der fremkalder et aktivt og specifikt immunrespons
 - b) et lægemiddel i form af toksiner, sera, polyklonale eller monoklonale antistoffer eller andre immunoglobuliner, som anvendes med henblik på at fremkalde en passiv immunitet eller til diagnosticering af immunitetstilstande
- 31) "vaccine": et lægemiddel, der er beregnet til at fremkalde et immunrespons med henblik på forebyggelse, herunder profylakse efter eksponering, samt behandling af sygdomme forårsaget af en infektiøs agens

- 32) "lægemiddel til genterapi": et andet lægemiddel end en vaccine mod infektionssygdomme, som indeholder eller består af:
- a) et stof eller en kombination af stoffer, som er beregnet til sekvensspecifik editering af værtsgenomet, eller som indeholder eller består af celler, der har været genstand for en sådan modifikation, eller
 - b) en rekombinant eller syntetisk nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, erstatte eller tilføje en gensekvens, som medierer nukleinsyrens virkning ved en langvarig transskription eller oversættelse af det overførte genmateriale, eller som indeholder eller består af celler, der har været genstand for sådanne ændringer
- 33) "lægemiddel til somatisk celleterapi": et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:
- a) Det indeholder eller består af celler eller væv, som har været genstand for væsentlig manipulation, således at de biologiske kendetegn, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske anvendelse, er blevet ændret, eller af celler eller væv, som ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlig(e) funktion(er) i recipienten og donoren.
 - b) Det præsenteres som et egnet middel til, eller anvendes i eller gives til mennesker med henblik på, behandling, forebyggelse eller diagnosticering af sygdomme, ved at dets celler eller væv udøver en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning.

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

- 34) "platformsteknologi": en teknologi eller en gruppe teknologier, der har potentiale til at indgå i eller anvendes af mere end ét lægemiddel, er omfattende, velkarakteriseret, reproducerbar og standardiseret, anvendes til udviklingen af, fremstillingsprocessen for eller kvalitetskontrollen af lægemidler, er baseret på forudgående viden og er etableret i overensstemmelse med videnskabelige principper, for hvilke der er rimelig videnskabelig sikkerhed for, at de vil forblive uændrede for alle lægemidler
- 35) "platformsteknologimasterfil": et dokument udarbejdet af ejeren af platformsteknologien, der indeholder en detaljeret beskrivelse af platformsteknologien
- 36) "SoHO-fremstillet lægemiddel, bortset fra ATMP'er": ethvert lægemiddel, der indeholder, består af eller er fremstillet af en substans af menneskelig oprindelse, bortset fra væv og celler, af standardiseret konsistens og tilberedt efter:
 - a) en metode med en industriel proces, der omfatter pooling af donationer, eller
 - b) en proces, hvorved en aktiv bestanddel ekstraheres fra den pågældende substans af menneskelig oprindelse, eller den pågældende substans af menneskelig oprindelse omdannes, ved at dens iboende egenskaber ændres

- 37) "substans af menneskelig oprindelse" eller "SoHO": en substans af menneskelig oprindelse som defineret i artikel 3, nr. 1), i forordning (EU) 2024/1938
- 38) "risikostyringsplan": en detaljeret beskrivelse af risikostyringssystemet
- 39) "risikostyringssystem": en række lægemiddelovervågningsaktiviteter og indgreb, der har til formål at identificere, karakterisere, forebygge eller minimere risiciene ved et lægemiddel, herunder vurdering af aktiviteterne og indgrebenes effektivitet
- 40) "miljøriskovurdering" eller "MRV": evaluering af de risici for miljøet eller risici for folkesundheden, der er forbundet med udledning af et lægemiddel i miljøet efter brug og bortskaffelse af dette lægemiddel, samt fastlæggelse af foranstaltninger til forebyggelse, begrænsning og afbødning af risici, og for antimikrobielle lægemidler også en evaluering af risikoen for selektion af antimikrobiel resistens i miljøet som følge af fremstillingen, brugen og bortskaffelsen af dette lægemiddel
- 41) "risiko ved lægemidlets anvendelse": enhver risiko:
- a) forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning for patientens helbred eller folkesundheden
 - b) for uønskede virkninger for miljøet, som knytter sig til lægemidlet
 - c) for uønskede virkninger for folkesundheden som følge af udledning af lægemidlet til miljøet, herunder antimikrobiel resistens

- 42) "masterfil for det virksomme stof": dokumentation udarbejdet af fremstilleren af det virksomme stof, der indeholder oplysninger og dokumenter om kvaliteten af et virksomt stof, herunder en detaljeret beskrivelse af fremstillingsprocessen, kvalitetskontrollen under fremstilling og procesvalidering
- 43) "pædiatrisk undersøgelsesplan": et forsknings- og udviklingsprogram, der har til formål at sikre tilvejebringelse af de data, der er nødvendige for at fastsætte betingelserne for godkendelse af et lægemiddel til behandling af den pædiatriske population
- 44) "den pædiatriske population": den del af befolkningen fra fødsel og op til 18 år
- 45) "recept": enhver recept på lægemidler, der er udstedt af en sundhedsperson, der er beføjet dertil
- 46) "misbrug af lægemidler": den tilsigtede overdrevne brug af lægemidler, uanset om den er vedvarende eller sporadisk, som ledsages af skadelige fysiske eller psykologiske virkninger
- 47) "forholdet mellem fordele og risici": en evaluering af et lægemiddels positive terapeutiske virkninger i forhold til de risici, der er beskrevet i nr. 41), litra a)
- 48) "repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen": den person, almindeligvis benævnt den lokale repræsentant, der er udpeget af indehaveren af markedsføringstilladelsen til at repræsentere indehaveren af markedsføringstilladelsen i den berørte medlemsstat

- 49) "indlægsseddel": en indlægsseddel indeholdende information, der er bestemt til brugeren, og som ledsager lægemidlet
- 50) "ydre emballage": den emballage, der omgiver den indre emballage
- 51) "indre emballage": den beholder eller enhver anden form for pakning, som er i direkte kontakt med lægemidlet
- 52) "mærkning": de oplysninger, der er påført den indre eller den ydre emballage
- 53) "lægemidlets navn":
a) et særnavn, der ikke kan forveksles med fællesnavnet, eller
b) et fællesnavn eller et videnskabeligt navn med tilføjelse af et varemærke eller af navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen
- 54) "fællesnavn": det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn for et virksomt stof
- 55) "styrke" for så vidt angår et lægemiddel: et lægemiddels indhold af virksomme stoffer udtrykt i mængde pr. doseringsenhed, rumfangsenhed eller vægtenhed alt efter doseringsform

- 56) "forfalsket lægemiddel": ethvert lægemiddel med en urigtig beskrivelse af:
- a) dets identitet, herunder dets emballage og mærkning, dets navn eller dets sammensætning, hvad angår enhver af bestanddelene, herunder hjælpestoffer, eller styrken af disse bestanddele
 - b) dets oprindelse, herunder dets fremstiller, fremstillingsland, oprindelsesland eller indehaver af markedsføringstilladelsen, eller
 - c) dets historie, herunder fortegnelser og dokumenter vedrørende de anvendte distributionskanaler

Denne definition omfatter ikke utilsigtede kvalitetsmangler og berører ikke krænkelse af intellektuelle ejendomsrettigheder

- 57) "folkesundhedsmæssig krisesituation": en folkesundhedsmæssig krisesituation, der er anerkendt på EU-plan af Kommissionen i henhold til artikel 23, stk. 1, i forordning (EU) 2022/2371

- 58) "almennyttig enhed": en fysisk eller juridisk person, der ikke skaber eller har til hensigt at skabe fortjeneste, eller som ikke direkte eller indirekte kontrolleres af en enhed, der arbejder med fortjeneste for øje, og som ikke har indgået nogen aftale med en sådan enhed om sponsorering af eller deltagelse i udviklingen af lægemidlet, og, hvis der er tale om en juridisk person, ikke ejes af en sådan enhed; "enheder, der ikke udøver en økonomisk aktivitet" som omhandlet i bilag V til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2024/568⁴⁷ betragtes som almennyttige enheder
- 59) "mikrovirksomheder og små og mellemstore virksomheder": mikrovirksomheder og små og mellemstore virksomheder som defineret i artikel 2 i bilaget til Kommissionens henstilling 2003/361/EF⁴⁸
- 60) "ændring" eller "ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse":
- a) enhver ændring af indholdet af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i dette direktivs artikel 7, stk. 2, artikel 10-15 eller artikel 65, i bilag I og II til dette direktiv samt i artikel 7 i forordning (EU) 2026/...⁺, eller

⁴⁷ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2024/568 af 7. februar 2024 om gebyrer og afgifter, der skal betales til Det Europæiske Lægemiddelagentur, om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/745 og (EU) 2022/123 og om ophævelse af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 658/2014 og Rådets forordning (EF) nr. 297/95 (EUT L, 2024/568, 14.2.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj>).

⁴⁸ Kommissionens henstilling 2003/361/EF af 6. maj 2003 om definitionen af mikrovirksomheder, små og mellemstore virksomheder (EUT L 124 af 20.5.2003, s. 36, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj>).

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- b) enhver ændring af betingelserne i afgørelsen om udstedelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, herunder produktresuméet, og eventuelle betingelser, forpligtelser eller begrænsninger, der påvirker markedsføringstilladelsen, eller ændringer i mærkningen eller indlægssedlen i forbindelse med ændringer i produktresuméet
- 61) "sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring": enhver undersøgelse vedrørende et godkendt lægemiddel, som foretages med henblik på at identificere, karakterisere eller kvantificere en sikkerhedsrisiko, bekræfte lægemidlets sikkerhedsprofil eller måle effektiviteten af risikostyringsforanstaltninger
- 62) "lægemiddelovervågningssystem": et system, som indehaveren af markedsføringstilladelsen eller medlemsstaterne anvender til at varetage de opgaver og det ansvar, der er omhandlet i kapitel IX, og som tager sigte på at overvåge sikkerheden ved godkendte lægemidler og påvise ændringer i forholdet mellem fordele og risici
- 63) "masterfil for lægemiddelovervågningssystemet": en detaljeret beskrivelse af det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender i forbindelse med et eller flere godkendte lægemidler
- 64) "bivirkning": en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel

- 65) "alvorlig bivirkning": en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade
- 66) "uventet bivirkning": en bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke er i overensstemmelse med produktresuméet
- 67) "homøopatisk lægemiddel": et lægemiddel fremstillet af homøopatiske stammer i overensstemmelse med en homøopatisk fremstillingsmetode beskrevet i den europæiske farmakopé eller i mangel heraf i de farmakopéer, der på nuværende tidspunkt har officiel status i medlemsstaterne
- 68) "traditionelt plantelægemiddel": et plantelægemiddel, som opfylder betingelserne i artikel 138, stk. 1
- 69) "plantelægemiddel": ethvert lægemiddel, der som aktive bestanddele udelukkende indeholder en eller flere droger eller en eller flere drogetilberedninger eller en sammensætning af en eller flere sådanne droger og en eller flere sådanne drogetilberedninger
- 70) "droger": alle hovedsageligt hele, fragmenterede eller skårede planter, plantedele, alger, svampe eller laver, som foreligger i ubehandlet – normalt tørret eller frisk – form; en præcis definition heraf omfatter den anvendte plantedel og det botaniske navn ifølge det binomiale system (slægt, art, varietet og autor)

- 71) "drogetilberedninger": tilberedninger, som er fremstillet ved at behandle droger ved ekstraktion, destillation, presning, fraktionering, rensning, opkoncentrering eller fermentering, herunder findelte eller pulveriserede droger, tinkturer, ekstrakter, æteriske olier, pressesafter og forarbejdede ekssudater
- 72) "tilsvarende produkt": et produkt med de samme virksomme stoffer, uden hensyn til de anvendte hjælpestoffer, samme eller lignende formål, tilsvarende styrke og dosering og samme eller lignende administrationsvej som det traditionelle plantelægemiddel, for hvilket der er ansøgt om registrering som traditionelt anvendt lægemiddel
- 73) "fremstilling af lægemidler": enhver proces, der indgår i fremstillingen af et lægemiddel på grundlag af virksomme stoffer og hjælpestoffer, og enhver dertil knyttet proces, herunder forarbejdning, påfyldning, sterilisation og samling, mærkning, indre emballering, og ydre emballering, og ompakning, opbevaring, kvalitetskontrol samt frigivelse
- 74) "decentraliseret fremstilling": en række fremstillingsaktiviteter i forbindelse med lægemidler, der udføres under kontrol af et centralt fremstillingssted, som fører tilsyn med et eller flere decentraliserede fremstillingssteder, hvor sådanne aktiviteter finder sted, og som er beliggende i tilstrækkelig nærhed af patienterne

- 75) "fremstilling af virksomme stoffer": enhver proces, der indgår i fremstillingen af et virksomt stof på grundlag af udgangsmaterialer, og enhver dertil knyttet proces, herunder forarbejdning, emballering, mærkning og ompakning, opbevaring, kvalitetskontrol samt frigivelse
- 76) "engrosforhandling" for så vidt angår lægemidler: enhver form for virksomhed, som består i at aftage, opbevare, levere eller eksportere lægemidler, med eller uden fortjeneste for øje, med undtagelse af udlevering af lægemidler til offentligheden; sådan virksomhed udøves sammen med fremstillere eller deres depositarer, importører, andre engrosforhandlere eller med apotekere og andre personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden i den berørte medlemsstat
- 77) "formidling af lægemidler": enhver form for virksomhed i tilknytning til salg eller køb af lægemidler, undtagen engrosforhandling, der ikke indbefatter fysisk håndtering, og som består i at forhandle uafhængigt og på vegne af en anden juridisk eller fysisk person
- 78) "forpligtelse til offentlig tjeneste": forpligtelse til til stadighed at sikre et tilstrækkeligt udvalg af lægemidler, som imødekommer behovene i et bestemt geografisk område, og til at sikre levering af de produkter, der anmodes om, med meget kort frist inden for hele det pågældende område.

2. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at ændre definitionerne i stk. 1, nr. 2)-7), 9), 10), 14), 17)-23), 25), 26), 27) og 30)-36), for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling og under hensyntagen til definitioner fastlagt på EU-plan og på internationalt plan, uden at anvendelsesområdet for definitionerne ændres.

Kapitel II

Krav til ansøgninger om nationale og centraliserede markedsføringstilladelser

AFDELING 1

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 6

Markedsføringstilladelser

1. Et lægemiddel må kun markedsføres i en medlemsstat, hvis der er udstedt en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med dette direktivs kapitel III ("national markedsføringstilladelse") eller i overensstemmelse med forordning (EU) 2026/...⁺ ("centraliseret markedsføringstilladelse").

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Hvis der er udstedt en første markedsføringstilladelse for et lægemiddel, skal enhver udvikling af dette lægemiddel såsom yderligere terapeutiske indikationer, styrker, lægemiddelformer, administrationsveje eller pakningsstørrelser, samt enhver ændring af markedsføringstilladelsen, være omfattet af den oprindelige markedsføringstilladelse eller af en særskilt markedsføringstilladelse som omhandlet i stk. 1. Alle disse markedsføringstilladelser anses for at høre ind under samme samlede markedsføringstilladelse, navnlig med hensyn til ansøgninger om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 10-13, herunder hvad angår udløbet af den regulatoriske databeskyttelsesperiode for ansøgninger, der henviser til et referencelægemiddel.

Artikel 7

Generelle krav til ansøgninger om markedsføringstilladelse

1. For at opnå en markedsføringstilladelse indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse elektronisk til medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, i et fælles format. Agenturet stiller det fælles format til rådighed efter høring af medlemsstaterne.
2. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde de oplysninger og dokumenter, der er angivet i bilag I i overensstemmelse med bilag II. Hvis det er relevant, kan ansøgningen om markedsføringstilladelse indeholde resumédokumenter, certifikater, forsøgsprotokoller eller masterfiler i overensstemmelse med dette kapitels afdeling 4 og med bilag II.

3. Dokumenter og oplysninger om resultaterne af de i bilag I omhandlede farmaceutiske og ikkekliniske forsøg og kliniske undersøgelser skal ledsages af udførlige resuméer i overensstemmelse med dette direktivs artikel 8 samt underbyggende rådata i overensstemmelse med dette direktivs artikel 32, stk. 1, litra e), eller med artikel 7 i forordning (EU) 2026/...⁺.
4. Det i bilag I omhandlede risikostyringssystem skal stå i et rimeligt forhold til de identificerede risici og de potentielle risici ved lægemidlet og behovet for sikkerhedsdata efter tilladelse til markedsføring.
5. Ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der ikke er godkendt i Unionen på tidspunktet for dette direktivs ikrafttræden, og for nye terapeutiske indikationer, herunder pædiatriske indikationer, nye lægemiddelformer, nye styrker og nye administrationsveje for godkendte lægemidler, som er omfattet af beskyttelse enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til forordning (EF) nr. 469/2009 eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat, skal indeholde et af følgende:
 - a) resultaterne af alle de undersøgelser, der er foretaget, og nærmere angivelse af alle de oplysninger, der er indsamlet, i overensstemmelse med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan
 - b) en afgørelse fra agenturet om dispensation for grupper af lægemidler eller et bestemt lægemiddel i henhold til artikel 77 i forordning (EU) 2026/...⁺

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- c) en afgørelse fra agenturet om udsættelse i henhold til artikel 83 i forordning (EU) 2026/...⁺
- d) en afgørelse vedtaget af agenturet efter samråd med Kommissionen i henhold til artikel 85 i forordning (EU) 2026/...⁺ om midlertidig fravigelse af dette afsnits litra a)-d) i tilfælde af en folkesundhedsmæssig krisesituation.

Dokumenterne i henhold til første afsnits litra a)-d) skal samlet dække alle undergrupper af den pædiatriske population.

- 6. Denne artikels stk. 5 finder ikke anvendelse på lægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 10, 12, 14 og 129-145, eller lægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 11 og 13, og som ikke er omfattet af beskyttelse enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til forordning (EF) nr. 469/2009 eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat.
- 7. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal dokumentere, at princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse af dyreforsøg til videnskabelige formål er fulgt i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU for alle dyreforsøg, der er foretaget til støtte for ansøgningen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Ansøgeren om markedsføringstilladelse må ikke udføre dyreforsøg, hvis der findes videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr. Hvis der ikke findes videnskabeligt tilfredsstillende forsøgsmetoder uden brug af dyr, udføres dyreforsøg i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU.

Artikel 8
Ekspertverifikation

1. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal sikre, at de i artikel 7, stk. 3, omhandlede udførlige resuméer er udarbejdet og underskrevet af eksperter med de fornødne tekniske eller faglige kvalifikationer, inden de forelægges for medlemsstatens kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant. Eksperternes tekniske eller faglige kvalifikationer skal fremgå af et kortfattet curriculum vitae.
2. De i denne artikels stk. 1 omhandlede eksperter skal begrunde en eventuel anvendelse af den i artikel 14 omhandlede videnskabelige bibliografiske dokumentation i overensstemmelse med de i bilag II fastsatte krav.

Artikel 9
Lægemidler fremstillet uden for Unionen

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at:

- a) deres kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kontrollerer, at fremstillere og importører af lægemidler fra tredjelande er i stand til at gennemføre fremstillingen af lægemidler under overholdelse af de i bilag I indeholdte angivelser og foretage kontrol efter de metoder, der er beskrevet i de oplysninger, der ledsager ansøgningen, jf. bilag I
- b) deres kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, i begrundede tilfælde kan give fremstillere og importører af lægemidler fra tredjelande tilladelse til at lade visse dele af fremstillingen eller af den i litra a) omhandlede kontrol udføre af tredjemand; i så fald foretages de kompetente myndigheders kontrol også i den udpegede virksomhed.

AFDELING 2

SÆRLIGE KRAV TIL FORKORTEDE, BIBLIOGRAFISKE ELLER SAMTYKKEBASEREDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Artikel 10

Ansøgninger om markedsføringstilladelse vedrørende generiske lægemidler

1. Uanset artikel 7, stk. 2, er ansøgeren om markedsføringstilladelse for et generisk lægemiddel ikke forpligtet til at forelægge medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, resultaterne af ikkekliniske forsøg og kliniske undersøgelser, hvis det er godtgjort, at det generiske lægemiddel er ækvivalent med referencelægemidlet.
2. Med henblik på at godtgøre et generisk lægemiddels ækvivalens som omhandlet i stk. 1 skal ansøgeren om markedsføringstilladelse:
 - a) forelægge medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, ækvivalensundersøgelser eller fremlægge en begrundelse for, at sådanne undersøgelser ikke er gennemført, og
 - b) dokumentere, at det generiske lægemiddel opfylder de relevante kriterier i de relevante detaljerede retningslinjer.

3. Stk. 1 gælder ligeledes, hvis referencelægemidlet ikke har været godkendt i den medlemsstat, hvor ansøgningen om markedsføringstilladelse for det generiske lægemiddel er indgivet. I så fald skal ansøgeren om markedsføringstilladelse i ansøgningen om markedsføringstilladelse for det generiske lægemiddel angive navnet på den medlemsstat, hvor referencelægemidlet er eller har været godkendt.

Efter anmodning fra den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor ansøgningen om markedsføringstilladelse for det generiske lægemiddel er indgivet, skal den kompetente myndighed i den anden medlemsstat inden en måned videresende en bekræftelse af, at referencelægemidlet er eller har været godkendt, samt referencelægemidlets fulde sammensætning og om nødvendigt anden relevant dokumentation.

Forskellige orale lægemiddelformer med øjeblikkelig frigivelse betragtes som samme lægemiddelform.

4. De forskellige salte, estere, ethere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et virksomt stof betragtes som samme virksomme stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed eller virkning. Ansøgeren om markedsføringstilladelse for det generiske lægemiddel skal fremlægge yderligere oplysninger, som godtgør, at de forskellige salte, estere, ethere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et virksomt stof ikke afviger betydeligt i disse egenskaber.

5. Er der tale om en betydelig forskel i egenskaber som omhandlet i stk. 4, skal ansøgeren i en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 11 fremlægge yderligere oplysninger for at dokumentere sikkerheden eller virkningen af de forskellige salte, estere, ethere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af det godkendte virksomme stof i referencelægemidlet.

Artikel 11

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for hybride lægemidler

For en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der ikke falder ind under definitionen af et generisk lægemiddel eller adskiller sig fra referencelægemidlet med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer ("hybridt lægemiddel"), skal resultaterne af de relevante ikkekliniske forsøg eller kliniske undersøgelser fremlægges for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, i det omfang det er nødvendigt for at etablere en videnskabelig forbindelse med de data, der er lagt til grund for markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet, og for at dokumentere det hybride lægemiddels sikkerheds- og virkningsprofil.

Artikel 12

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for biosimilære lægemidler

For et biosimilært lægemiddel skal resultaterne af passende sammenlignende test og undersøgelser forelægges for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant. De supplerende data, der skal forelægges, skal med hensyn til art og mængde opfylde de relevante kriterier i bilag II og de tilhørende detaljerede retningslinjer. Resultaterne af andre test og undersøgelser fra referencelægemidlets sagsmateriale er ikke påkrævet.

Artikel 13

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for biohybride lægemidler

For et biologisk lægemiddel, der ikke falder ind under definitionen af et biosimilært lægemiddel, eller som adskiller sig fra det biologiske referencelægemiddel med hensyn til styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller terapeutiske indikationer ("biohybridt lægemiddel"), skal resultaterne af de relevante ikkekliniske forsøg eller kliniske undersøgelser fremlægges for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, i det omfang det er nødvendigt for at etablere en videnskabelig forbindelse med de data, der er lagt til grund for markedsføringstilladelsen for det biologiske referencelægemiddel, og for at dokumentere det biohybride lægemiddels sikkerheds- og virkningsprofil.

Artikel 14

Ansøgninger om markedsføringstilladelse baseret på bibliografiske data

Ansøgeren om markedsføringstilladelse er, uanset artikel 7, stk. 2, ikke forpligtet til at fremlægge resultaterne af ikkekliniske forsøg eller kliniske undersøgelser, hvis ansøgeren om markedsføringstilladelse kan dokumentere, at de virksomme stoffer i lægemidlet har fundet almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område i mindst ti år inden for Unionen med samme terapeutiske formål og administrationsvej, og at de er effektive og tilstrækkeligt sikre i forhold til de i bilag II fastsatte betingelser. I sådanne tilfælde erstattes test- og forsøgsresultaterne af relevante bibliografiske data i form af videnskabelig litteratur, og ansøgeren om markedsføringstilladelse etablerer en videnskabelig bro mellem de bibliografiske data og det pågældende lægemiddel.

Ansøgninger om markedsføringstilladelse på grundlag af denne artikel kan kun indgives, forudsat at ansøgeren om markedsføringstilladelse kan dokumentere, at:

- a) der på tidspunktet for indgivelse af ansøgningen om markedsføringstilladelse ikke er eller har været godkendt noget referencelægemiddel i Unionen for det virksomme stof i det pågældende lægemiddel
- b) selv om et referencelægemiddel har været godkendt i Unionen for det virksomme stof i det pågældende lægemiddel, er det ikke tilgængeligt på markedet i Unionen på tidspunktet for indgivelse af ansøgningen om markedsføringstilladelse, eller
- c) ansøgningen om markedsføringstilladelse vedrører et plantelægemiddel, hvis virkning og sikkerhed er fastslået og dokumenteret i en relevant EU-monografi for plantelægemidler.

Artikel 15

Ansøgninger om markedsføringstilladelse baseret på samtykke

Efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse kan indehaveren af markedsføringstilladelsen ved en dataadgangstilladelse give sit samtykke til, at der henvises til enhver dokumentation omhandlet i artikel 7, stk. 2, med henblik på behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse for andre lægemidler, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til virksomme stoffer og samme lægemiddelform.

AFDELING 3

SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE FOR VISSE KATEGORIER AF LÆGEMIDLER

Artikel 16

Fast dosis-kombinationslægemidler, platformsmarkedsføringstilladelse og multilægemiddelpakninger

1. Hvis det er behørigt begrundet af kliniske hensyn, kan der udstedes en markedsføringstilladelse for et fast dosis-kombinationslægemiddel.

2. Hvis det er behørigt begrundet af kliniske hensyn, kan der udstedes en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der består af en fast bestanddel samt en variabel bestanddel, der er defineret på forhånd, med det formål, hvis det er relevant, at målrette det mod forskellige varianter af en infektiøs agens eller om nødvendigt skræddersy lægemidlet til en bestemt patients eller patientgruppes karakteristika ("platformsmarkedsføringstilladelse").

Inden ansøgeren indgiver en ansøgning om markedsføringstilladelse for et sådant lægemiddel, skal vedkommende indhente godkendelse til indgivelse af ansøgningen fra medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.

3. Hvis det er begrundet af hensyn til folkesundheden, kan der undtagelsesvist udstedes en markedsføringstilladelse for en multilægemiddelpakning, hvis de virksomme stoffer ikke kan kombineres i et fast dosis-kombinationslægemiddel.

Inden ansøgeren indgiver en ansøgning om markedsføringstilladelse for en sådan multilægemiddelpakning, skal vedkommende indhente godkendelse til indgivelse af ansøgningen fra medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.

Artikel 17

Radioaktive lægemidler

1. Der kræves markedsføringstilladelse for radionuklidgeneratorer, kit for tilberedning af radioaktive lægemidler og radionuklidprækursorer, medmindre disse anvendes som udgangsmaterialer, virksomme stoffer eller mellemprodukter til radioaktive lægemidler, der er omfattet af en markedsføringstilladelse udstedt i henhold til artikel 6, stk. 1.

2. En markedsføringstilladelse er ikke påkrævet for radioaktive lægemidler, der er tilberedt på anvendelsestidspunktet af en person eller et institut, der i overensstemmelse med national lovgivning er autoriseret til at anvende sådanne radioaktive lægemidler i et godkendt sygehus el.lign., og som udelukkende er tilberedt på grundlag af godkendte radionuklidgeneratorer, kit for tilberedning af radioaktive lægemidler eller radionuklidprækursorer i overensstemmelse med produktresuméet.

Artikel 18

Antimikrobielle lægemidler

1. En ansøgning om markedsføringstilladelse, der vedrører et antimikrobielt lægemiddel, skal, ud over de i artikel 7, stk. 2, omhandlede oplysninger, indeholde følgende i overensstemmelse med bilag I:
 - a) en plan for antimikrobiel forvaltning
 - b) en beskrivelse af de særlige oplysningskrav, der er beskrevet i artikel 72.
2. Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, gennemgår de oplysninger, der er indgivet i overensstemmelse med stk. 1. Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, pålægger indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligtelser, hvis den finder de risikobegrænsende foranstaltninger i planen for antimikrobiel forvaltning utilfredsstillende.

3. Hvis en pakning med antimikrobielle lægemidler er beregnet til direkte udlevering til en patient, sikrer indehaveren af markedsføringstilladelsen, at pakningsstørrelsen for det antimikrobielle lægemiddel er i overensstemmelse med sædvanlig dosering og behandlingsvarighed.

Artikel 19

Integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr

1. For integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr skal ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der dokumenterer, at anvendelsen af den integrerede kombination af lægemidlet og det medicinske udstyr er sikker og effektiv.

Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, vurderer forholdet mellem fordele og risici ved den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr under hensyntagen til hensigtsmæssigheden af anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr.

2. De relevante generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til forordning (EU) 2017/745 finder anvendelse for så vidt angår sikkerheden og ydeevnen for den del af den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr, der udgøres af det medicinske udstyr.

3. Ansøgningen om markedsføringstilladelse for den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr skal indeholde dokumentation i overensstemmelse med bilag II til dette direktiv, der dokumenterer, at det medicinske udstyr, der udgør en del af den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr, er i overensstemmelse med de generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til forordning (EU) 2017/745 ("overensstemmelsesvurdering"), herunder resultaterne af overensstemmelsesvurderingen eller, hvor det er relevant, en udtalelse fra et bemyndiget organ om at det medicinske udstyr er i overensstemmelse med de generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til forordning (EU) 2017/745.
4. I sin vurdering af den pågældende integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr anerkender medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, resultaterne af overensstemmelsesvurderingen, herunder, hvis det er relevant, resultaterne af et bemyndiget organs vurdering.
5. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal efter anmodning fra medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr, der måtte være relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved den integrerede kombination af et lægemiddel og medicinsk udstyr.

Artikel 20

Lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik

1. For lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, skal ansøgeren om markedsføringstilladelse fremlægge data, der dokumenterer, at anvendelsen af lægemidlet, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr eller med det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, er sikker og effektiv.

Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, vurderer forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet under hensyntagen til anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik.

2. For lægemidler, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, skal det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik opfylde kravene i forordning (EU) 2017/745 eller (EU) 2017/746, alt efter hvad der er relevant.
3. Ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, skal indeholde dokumentation i overensstemmelse med bilag II, hvoraf det fremgår, at det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik er i overensstemmelse med de generelle krav til sikkerhed og ydeevne, herunder, hvis det er relevant, resultaterne af vurderingen eller overensstemmelsesvurderingsrapporten fra et bemyndiget organ.

4. I sin vurdering af det lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, anerkender medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, resultaterne af vurderingen af, om det pågældende medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik er i overensstemmelse med de generelle krav til sikkerhed og ydeevne i bilag I til forordning (EU) 2017/745 eller bilag I til forordning (EU) 2017/746, alt efter hvad der er relevant, herunder, hvis det er relevant, resultaterne af et bemyndiget organs vurdering.
5. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal efter anmodning fra medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, der måtte være relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved det lægemiddel, der udelukkende anvendes sammen med medicinsk udstyr eller med medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, under hensyntagen til anvendelsen af lægemidlet sammen med det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik.
6. Et lægemiddel, hvis virkning ikke blot supplerer den virkning, det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik har, skal opfylde kravene i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/...⁺ under hensyntagen til dets anvendelse sammen med det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, uden at dette berører de specifikke krav i forordning (EU) 2017/745 eller (EU) 2017/746, alt efter hvad der er relevant.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Med henblik på dette stykke skal ansøgeren om markedsføringstilladelse efter anmodning fra medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det medicinske udstyr eller det medicinske udstyr til in vitro-diagnostik, under hensyntagen til dets anvendelse sammen med lægemidlet, der måtte være relevante for overvågningen af lægemidlet efter tilladelse til markedsføring, uden at dette berører de specifikke krav i forordning (EU) 2026/...⁺.

Artikel 21

Kombinationer af lægemidler og andre produkter end medicinsk udstyr

1. For kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr fremlægger ansøgeren om markedsføringstilladelse data, der dokumenterer, at anvendelsen af kombinationen af lægemidlet og det andet produkt er sikker og effektiv.

Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, vurderer forholdet mellem fordele og risici ved den pågældende kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr under hensyntagen til anvendelsen af lægemidlet sammen med det andet produkt.

2. Ansøgeren om markedsføringstilladelse skal efter anmodning fra medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, fremlægge alle yderligere oplysninger vedrørende det andet produkt end medicinsk udstyr, som er relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved den pågældende kombination af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr, under hensyntagen til hensigtsmæssigheden af anvendelsen af lægemidlet sammen med det andet produkt.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kan anmode om en udtalelse fra den myndighed, der er ansvarlig for tilsynet med det andet produkt end medicinsk udstyr.

AFSNIT 4

SÆRLIGE KRAV TIL SAGSMATERIALE

Artikel 22

Risikostyringsplan

1. En ansøger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel omhandlet i artikel 10 og 12 er ikke forpligtet til at fremlægge en risikostyringsplan og en sammenfatning heraf, forudsat at der ikke findes supplerende risikominimeringsforanstaltninger for referencelægemidlet, og forudsat at markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet ikke er blevet tilbagekaldt forud for indgivelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse.
2. Risikostyringsplanen for lægemidler omhandlet i artikel 11 og 13 begrænses til forskellene mellem disse lægemidler og referencelægemidlet, forudsat at der ikke findes supplerende risikominimeringsforanstaltninger for referencelægemidlet, og forudsat at markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet ikke er blevet tilbagekaldt forud for indgivelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse.

Artikel 23

MRV og andre miljøoplysninger

1. Ved udarbejdelsen af den MRV, der skal forelægges i henhold til artikel 7, stk. 2, tager ansøgeren om markedsføringstilladelse hensyn til de videnskabelige retningslinjer for MRV for humanmedicinske lægemidler som omhandlet i nærværende artikels stk. 5 eller giver medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, en rettidig og behørig begrundelse for eventuelle afvigelser fra de videnskabelige retningslinjer. Ansøgeren om markedsføringstilladelse tager hensyn til eksisterende risikovurderinger udarbejdet i henhold til andre EU-retsakter, hvor sådanne foreligger.
2. Det skal af MRV'en fremgå, om lægemidlet eller nogle af dets ingredienser eller andre bestanddele er hormonforstyrrende eller er blevet kategoriseret i en af følgende fareklasser i overensstemmelse med kriterierne i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1272/2008⁴⁹:
 - a) persistente, bioakkumulerende og toksiske (PBT)
 - b) meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB)
 - c) persistente, mobile og toksiske (PMT)
 - d) meget persistente og meget mobile (vPvM).

⁴⁹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1272/2008 af 16. december 2008 om klassificering, mærkning og emballering af stoffer og blandinger og om ændring og ophævelse af direktiv 67/548/EØF og 1999/45/EF og om ændring af forordning (EF) nr. 1907/2006 (EUT L 353 af 31.12.2008, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj>).

3. Ansøgeren skal lade MRV'en omfatte risikobegrænsende foranstaltninger med det formål at undgå eller, hvor dette ikke er muligt, begrænse emissioner til luft, vand og jord af lægemidlers ingredienser og bestanddele opført som forurenende stoffer i direktiv 2000/60/EF, 2006/118/EF, 2008/105/EF og 2010/75/EU. Ansøgeren skal fremlægge en detaljeret begrundelse for, hvorfor de foreslåede risikobegrænsende foranstaltninger er hensigtsmæssige og tilstrækkelige til at imødegå de identificerede risici for miljøet.
4. MRV'en for et antimikrobielt lægemiddel skal omfatte en evaluering af risikoen for selektion af antimikrobiel resistens i miljøet forårsaget af fremstillingsforsyningskæden som helhed i og uden for Unionen samt af brugen og bortskaffelsen, herunder sundhedspersoners og patienters brug og bortskaffelse, af det antimikrobielle lægemiddel, idet der, hvor det er relevant, skal tages hensyn til eksisterende internationale standarder, hvorved der er fastsat beregnede nuleffektkoncentrationer (Predicted No-Effect Concentrations (PNEC'er)) specifikt for antibiotika.
5. Agenturet udarbejder videnskabelige retningslinjer i overensstemmelse med artikel 144, stk. 1, litra zm), i forordning (EU) 2026/...⁺ med henblik på at præcisere de tekniske detaljer vedrørende MRV-kravene for humanmedicinske lægemidler, herunder for andre antimikrobielle lægemidler end antibiotika. Agenturet hører, hvor det er relevant, Det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA), Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA), Det Europæiske Miljøagentur (EEA) og Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme (ECDC) om udarbejdelsen af disse videnskabelige retningslinjer.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Hvis der fremkommer nye oplysninger vedrørende vurderingskriterierne for en MRV, som vil kunne resultere i en ændring af konklusionerne heri, forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen uden unødigt ophold en ajourført MRV for medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant. Den ajourførte MRV skal omfatte alle relevante oplysninger fra miljøovervågning, herunder overvågning i henhold til direktiv 2000/60/EF, og fra økotoksicitetstest og nye eller ajourførte risikovurderinger i henhold til andre EU-retsakter, som omhandlet i denne artikels stk. 1, samt data om miljømæssig eksponering.

Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, anmoder, hvis der er tale om en MRV foretage før den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden], indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ajourføre MRV'en, hvis der er konstateret manglende oplysninger om lægemidler, der er potentielt miljøskadelige.

7. For lægemidler omhandlet i artikel 10-13 og 15 samt fast dosis-kombinationslægemidler kan ansøgeren om markedsføringstilladelse ved udarbejdelsen af MRV'en henvise til MRV-undersøgelser, der er foretaget for referencelægemidlet, eller til MRV-undersøgelser for alle andre lægemidler, der indeholder samme virksomme stoffer.

Artikel 24

MRV'er for lægemidler, der er godkendt før den 30. oktober 2005

1. Senest den ... [30 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] udarbejder agenturet efter høring af medlemsstaternes kompetente myndigheder, ECHA, EFSA, EEA og ECDC et program for de MRV'er, der skal fremlægges i overensstemmelse med artikel 23 for lægemidler, der blev godkendt før den 30. oktober 2005, som ikke har været genstand for en MRV, og som agenturet har identificeret som værende potentielt miljøskadelige i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 2.

Agenturet gør programmet offentligt tilgængeligt.

2. Agenturet fastsætter de videnskabelige kriterier for identifikation af lægemidler, som er potentielt miljøskadelige, og for prioriteringen af MRV for sådanne lægemidler ved hjælp af en risikobaseret tilgang. Med henblik herpå hører agenturet relevante interessenter og kan anmode indehavere af en markedsføringstilladelse om at fremlægge relevante data eller oplysninger.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, der er identificeret i henhold til programmet som omhandlet i stk. 1, forelægger agenturet en MRV for det pågældende lægemiddel. Agenturet gør resultaterne af MRV'en foretaget af medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, herunder et resumé af de MRV-data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, offentligt tilgængelige.

4. Hvis der i henhold til det i stk. 1 omhandlede program er identificeret mere end ét lægemiddel, der indeholder det samme virksomme stof, og som formodes at udgøre de samme risici for miljøet, tilskynder medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, indehaverne af markedsføringstilladelser til at foretage fælles MRV-undersøgelser for de pågældende lægemidler med henblik på at minimere unødvendig overlappning af data og anvendelse af dyr.
5. Hvis der for lægemidler som omhandlet i artikel 10-13 og 15 og fast dosis-kombinationslægemidler ikke er foretaget en fælles MRV-undersøgelse som omhandlet i nærværende artikels stk. 4, og referencelægemidlet eller lægemidlet, der indeholder det samme virksomme stof, er omfattet af det i nærværende artikels stk. 1 omhandlede program, fremlægges MRV'en, efter at agenturet har gjort resultaterne af vurderingen af MRV'en for det pågældende referencelægemiddel, foretaget af medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, offentligt tilgængelige.

Artikel 25

MRV-monografisystem

1. Agenturet opretter i samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder et system baseret på virksomme stoffer til gennemgang af MRV-data for godkendte lægemidler, som består af monografier for virksomme stoffer ("MRV-monografisystemet"), og offentliggør relevante oplysninger om dette system. Hver MRV-monografi skal indeholde et fuldstændigt sæt data om fysisk-kemiske egenskaber, skæbne i miljøet og effekt baseret på en vurdering af det virksomme stof foretaget af medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.
2. Agenturet udvælger og prioriterer virksomme stoffer, for hvilke det skal udarbejde MRV-monografier. Denne udvælgelse og prioritering baseres på risikobaserede kriterier.
3. Med henblik på en MRV-monografi kan agenturet anmode om oplysninger, undersøgelser og data fra medlemsstaternes kompetente myndigheder og fra indehavere af en markedsføringstilladelse.
4. Agenturet foretager i samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder et "proof of concept"-pilotprojekt vedrørende MRV-monografier, som skal være færdiggjort senest den ... [tre år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden].

5. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 og på grundlag af resultaterne af "proof of concept"-pilotprojektet omhandlet i nærværende artikels stk. 4 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere følgende:
- a) MRV-monografiers indhold og format
 - b) procedurene for vedtagelse og ajourføring af MRV-monografierne
 - c) procedurene for fremlæggelse af oplysninger, undersøgelser og data omhandlet i stk. 3
 - d) de risikobaserede kriterier for udvælgelse og prioritering af virksomme stoffer i henhold til stk. 2
 - e) brugen af MRV-monografier i forbindelse med indgivelse af nye ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til støtte for MRV'en for disse lægemidler.

Artikel 26

Masterfil for det virksomme stof

1. Ansøgere om markedsføringstilladelse kan i stedet for at fremlægge de relevante data om et kemisk virksomt stof i et lægemiddel, der kræves i overensstemmelse med bilag II, basere sig på en masterfil for det virksomme stof, et certifikat for masterfilen for det virksomme stof udstedt af agenturet i henhold til denne artikel ("certifikat for masterfilen for det virksomme stof") eller et certifikat, der bekræfter, at det pågældende virksomme stofs kvalitet kontrolleres på passende vis ved hjælp af den relevante monografi i den europæiske farmakopé.

Ansøgere om markedsføringstilladelse må kun basere sig på en masterfil for det virksomme stof, hvis der ikke findes noget certifikat for den samme masterfil for det virksomme stof.

2. Agenturet er ansvarligt for at udstede certifikater for masterfilen for det virksomme stof.
3. Agenturet kan udstede et certifikat for masterfilen for det virksomme stof til fremstilleren af et virksomt stof, såfremt de relevante data om det pågældende virksomme stof ikke allerede er omfattet af en monografi fra den europæiske farmakopé eller af et certifikat for masterfilen for det virksomme stof.

For at opnå et certifikat for masterfilen for det virksomme stof skal der indgives en ansøgning om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof til agenturet. Ansøgeren om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof skal dokumentere, at det pågældende virksomme stof ikke allerede er omfattet af en monografi fra den europæiske farmakopé eller et certifikat for masterfilen for det virksomme stof. Agenturet behandler ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof og udsteder i tilfælde af et positivt udfald certifikatet for masterfilen for det virksomme stof, som er gyldigt i hele Unionen. Ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof kan indgives til agenturet særskilt fra en ansøgning om markedsføringstilladelse. For så vidt angår centraliserede markedsføringstilladelser kan ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof indgives som en del af ansøgningen om markedsføringstilladelse for det tilsvarende lægemiddel.

Agenturet opretter og vedligeholder et arkiv over masterfiler for virksomme stoffer og tilhørende vurderingsrapporter og certifikater og sikrer, at personoplysninger og oplysninger af kommercielt fortrolig karakter beskyttes. Agenturet sikrer, at medlemsstaternes kompetente myndigheder har adgang til arkivet.

4. Masterfilen for det virksomme stof og certifikatet for masterfilen for det virksomme stof skal indeholde alle de oplysninger om det virksomme stof, der kræves i overensstemmelse med bilag II.
5. Indehaveren af et certifikat for masterfilen for det virksomme stof skal holde masterfilen for det virksomme stof ajour i lyset af den videnskabelige og teknologiske udvikling og indføre de ændringer, der måtte være nødvendige for at sikre, at det virksomme stof fremstilles og kontrolleres i overensstemmelse med almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.
6. Efter anmodning fra agenturet skal fremstilleren af det virksomme stof, for hvilket der er indgivet en ansøgning om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, eller indehaveren af et certifikat for masterfilen for det virksomme stof underkastes inspektion med det formål at efterprøve oplysningerne i ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof eller masterfilen for det virksomme stof eller deres overensstemmelse med de principper for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer, der er omhandlet i artikel 163.

Hvis fremstilleren af et virksomt stof nægter at lade sig underkaste en sådan inspektion, kan agenturet suspendere eller helt indstille behandlingen af ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof.

7. Hvis indehaveren af et certifikat for masterfilen for det virksomme stof ikke opfylder forpligtelserne i stk. 5 og 6, kan agenturet suspendere certifikatet eller trække det tilbage, og medlemsstaternes kompetente myndigheder eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, kan suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, der er baseret på det pågældende certifikat, og træffe foranstaltninger til at forbyde udlevering af det pågældende lægemiddel.
8. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er udstedt på grundlag af et certifikat for masterfilen for det virksomme stof, forbliver ansvarlig for og kan drages til ansvar for det pågældende lægemiddel.
9. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere:
 - a) reglerne vedrørende indholdet og formatet af ansøgningen om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof
 - b) reglerne for indgivelse og behandling af en ansøgning om et certifikat for masterfilen for det virksomme stof og for udstedelse af certifikatet
 - c) reglerne for at gøre certifikater for masterfiler for virksomme stoffer offentligt tilgængelige
 - d) reglerne for indførelse af ændringer i masterfilen for det virksomme stof og certifikatet for masterfilen for det virksomme stof
 - e) reglerne om adgang til masterfilen for det virksomme stof og til den tilhørende vurderingsrapport for medlemsstaternes kompetente myndigheder

- f) reglerne om adgang til masterfilen for det virksomme stof og til den tilhørende vurderingsrapport for ansøgere om markedsføringstilladelse og indehavere af en markedsføringstilladelse, der baserer sig på et certifikat for masterfilen.

Artikel 27

Supplerende kvalitetsmasterfiler

1. Ansøgere om markedsføringstilladelse kan i stedet for at fremlægge de relevante data om et andet virksomt stof end et kemisk virksomt stof eller om andre stoffer, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, jf. kravene i bilag II, basere sig på en supplerende kvalitetsmasterfil, et certifikat for en supplerende kvalitetsmasterfil udstedt af agenturet i overensstemmelse med denne artikel ("supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil") eller et certifikat, der bekræfter, at kvaliteten af det pågældende stof er verificeret tilstrækkeligt med den relevante monografi i den europæiske farmakopé.

Ansøgere om markedsføringstilladelse må kun basere sig på et supplerende certifikat for kvalitetsmasterfil, hvis der ikke findes noget certifikat for den samme supplerende kvalitetsmasterfil.

2. Artikel 26, stk. 1, 2, 4, 5, 7 og 8, finder også tilsvarende anvendelse på udstedelse af certifikat for en supplerende kvalitetsmasterfil.
3. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere dette direktiv ved i lyset af den videnskabelige udvikling at identificere de stoffer, som nærværende artikel finder anvendelse på. Et stof identificeres kun i henhold til dette stykke, hvis anvendelsen af supplerende kvalitetsmasterfiler er videnskabeligt begrundet.

4. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere:
- a) reglerne vedrørende indholdet og formatet af ansøgninger om et supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil
 - b) supplerende kvalitetsmasterfiler, for hvilke der kan anvendes et certifikat til at give specifikke oplysninger om kvaliteten af et stof, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel
 - c) reglerne for behandling af en ansøgning om et supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil
 - d) reglerne for at gøre supplerende certifikater for en kvalitetsmasterfil offentligt tilgængelige
 - e) reglerne for indførelse af ændringer i den supplerende kvalitetsmasterfil og det supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil
 - f) reglerne om adgang til den supplerende kvalitetsmasterfil og den tilhørende vurderingsrapport for medlemsstaternes kompetente myndigheder
 - g) reglerne om adgang til den supplerende kvalitetsmasterfil og den tilhørende vurderingsrapport for ansøgere om markedsføringstilladelse og indehavere af en markedsføringstilladelse, der baserer sig på et supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil.

5. Efter anmodning fra agenturet skal fremstilleren af et stof, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af et lægemiddel, for hvilket der er indgivet en ansøgning om et supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil, eller indehaveren af et supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil underkastes inspektion med det formål at efterprøve oplysningerne i ansøgningen om det supplerende certifikat for en kvalitetsmasterfil eller i den supplerende kvalitetsmasterfil.

Hvis fremstilleren af det pågældende stof nægter at lade sig underkaste en sådan inspektion, kan agenturet suspendere eller helt indstille behandlingen af ansøgningen om det supplerende certifikat for kvalitetsmasterfilen.

Artikel 28

Platformsteknologimasterfiler

1. Ansøgere om markedsføringstilladelser kan i stedet for at fremlægge de relevante data vedrørende en platformsteknologi, der kræves i overensstemmelse med bilag II, basere sig på en platformsteknologimasterfil, der er certificeret i overensstemmelse med denne artikels stk. 3. Platformsteknologimasterfilen skal indeholde de oplysninger, der kræves i overensstemmelse med bilag II. Ansøgere om markedsføringstilladelser tager hensyn til de videnskabelige retningslinjer, som agenturet har offentliggjort i denne forbindelse.

2. Indehavere af en markedsføringstilladelse, der baserer sig på en certificeret platformsteknologimasterfil, holder platformsteknologimasterfilen ajour i lyset af den videnskabelige og teknologiske udvikling og indfører de ændringer, der måtte være nødvendige for at sikre, at platformsteknologien er i overensstemmelse med almindeligt anerkendte videnskabelige metoder og det aktuelle tekniske niveau. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der baserer sig på en certificeret platformsteknologimasterfil, forbliver ansvarlig for og kan drages til ansvar for det pågældende lægemiddel.
3. For at certificere en platformsteknologimasterfil indgives der en ansøgning om en certificeret platformsteknologimasterfil til agenturet. Agenturet behandler ansøgningen og certificerer i tilfælde af et positivt udfald platformsteknologimasterfilen.
4. Ansøgningen om en certificeret platformsteknologimasterfil kan kun indgives, efter at agenturet har bekræftet, at ansøgningen om en certificeret platformsteknologimasterfil opfylder betingelserne. Når det er bekræftet, at ansøgningen om en certificeret platformsteknologimasterfil opfylder betingelserne, indgives den som en del af ansøgningen om markedsføringstilladelse for det tilsvarende lægemiddel eller efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen for det tilsvarende lægemiddel.
5. Agenturet opretter og vedligeholder et arkiv over certificerede platformsteknologimasterfiler og tilhørende vurderingsrapporter og sikrer, at personoplysninger og oplysninger af kommercielt fortrolig karakter beskyttes. Agenturet sikrer, at medlemsstaternes kompetente myndigheder har adgang til arkivet.

6. Hvis ejeren af en certificeret platformsteknologimasterfil ikke opfylder de forpligtelser, der er fastsat i denne artikel, kan agenturet suspendere certificeringen eller trække den tilbage, og medlemsstatens kompetente myndigheder eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, kan suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen for lægemidler, der er baseret på den certificerede platformsteknologimasterfil, og træffe foranstaltninger til at forbyde udlevering af de lægemidler, der er baseret på den certificerede platformsteknologimasterfil. Ejeren af en certificeret platformsteknologimasterfil underretter uden unødigt ophold de pågældende indehavere af en markedsføringstilladelse om alle oplysninger, der er relevante for, at disse kan opfylde deres forpligtelser i henhold til stk. 2.
7. Hvis agenturet eller, hvor det er relevant, en medlemsstats kompetente myndighed anmoder herom, gøres platformsteknologien til genstand for en inspektion med det formål at efterprøve oplysningerne i platformsteknologimasterfilen. Hvis ansøgeren om en certificeret platformsteknologimasterfil eller ejeren af den certificerede platformsteknologimasterfil nægter at lade sig underkaste en sådan inspektion, kan agenturet suspendere eller helt indstille behandlingen af ansøgningen om en certificeret platformsteknologimasterfil eller suspendere certificeringen eller trække den tilbage.

Artikel 29

Decentraliseret fremstilling

1. Hvis det er begrundet i de særlige egenskaber ved det fremstillede lægemiddel og overvejelser med hensyn til et lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning såsom kort holdbarhed, eller hvor nærhed til den patient, der behandles, eller tilpasning til en bestemt patient er til patientens fordel, kan ansøgeren om markedsføringstilladelse anmode medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, om at godkende anvendelsen af en decentraliseret fremstilling for det pågældende lægemiddel.
2. Den anmodning, der er omhandlet i stk. 1, indgives som en del af ansøgningen om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med bilag II.
3. Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, vurderer den anmodning, der er omhandlet i stk. 1, som en del af vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse.
4. Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, samarbejder med alle relevante reguleringsmyndigheder, herunder medlemsstatens kompetente myndighed, der fører tilsyn med det centrale fremstillingssted, der er angivet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted, der er udstedt i medfør af artikel 146, forelægges som en del af markedsføringstilladelsesproceduren.
5. Godkendelsen til at anvende decentral fremstilling skal fremgå af betingelserne i markedsføringstilladelsen.

6. Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kan trække en godkendelse til anvendelse af decentral fremstilling tilbage, hvis den konkluderer, at den begrundelse, der er omhandlet i stk. 1, ikke længere er gyldig, eller at betingelserne for decentral fremstilling som omhandlet i artikel 146-152 og 155-157 ikke er opfyldt. Den kompetente myndighed underretter uden unødigt ophold den kompetente myndighed i den medlemsstat, der fører tilsyn med det centrale fremstillingssted, om sådanne omstændigheder.
7. Indehaverne af en markedsføringstilladelse, der anvender decentral fremstilling, giver medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, alle nye oplysninger, der vil kunne medføre en ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen som omhandlet i denne artikels stk. 5 i overensstemmelse med artikel 92.
8. Kommissionen kan vedtage gennemførelsesretsakter med henblik på at fastsætte indholdet og formatet af anmodningen om at anvende decentraliseret fremstilling og at præcisere anvendelsen af stk. 1. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

Artikel 30

Hjælpestoffer

1. Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om de hjælpestoffer, der anvendes i et lægemiddel, i overensstemmelse med kravene i bilag II.

Medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, vurderer hjælpestofferne som en del af lægemidlet.

2. Der må i lægemidler kun anvendes farvestoffer, hvis de er opført på en af følgende lister:
- a) EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer i tabel 1, del B, i bilag II til forordning (EF) nr. 1333/2008, og disse farvestoffer opfylder renhedskriterierne og specifikationerne i forordning (EU) nr. 231/2012
 - b) den af Kommissionen i henhold til stk. 3 opstillede liste over andre farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, end dem, der opført på EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer.
3. Kommissionen kan opstille en liste over andre farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, end dem, der er opført på EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer.

Kommissionen vedtager, hvor det er relevant og på grundlag af en udtalelse fra agenturet, en afgørelse om, hvorvidt et farvestof skal tilføjes på den i første afsnit omhandlede liste over farvestoffer.

Et farvestof må kun tilføjes på den i første afsnit omhandlede liste over farvestoffer, hvis farvestoffet er udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer.

Hvis det er relevant, skal den i første afsnit omhandlede liste over farvestoffer indeholde renhedskriterier, specifikationer eller begrænsninger for de farvestoffer, der er opført på denne liste.

Den i første afsnit omhandlede liste over farvestoffer fastlægges ved hjælp af gennemførelsesretsakter. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

4. Hvis et farvestof, der anvendes i et lægemiddel, er udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer på grundlag af en videnskabelig udtalelse fra EFSA, udsteder agenturet efter anmodning fra Kommissionen eller på eget initiativ uden unødigt ophold en videnskabelig udtalelse om anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler under hensyntagen til EFSA's udtalelse. Agenturets udtalelse vedtages af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, der er omhandlet i artikel 155 i forordning (EU) 2026/...⁺ (Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler).

Agenturet sender uden unødigt ophold Kommissionen sin videnskabelige udtalelse om anvendelsen af det pågældende farvestof i lægemidler sammen med en rapport om vurderingen.

Kommissionen træffer på grundlag af agenturets udtalelse og uden unødigt ophold afgørelse om, hvorvidt det pågældende farvestof må anvendes i lægemidler, og opfører det i givet fald på den i stk. 3, første afsnit, omhandlede liste over farvestoffer.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Er et farvestof udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer af årsager, der ikke nødvendiggør en udtalelse fra EFSA, træffer Kommissionen afgørelse vedrørende anvendelse af det pågældende farvestof i lægemidler og opfører det i givet fald på den i stk. 3, første afsnit, omhandlede liste over farvestoffer. Kommissionen kan i sådanne tilfælde anmode agenturet om en udtalelse vedrørende anvendelsen af farvestoffet i lægemidler.
6. Et farvestof, som er udgået af EU-listen over godkendte fødevaretilsætningsstoffer, kan fortsat anvendes som farvestof i lægemidler, indtil Kommissionen træffer afgørelse om, hvorvidt det pågældende farvestof skal opføres på listen over farvestoffer, som det er tilladt at anvende i lægemidler, i overensstemmelse med stk. 3.
7. Denne artikels stk. 2-6 finder også anvendelse på farvestoffer, der anvendes i veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, nr. 1), i forordning (EU) 2019/6.

AFSNIT 5

TILPASSEDE KRAV TIL SAGSMATERIALE

Artikel 31

*Tilpassede rammer grundet karakteristika, der kendetegner, eller metoder,
der vedrører lægemidlet eller kategorien af lægemidler*

1. Lægemidler eller kategorier af lægemidler, der er opført i bilag VII, er underlagt tilpassede videnskabelige eller tekniske krav med hensyn til godkendelse, lægemiddelovervågning, kontrol og anvendelse af disse lægemidler eller disse kategorier af lægemidler ("tilpasset ramme"). Et lægemiddel eller en kategori af lægemidler opføres i bilag VII, hvis:
 - a) det på grund af videnskabelige eller tekniske karakteristika, der kendetegner lægemidlerne, eller på grund af metoder med tilknytning til lægemidlet eller kategorien af lægemidler ikke er muligt at foretage en tilstrækkelig vurdering eller overvågning af kvaliteten, sikkerheden og virkningen af lægemidlet eller kategorien af lægemidler ved at anvende de krav, der er fastsat i dette direktiv, i forordning (EF) nr. 1394/2007 eller i forordning (EU) 2026/...⁺, og

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- b) de pågældende karakteristika eller metoder med tilknytning til lægemidlet eller kategorien af lægemidler bidrager positivt til kvaliteten, sikkerheden og virkningen af lægemidlet eller kategorien af lægemidler som fastsat i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/...⁺ eller yder et væsentligt til patienters adgang til forebyggelse, diagnosticering, behandling eller patientpleje.
2. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på efter høring af agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder at ændre listen over lægemidler eller kategorier af lægemidler i bilag VII for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.
3. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på efter høring af agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder at supplere dette direktiv ved at fastsætte den tilpassede ramme for lægemidler eller kategorier af lægemidler, der er opført i bilag VII, samt den tekniske dokumentation, der skal fremlægges af ansøgere om markedsføringstilladelse for de lægemidler eller kategorier af lægemidler, som den tilpassede ramme fastsættes for.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Den tilpassede ramme kan indebære specifikke krav og målrettede tekniske tilpasninger af kravene i dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺, som er nødvendige med henblik på at vurdere, om en markedsføringstilladelse omhandlet i dette direktivs artikel 6 kan udstedes for et lægemiddel eller en kategori af lægemidler, der er opført i bilag VII, og for forvaltningen af deres livscyklus. De tekniske tilpasninger skal stå i et rimeligt forhold til den relevante risiko og indvirkning og være baseret på objektive og videnskabelige overvejelser. Navnlig skal enhver teknisk tilpasning sikre, at principperne om kvalitet, sikkerhed og virkning, der er fastsat i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/...⁺, overholdes. Tilpasningerne skal begrænses til det omfang, der er strengt nødvendigt og behørigt begrundet i de karakteristika eller metoder, der har tilknytning til lægemidlet eller kategorien af lægemidler. Kommissionen tager regelmæssigt de tekniske tilpasninger op til revision og evaluerer dem.

4. En markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er underlagt en tilpasset ramme som omhandlet i stk. 3, kan udstedes, forudsat at forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet er gunstigt.
5. Forinden der er vedtaget tekniske tilpasninger i henhold til denne artikels stk. 3 for et lægemiddel eller en kategori af lægemidler opført i bilag VII, kan der i overensstemmelse med artikel 7, stk. 2, indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse for lægemidlet.
6. Når Kommissionen vedtager delegerede retsakter omhandlet i denne artikel, tager den hensyn til alle tilgængelige oplysninger fra en regulatorisk sandkasse etableret i overensstemmelse med artikel 116 i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel III

Procedurer for nationale markedsføringstilladelser

AFDELING 1

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 32

Behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse

1. Ved behandling af en ansøgning om markedsføringstilladelse indgivet i henhold til artikel 7 og 10-15 gælder det, at medlemsstatens kompetente myndighed:
 - a) kontrollerer, at de oplysninger og dokumenter, der er fremlagt til støtte for ansøgningen, overholder artikel 7 og 10-15 ("validering af ansøgningen"), og undersøger, om betingelserne for udstedelse af en markedsføringstilladelse fastsat i artikel 46, 47 og 48 er opfyldt
 - b) kan lade lægemidlet, dets udgangsmaterialer eller ingredienser og som fornødent dets mellemprodukter eller andre bestanddele kontrollere af et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål, med henblik på at sikre, at de kontrolmetoder, som fremstilleren af lægemidler anvender, og som er beskrevet i de oplysninger, der ledsager ansøgningen om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med bilag I, er tilfredsstillende

- c) kan, hvis det er relevant, kræve, at ansøgeren om markedsføringstilladelse giver yderligere oplysninger om de elementer, der er anført i artikel 7 og 10-15
- d) kan overveje og træffe afgørelse vedrørende yderligere dokumentation, der er til rådighed for denne medlemsstats kompetente myndighed, uafhængigt af de data, som ansøgeren om markedsføringstilladelse har fremlagt, underrette ansøgeren om sin afgørelse og begrundelsen for denne afgørelse og kræve, at ansøgeren foretager ændringer i produktresuméet
- e) kan, hvis det er relevant, kræve, at ansøgeren fremlægger rådata vedrørende de farmaceutiske og ikkekliniske forsøg og de kliniske undersøgelser, der er omhandlet i bilag I.

2. Finder medlemsstatens kompetente myndighed i forbindelse med valideringen af ansøgningen omhandlet i stk. 1, litra a), at ansøgningen om markedsføringstilladelse er ufuldstændig eller er behæftet med mangler i et sådant omfang, at det kunne forhindre evalueringen af ansøgningen, underretter den ansøgeren herom og fastsætter en frist for fremlæggelse af de manglende oplysninger og dokumenter.

Fremlægger ansøgeren om markedsføringstilladelse ikke de manglende oplysninger og dokumenter inden for den pågældende frist, anses ansøgningen for at være trukket tilbage af ansøgeren.

3. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed benytter sig af den mulighed, der er omhandlet i stk. 1, litra c), suspenderes de i artikel 33 angivne frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er blevet givet, eller indtil den frist, der er givet ansøgeren til at afgive forklaring, udløber.

4. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed i forbindelse med behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse finder, at de fremlagte data ikke er af tilstrækkelig kvalitet eller modenhed til, at den kan færdiggøre behandlingen af ansøgningen, kan behandlingen af ansøgningen afsluttes inden for 90 dage efter den dato, hvorpå medlemsstatens kompetente myndighed har kontrolleret, at de oplysninger og dokumenter, der er fremlagt til støtte for ansøgningen, overholder artikel 7 og 10-15 ("dato for validering").

Inden behandlingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse afsluttes, sammenfatter medlemsstatens kompetente myndighed manglerne skriftligt. På dette grundlag underretter medlemsstatens kompetente myndighed ansøgeren om markedsføringstilladelse herom og fastsætter en rimelig frist for afhjælpning af manglerne. Behandlingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse suspenderes, indtil ansøgeren om markedsføringstilladelse har afhjulpet manglerne. Afhjælper ansøgeren om markedsføringstilladelse ikke manglerne inden for den frist, der er fastsat af medlemsstatens kompetente myndighed, afsluttes behandlingen, og ansøgningen om markedsføringstilladelse anses for at være trukket tilbage af ansøgeren om markedsføringstilladelse.

5. Når medlemsstatens kompetente myndighed offentliggør oplysningerne om MRV'en og den i artikel 18 omhandlede plan for antimikrobiel forvaltning, sletter den eventuelle oplysninger af kommercielt fortrolig karakter.

6. Hvis en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden i forbindelse med referencelægemidlet behandles efter en særlig procedure i henhold til dette direktiv eller forordning (EU) 2026/...⁺, suspenderer medlemsstaterne behandlingen af enhver ansøgning om markedsføringstilladelse, der er indgivet i henhold til dette direktivs artikel 10-13, og hvori det samme referencelægemiddel anvendes, indtil afslutningen af proceduren vedrørende referencelægemidlet.
7. Hvis medlemsstaternes kompetente myndigheder bliver opmærksomme på, at en ansøgning om markedsføringstilladelse allerede behandles af en anden medlemsstats kompetente myndighed for samme lægemiddel, afviser de at validere ansøgningen om markedsføringstilladelse og tilråder ansøgeren at anvende proceduren i artikel 37 eller 39.
8. Hvis medlemsstaternes kompetente myndigheder bliver opmærksom på, at en medlemsstat allerede har udstedt en markedsføringstilladelse for samme lægemiddel, afviser de at validere ansøgningen om markedsføringstilladelse, medmindre den er indgivet i overensstemmelse med proceduren for gensidig anerkendelse som fastsat i artikel 39.

Artikel 33

Varigheden af behandling af en ansøgning om markedsføringstilladelse

Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger til at sikre, at proceduren for udstedelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel afsluttes inden for 180 dage fra datoen for validering af ansøgningen om markedsføringstilladelse.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 34

Typer nationale markedsføringstilladelsesprocedurer

Nationale markedsføringstilladelser kan udstedes i overensstemmelse med den rent nationale procedure som fastsat i artikel 35, den decentrale procedure som fastsat i artikel 36 og 37 eller proceduren for gensidig anerkendelse som fastsat i artikel 38 og 39.

AFDELING 2

MARKEDSFØRINGSTILLADELSER, DER ER GYLDIGE I EN ENKELT MEDLEMSSTAT

Artikel 35

Rent national procedure

1. Med henblik på at opnå en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel i én medlemsstat, nemlig en tilladelse efter den rent nationale procedure, indgiver ansøgeren om markedsføringstilladelse en ansøgning til den pågældende medlemsstats kompetente myndighed.
2. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor der ansøges om markedsføringstilladelse, behandler ansøgningen om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 32 og 33, udarbejder en vurderingsrapport og vedtager en afgørelse om at udstede eller afvise en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 46, 47 og 48 eller artikel 50, alt efter hvad der er relevant, og med gældende nationale bestemmelser.

3. En markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til den rent nationale procedure, er kun gyldig i den medlemsstat, hvis kompetente myndighed har udstedt den.

AFDELING 3

MARKEDSFØRINGSTILLADELSER, DER ER GYLDIGE I FLERE MEDLEMSSTATER

Artikel 36

Anvendelsesområde for den decentrale procedure

1. Med henblik på at opnå en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel i flere medlemsstater for så vidt angår samme lægemiddel, indgiver ansøgeren om markedsføringstilladelse en ansøgning til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor ansøgeren forsøger at opnå en national markedsføringstilladelse.
2. De kompetente myndigheder i de medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure, behandler ansøgningen om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 32, 33 og 37 og vedtager en afgørelse om at udstede eller afvise en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 46, 47 og 48 eller artikel 50, alt efter hvad der er relevant.
3. Markedsføringstilladelser, der er udstedt i henhold til den decentrale procedure, er kun gyldige i de medlemsstater, hvis kompetente myndigheder har udstedt markedsføringstilladelserne.

Artikel 37
Decentral procedure

1. Ansøgeren om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure indgiver en ansøgning om markedsføringstilladelse, der er baseret på et identisk sagsmateriale:
 - a) til den kompetente myndighed i den medlemsstat, som ansøgeren har valgt, og som skal udarbejde en vurderingsrapport om lægemidlet i overensstemmelse med artikel 46, stk. 3, og handle i overensstemmelse med denne afdeling ("referencemedlemsstat for den decentrale procedure"), og
 - b) til de kompetente myndigheder i de øvrige medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure.
2. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde:
 - a) de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 7, 10-15 og 65
 - b) en liste over de medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure.
3. Ansøgeren om markedsføringstilladelse underretter alle de kompetente myndigheder i alle medlemsstater, når en ansøgning i henhold til stk. 1 indgives.

Hvis det er nødvendigt for at opfylde behovet hos patienterne i en medlemsstat, kan denne medlemsstats kompetente myndighed anmode om, at dennes medlemsstat bliver en medlemsstat, der berøres af den decentrale procedure, og den pågældende kompetente myndighed underretter inden for 30 dage efter datoen for indgivelse af ansøgningen om markedsføringstilladelse ansøgeren om markedsføringstilladelse og den kompetente myndighed om dens anmodning. Ansøgeren om markedsføringstilladelse indgiver uden unødigt ophold ansøgningen om markedsføringstilladelse til den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat, hvorefter den pågældende medlemsstat efter modtagelsen heraf betragtes som en medlemsstat, der berøres af den decentrale procedure.

4. Finder den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure i forbindelse med valideringen af ansøgningen, at ansøgningen om markedsføringstilladelse er ufuldstændig eller er behæftet med mangler i et sådant omfang, at det kunne forhindre evalueringen af ansøgningen, underretter den ansøgeren herom og fastsætter en frist for fremlæggelse af de manglende oplysninger og dokumenter.

Frelægger ansøgeren om markedsføringstilladelse ikke de manglende oplysninger og dokumenter inden for den pågældende frist, anses ansøgningen for at være trukket tilbage af ansøgeren i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure og i de andre medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure.

5. Hvis den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure i forbindelse med behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse finder, at de fremlagte data ikke er af tilstrækkelig kvalitet eller modenhed til, at den kan færdiggøre behandlingen af ansøgningen, kan behandlingen af ansøgningen afsluttes senest 90 dage efter valideringen af ansøgningen.

Inden behandlingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse afsluttes, sammenfatter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure manglerne skriftligt. På grundlag heraf underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure ansøgeren om markedsføringstilladelse og de kompetente myndigheder i alle medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure, herom og fastsætter en frist for afhjælpning af manglerne. Behandlingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse suspenderes, indtil ansøgeren om markedsføringstilladelse har afhjulpet disse mangler. Afhjælper ansøgeren om markedsføringstilladelse ikke manglerne inden for den frist, der er fastsat af den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure, afsluttes behandlingen af ansøgningen, og ansøgningen om markedsføringstilladelse anses for at være trukket tilbage af ansøgeren i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure og i de andre medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure.

Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure underretter de kompetente myndigheder i de andre medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure, og ansøgeren om markedsføringstilladelse herom.

6. Senest 105 dage efter datoen for validering af ansøgningen udarbejder den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure en vurderingsrapport, produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen og sender alt dette til de andre medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure, og ansøgeren om markedsføringstilladelse.
7. Senest 75 dage efter modtagelsen af vurderingsrapporten, produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen, og med mindre artikel 41 finder anvendelse, godkender de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure, vurderingsrapporten, produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen og underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure herom. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure fastslår, at der er enighed mellem alle berørte medlemsstater, afslutter proceduren og underretter ansøgeren om markedsføringstilladelse herom.
8. Senest syv dage efter modtagelsen af oplysningerne i stk. 7 fremsender ansøgeren om markedsføringstilladelse oversættelser af høj kvalitet af produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen til den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for den decentrale procedure og hver af de kompetente myndigheder i de andre medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure.

9. Senest 30 dage efter at der er fastslået enighed, jf. denne artikels stk. 7, vedtager de kompetente myndigheder i referencemedlemsstaterne for den decentrale procedure og de andre medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure, en afgørelse, jf. artikel 46, 47 og 48, og i overensstemmelse med den godkendte vurderingsrapport, det godkendte produktresumé, den godkendte mærkning og den godkendte indlægsseddel.

AFDELING 4

GENSIDIG ANERKENDELSE AF NATIONALE MARKEDSFØRINGSTILLADELSER

Artikel 38

Anvendelsesområde for proceduren for gensidig anerkendelse

1. Hvis der på det tidspunkt, hvor en ansøgning om en national markedsføringstilladelse indgives i en given medlemsstat, allerede er udstedt en national markedsføringstilladelse for samme lægemiddel i en eller flere andre medlemsstater i overensstemmelse med artikel 46, 47 og 48, anerkendes den nationale markedsføringstilladelse, der allerede er udstedt, i overensstemmelse med artikel 39 i den medlemsstat, hvor ansøgningen om en national markedsføringstilladelse er indgivet.
2. En ansøgning om gensidig anerkendelse af en national markedsføringstilladelse, som er udstedt i en medlemsstat i overensstemmelse med artikel 46, 47 og 48, indgives i overensstemmelse med artikel 39.

Artikel 39

Procedure for gensidig anerkendelse

1. En ansøgning om gensidig anerkendelse af en national markedsføringstilladelse indgives til:
 - a) den kompetente myndighed i en af de medlemsstater, der udstedte den nationale markedsføringstilladelse ("referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse"), og
 - b) til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse, nemlig dem, hvor ansøgeren ønsker en national markedsføringstilladelse efter proceduren for gensidig anerkendelse.
2. Ansøgningen skal indeholde en liste over de medlemsstater, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse.
3. I en periode på et år fra udstedelsen af en national markedsføringstilladelse afviser den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse ansøgninger om gensidig anerkendelse af denne nationale markedsføringstilladelse.

Hvis den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse underrettes af den kompetente myndighed i en anden medlemsstat om, at denne medlemsstat er interesseret i det pågældende lægemiddel, finder første afsnit imidlertid ikke anvendelse.

4. Ansøgeren om markedsføringstilladelse underretter alle de kompetente myndigheder i alle medlemsstater i forbindelse med indgivelse af en ansøgning i henhold til stk. 1.

Hvis det er nødvendigt for at opfylde behovet hos patienterne i en medlemsstat, kan denne medlemsstats kompetente myndighed anmode om, at dennes medlemsstat bliver en medlemsstat, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse, og den pågældende kompetente myndighed underretter inden for 30 dage efter datoen for indgivelse af ansøgningen om markedsføringstilladelse ansøgeren om markedsføringstilladelse og den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse om denne anmodning. Ansøgeren indgiver uden unødigt ophold ansøgningen om gensidig anerkendelse til den kompetente myndighed i denne medlemsstat, der efter modtagelsen heraf er at betragte som en medlemsstat, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse.

5. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse sender vurderingsrapporten sammen med det godkendte produktresumé, den godkendte mærkning og den godkendte indlægsseddel til de medlemsstater, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse, og til ansøgeren senest 30 dage efter datoen for validering af ansøgningen om gensidig anerkendelse. Hvis en medlemsstat, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse, anmoder om, at vurderingsrapporten ajourføres, kan proceduren forlænges til 90 dage.

6. Senest 60 dage efter modtagelsen af vurderingsrapporten, produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen og medmindre artikel 41 finder anvendelse, godkender de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse, vurderingsrapporten, produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen og underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse herom.
7. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse fastslår, at der er enighed mellem referencemedlemsstaten for proceduren for gensidig anerkendelse og de medlemsstater, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom.
8. Senest syv dage efter modtagelsen af oplysningerne i stk. 7 stiller ansøgeren oversættelser af høj kvalitet af produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen til rådighed for hver af de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse.
9. Senest 30 dage efter at der er fastslået enighed, jf. denne artikels stk. 7, vedtager de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der berøres af proceduren for gensidig anerkendelse, en afgørelse, jf. artikel 46, 47 og 48, og i overensstemmelse med den godkendte vurderingsrapport, det godkendte produktresumé, den godkendte mærkning og den godkendte indlægsseddel.

AFDELING 5

KOORDINERING AF NATIONALE MARKEDSFØRINGSTILLADELSER

Artikel 40

Koordinationsgruppe for den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse

1. Der nedsættes en koordinationsgruppe for den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse ("koordinationsgruppen") med følgende formål:
 - a) at behandle alle spørgsmål vedrørende en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel i to eller flere medlemsstater i overensstemmelse med procedurerne i dette kapitels afdeling 3 og 4 og nærværende afdeling samt i artikel 98
 - b) at behandle spørgsmål vedrørende overvågning af lægemidler, der er omfattet af nationale markedsføringstilladelser, i overensstemmelse med artikel 112, 114, 116, 120 og 125
 - c) at behandle spørgsmål vedrørende ændringer i nationale markedsføringstilladelser i overensstemmelse med artikel 95, stk. 1
 - d) at oprette og offentliggøre en liste over lægemidler, for hvilke der skal udarbejdes et harmoniseret produktresumé i overensstemmelse med artikel 43
 - e) at harmonisere produktresuméet i overensstemmelse med artikel 43.

Koordinationsgruppen støtter sig med henblik på udførelsen af sine i første afsnit, litra b), omhandlede lægemiddelovervågningsopgaver såsom godkendelse af risikostyringssystemer og overvågning af deres effektivitet, til den videnskabelige vurdering og anbefalingerne fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning omhandlet i artikel 156 i forordning (EU) 2026/...⁺ ("Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning").

2. Koordinationsgruppen består af én repræsentant for hver medlemsstat, som udpeges for en periode på tre år, som kan fornyes. Medlemsstaterne kan udpege en suppleant for en periode på tre år, som kan fornyes. Medlemmerne af koordinationsgruppen kan, hvis de ønsker det, lade sig bistå af eksperter.

Med henblik på udførelsen af deres opgaver anvender medlemmer af koordinationsgruppen og eksperter de videnskabelige og regulatoriske ressourcer, som medlemsstaternes kompetente myndigheder disponerer over. Hver af medlemsstatens kompetente myndigheder overvåger de gennemførte evalueringers faglige niveau og letter de udpegede koordinationsgruppemedlemmers og eksperters aktiviteter.

Artikel 154 i forordning (EU) 2026/...⁺ finder anvendelse på koordinationsgruppen for så vidt angår gennemsigtighed og medlemmernes uafhængighed.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Agenturet varetager sekretariatsfunktionen for koordinationsgruppen.
Koordinationsgruppen fastsætter selv sin forretningsorden, som træder i kraft, når Kommissionen har afgivet positiv udtalelse herom. Denne forretningsorden gøres offentligt tilgængelig.
4. Agenturets eksekutivdirektør eller dennes repræsentant samt repræsentanter for Kommissionen har ret til at deltage i alle møder i koordinationsgruppen.
5. Koordinationsgruppens medlemmer sikrer, at der er en passende koordinering mellem gruppens opgaver og det arbejde, der udføres af medlemsstaternes kompetente myndigheder, herunder af rådgivende organer, som beskæftiger sig med den nationale markedsføringstilladelse.
6. Medmindre andet er fastsat i dette direktiv, skal alle medlemsstatsrepræsentanter i koordinationsgruppen gøre deres yderste for at nå til enighed om, hvilke tiltag der skal gennemføres. Hvis der ikke kan opnås enighed, gælder den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, har.
7. Koordinationsgruppens medlemmer har selv efter at have afsluttet deres hverv pligt til ikke at videregive oplysninger om forhold, der er omfattet af tavshedspligt.

Artikel 41

Indbyrdes afvigende holdninger i medlemsstaterne under den decentrale procedure eller proceduren for gensidig anerkendelse

1. Hvis der ved udløbet af den i artikel 37, stk. 7, eller artikel 39, stk. 6, fastsatte periode, grundet en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, er uenighed blandt medlemsstaterne om, hvorvidt markedsføringstilladelsen kan udstedes, redegør den berørte medlemsstat detaljeret for, på hvilke punkter der er uenighed, og begrundet sin holdning over for referencemedlemsstaten for den decentrale procedure eller for proceduren for gensidig anerkendelse ("referencemedlemsstaten"), de medlemsstater, der berøres af den decentrale procedure eller af proceduren for gensidig anerkendelse, ("de berørte medlemsstater") og ansøgeren. De omstridte punkter forelægges for koordinationsgruppen uden unødigt ophold.
2. Kommissionen vedtager retningslinjer, hvori det defineres, hvad der forstås ved en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
3. I koordinationsgruppen gør medlemsstaterne deres yderste for at nå til enighed om, hvilke tiltag der skal gennemføres. De giver ansøgeren om markedsføringstilladelse mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt. Hvis medlemsstaterne når til enighed inden for en frist på 60 dage regnet fra tidspunktet for meddelelsen af de omstridte punkter, fastslår referencemedlemsstaten, at der er enighed, afslutter proceduren og underretter ansøgeren om markedsføringstilladelse herom. Den procedure, der er fastsat i artikel 37, stk. 9, eller artikel 39, stk. 9, finder anvendelse.

4. Hvis det ikke lykkes at nå til enighed inden for den frist på 60 dage, der er fastsat i denne artikels stk. 3, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, med en detaljeret beskrivelse af de spørgsmål, som de øvrige medlemsstater ikke har kunnet nå til enighed om, og af alle de indbyrdes afvigende holdninger i medlemsstaterne til Kommissionen.
- Koordinationsgruppen kan henstille, at Kommissionen henviser sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler. Kommissionen anvender proceduren i artikel 45. Finder Kommissionen på eget initiativ eller på grundlag af koordinationsgruppens henstilling, at sagen skal henvises til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, finder artikel 44 også anvendelse.
5. I de omstændigheder, der er omhandlet i denne artikels stk. 4, kan de medlemsstater, der har godkendt referencemedlemsstatens vurderingsrapport, produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen, efter anmodning fra ansøgeren tillade markedsføring af lægemidlet uden at afvente udfaldet af proceduren i artikel 45. I så fald udstedes den nationale markedsføringstilladelse, uden at det berører udfaldet af denne procedure.

Artikel 42

Henvisningsprocedure for indbyrdes afvigende medlemsstatsafgørelser

Er der indgivet ansøgninger om en national markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 7 og 10-15 for et bestemt lægemiddel, og har medlemsstaterne vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser vedrørende den nationale markedsføringstilladelse eller ændring, suspension eller tilbagekaldelse heraf eller produktresuméet, kan medlemsstatens kompetente myndighed eller Kommissionen henvise sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på anvendelse af proceduren i artikel 44 og 45.

Artikel 43

Harmonisering af produktresuméet

1. For at fremme harmoniseringen af nationale markedsføringstilladelser for lægemidler i hele Unionen kan medlemsstaternes kompetente myndigheder hvert år foreslå koordinationsgruppen en liste over lægemidler, for hvilke der skal udarbejdes harmoniserede produktresuméer.
2. Koordinationsgruppen kan oprette en liste over lægemidler, for hvilke der skal udarbejdes harmoniserede produktresuméer, idet der tages hensyn til forslagene fra de kompetente myndigheder i alle medlemsstater, og træffer afgørelse om harmonisering af produktresuméer for disse lægemidler og underretter Kommissionen herom.

3. Hvis de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om de tiltag, der skal gennemføres, fastslår formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne.
Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til ændring af de pågældende markedsføringstilladelser i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen til medlemsstaternes kompetente myndigheder, som skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.
4. Hvis det ikke lykkes for de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, at nå til enighed, sendes den holdning, som flertallet af de repræsenterede medlemsstater er nået til enighed om, sammen med en detaljeret beskrivelse af de spørgsmål, som de øvrige medlemsstater ikke har kunnet nå til enighed om, og af alle de indbyrdes afvigende holdninger i medlemsstaterne til Kommissionen. Kommissionen anvender proceduren i artikel 45. Finder Kommissionen på eget initiativ eller på grundlag af koordinationsgruppens henstilling, at sagen skal henvises til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, finder artikel 44 også anvendelse.

Artikel 44

Henvisning til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler

1. Hvis en sag henvises til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sagen og udsteder en begrundet udtalelse senest 60 dage efter den dato, hvor sagen blev henvist til det.

Med hensyn til sager, der henvises til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i henhold til artikel 42, artikel 43, stk. 4, eller artikel 98, kan Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler dog forlænge den frist, der er omhandlet i nærværende stykke, med yderligere 90 dage.

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan efter forslag fra dets formand fastsætte en kortere frist end den, der fremgår af nærværende stykkes første afsnit.

2. Til behandling af sagen udpeger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler et af sine medlemmer til rapportør. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan ligeledes udpege uafhængige eksperter, som skal rådgive det om bestemte spørgsmål. Når Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler udpeger eksperter, definerer det samtidig deres opgaver og fastsætter en tidsfrist for udførelsen af disse opgaver.
3. Inden Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler afgiver udtalelse, giver det ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at fremsætte skriftlige eller mundtlige bemærkninger inden for en frist, som udvalget fastsætter.

Udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler skal ledsages af et produktresumé, mærkningen og indlægssedlen.

Hvis det er nødvendigt, kan Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler opfordre en hvilken som helst anden person til at fremlægge oplysninger om sagen, og det kan indkalde til en offentlig høring i overensstemmelse med artikel 153, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺.

Agenturet udarbejder, i samråd med de berørte parter, procedureregler for tilrettelæggelse og foretagelse af offentlige høringer i overensstemmelse med artikel 153, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺.

Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan suspendere fristerne omhandlet i denne artikels stk. 1 for at give ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at forberede sine bemærkninger.

4. Agenturet underretter uden unødigt ophold ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis det i udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler konkluderes, at:
 - a) ansøgningen om markedsføringstilladelse ikke opfylder kriterierne for en national markedsføringstilladelse
 - b) produktresuméet som foreslået af ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 65 skal ændres

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- c) den nationale markedsføringstilladelse skal udstedes på visse betingelser, der anses for at være af afgørende betydning for en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, herunder lægemiddelovervågning
- d) en national markedsføringstilladelse skal suspenderes, ændres eller tilbagekaldes
- e) lægemidlet opfylder betingelserne i artikel 85 vedrørende lægemidler, der imødekommer et uopfyldt medicinsk behov.

Hvis ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at anmode om, at udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler tages op til fornyet overvejelse, underretter ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen skriftligt agenturet om sin hensigt senest 12 dage efter modtagelsen af udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og sender agenturet en detaljeret begrundelse for anmodningen senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen.

Senest 60 dage efter modtagelsen af begrundelsen for anmodningen tager Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse op til fornyet overvejelse i overensstemmelse med artikel 13, stk. 2, tredje afsnit, i forordning (EU) 2026/...⁺. Begrundelsen for den konklusion, der er draget i den endelige udtalelse efter denne fornyede gennemgang, knyttes som bilag til den vurderingsrapport, der er omhandlet i artikel 13, stk. 3, i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Senest 12 dage efter at Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler har afgivet sin endelige udtalelse, sender agenturet den til medlemsstaternes kompetente myndigheder, Kommissionen og ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med en rapport om vurderingen af lægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner.

I fald en udtalelse støtter udstedelse eller opretholdelse af markedsføringstilladelsen til at markedsføre det pågældende lægemiddel, vedlægges den endelige udtalelse følgende dokumenter:

- a) et produktresumé, jf. artikel 65
- b) nærmere oplysninger om de betingelser, der måtte knytte sig til markedsføringstilladelsen, som omhandlet i stk. 4, første afsnit, litra c)
- c) nærmere angivelse af eventuelle anbefalede betingelser eller begrænsninger med henblik på sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet
- d) mærkningen og indlægssedlen.

Artikel 45
Kommissionens afgørelse

1. Senest 12 dage efter modtagelsen af udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, som fastsat i artikel 41, stk. 4, forelægger Kommissionen Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler omhandlet i artikel 217, stk. 1, et udkast til afgørelse om den berørte ansøgning ("udkast til afgørelse") på grundlag af kravene i dette direktiv.

I behørigt begrundede tilfælde kan Kommissionen henvise udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, tilbage til agenturet eller til koordinationsgruppen, alt efter hvad der er relevant, til yderligere overvejelse.

Hvis der i henhold til et udkast til afgørelse skal udstedes en markedsføringstilladelse, skal udkastet indeholde eller henvise til de dokumenter, der omhandles i artikel 41, stk. 5, eller artikel 44, stk. 5, andet afsnit.

Hvis et udkast til afgørelse afviger fra udtalelsen fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller fra den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, redegør Kommissionen detaljeret for grundene til denne afvigelse.

Kommissionen sender udkastet til afgørelse til medlemsstaternes kompetente myndigheder og til ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen.

2. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter endelig afgørelse senest 12 dage efter at have modtaget udtalelsen fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler.

Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2 og 3.

3. Hvis en medlemsstat rejser vigtige nye videnskabelige eller tekniske spørgsmål, som ikke er berørt i udtalelsen udstedt af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller i den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, kan Kommissionen sende ansøgningen om markedsføringstilladelse tilbage til agenturet til yderligere overvejelse. I så fald påbegyndes procedurerne i stk. 1 og 2 igen ved modtagelsen af agenturets eller koordinationsgruppens svar.
4. Den i stk. 2 omhandlede afgørelse rettes til alle medlemsstater og sendes til ansøgeren om markedsføringstilladelse eller til indehaveren af markedsføringstilladelsen til orientering. De berørte medlemsstater og referencemedlemsstaten træffer afgørelse om enten at udstede, suspendere, afvise eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen eller at foretage de fornødne ændringer i markedsføringstilladelsen med henblik på at efterkomme den afgørelse, der er omhandlet i stk. 2, senest 30 dage efter meddelelsen heraf. I afgørelsen om udstedelse, suspension, afvisning, tilbagekaldelse eller ændring af markedsføringstilladelsen henviser medlemsstaterne til den afgørelse, der er vedtaget i henhold til stk. 2. De underretter agenturet eller koordinationsgruppen herom, alt efter hvad der er relevant.

5. Hvis proceduren i artikel 44 og i nærværende artikel indledes i henhold til artikel 98, og anvendelsesområdet herfor vedrører lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse i henhold til artikel 98, stk. 2, andet afsnit, vedtager Kommissionen i overensstemmelse med nærværende artikel om nødvendigt afgørelser om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser eller om afvisning af at forny dem.

AFDELING 6

RESULTATERNE AF BEHANDLING AF ANSØGNINGER OM NATIONALE MARKEDSFØRINGSTILLADELSER

Artikel 46

Udstedelse af en national markedsføringstilladelse

1. Når en medlemsstats kompetente myndighed udsteder en national markedsføringstilladelse, underretter den ansøgeren om markedsføringstilladelse om produktresuméet, indlægssedlen, og mærkningen samt om alle betingelser fastsat i overensstemmelse med artikel 47 og 48 sammen med eventuelle frister for opfyldelse af de pågældende betingelser.
2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at oplysningerne i produktresuméet overholder det, der blev accepteret ved udstedelsen af den nationale markedsføringstilladelse eller senere.

3. Medlemsstaternes kompetente myndigheder udarbejder en vurderingsrapport og fremsætter bemærkninger til ansøgningsmaterialet for så vidt angår resultaterne af de farmaceutiske og ikkekliniske forsøg, de kliniske undersøgelser, risikostyringssystemet, MRV'en og lægemiddelovervågningssystemet vedrørende det pågældende lægemiddel.
4. Medlemsstaternes kompetente myndigheder gør uden unødigt ophold vurderingsrapporten samt begrundelsen for deres bemærkninger offentligt tilgængelige, efter at eventuelle oplysninger af kommercielt fortrolig karakter er fjernet. Begrundelsen angives særskilt for hver terapeutisk indikation, der er ansøgt om.
5. Den i stk. 3 og 4 omhandlede offentlige vurderingsrapport skal indeholde et resumé affattet i et almindeligt forståeligt sprog. Resuméet skal navnlig indeholde et afsnit om betingelserne for lægemidlets anvendelse.
6. Medlemsstaternes kompetente myndigheder gør uden unødigt ophold den nationale markedsføringstilladelse offentligt tilgængelig sammen med produktresuméet, indlægssedlen, planen for antimikrobiel forvaltning og særlige oplysningskrav omhandlet i artikel 18, stk. 1, litra a) og b), og alle betingelser fastsat i overensstemmelse med artikel 47 og 48 samt alle forpligtelser, der måtte være pålagt efterfølgende i overensstemmelse med artikel 89, sammen med eventuelle frister for opfyldelse af disse betingelser og forpligtelser for hvert lægemiddel, de har godkendt.

Artikel 47

Betingede nationale markedsføringstilladelser

1. En national markedsføringstilladelse for et lægemiddel kan gøres betinget af opfyldelse af en eller flere af følgende betingelser:
 - a) at der træffes bestemte foranstaltninger til at sikre en sikker anvendelse af lægemidlet, som skal inkluderes i risikostyringssystemet
 - b) at der foretages sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring
 - c) at forpligtelser vedrørende registrering eller indberetning af formodede bivirkninger, som er strengere end forpligtelserne i kapitel IX, opfyldes
 - d) at andre betingelser eller begrænsninger med henblik på sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet overholdes
 - e) at der er indført et fyldestgørende lægemiddelovervågningssystem
 - f) at der foretages virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, hvis der identificeres bekymringer vedrørende visse aspekter af lægemidlets virkning, som kun kan afhjælpes, efter at lægemidlet er markedsført
 - g) at der for lægemidler, for hvilke der er væsentlig usikkerhed med hensyn til surrogatendepunktet i forhold til det forventede sundhedsresultat, hvis det er hensigtsmæssigt og relevant for forholdet mellem fordele og risici, pålægges en forpligtelse til at dokumentere de kliniske fordele efter tilladelse til markedsføring

- h) at der foretages MRV-undersøgelser efter tilladelse til markedsføring, at der indsamles overvågningsdata eller oplysninger om anvendelse, eller at der gennemføres passende risikobegrænsende foranstaltninger, hvor det er nødvendigt at undersøge eller yderligere mindske identificerede eller potentielle bekymringer vedrørende risici for miljøet eller folkesundheden, herunder antimikrobiel resistens, efter at lægemidlet er blevet markedsført
- i) at der foretages undersøgelser efter tilladelse til markedsføring med henblik på at opnå en sikrere og mere effektiv anvendelse af lægemidlet
- j) at der, hvis det er relevant, gennemføres lægemiddelspecifikke valideringsundersøgelser med det formål at erstatte dyrebaserede kontrolmetoder med ikkedyrebaserede kontrolmetoder.

En forpligtelse til at foretage virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring omhandlet i første afsnit, litra f), baseres på delegerede retsakter vedtaget i henhold til artikel 90.

2. I den nationale markedsføringstilladelse fastsættes om nødvendigt frister for opfyldelse af de betingelser, der er omhandlet i stk. 1, første afsnit.

Artikel 48

Nationale markedsføringstilladelser under særlige omstændigheder

1. Under særlige omstændigheder, hvor en ansøger for så vidt angår en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 7 for et lægemiddel eller en ansøgning om ændring af en eksisterende markedsføringstilladelse i henhold til artikel 94 om en ny terapeutisk indikation ikke er i stand til at fremlægge fuldstændige data om lægemidlets virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, kan medlemsstatens kompetente myndighed, uanset artikel 7, udstede en national markedsføringstilladelse i henhold til artikel 46 på særlige betingelser, hvis følgende krav er opfyldt:
 - a) Ansøgeren har i overensstemmelse med bilag II godtgjort, at der er objektive og verificerbare grunde til, hvorfor vedkommende ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige data om lægemidlets virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug.
 - b) Ansøgningen, bortset fra de i litra a) omhandlede data, er fuldstændig og opfylder alle kravene i dette direktiv.
 - c) Der er fastsat særlige betingelser i medlemsstaternes kompetente myndigheders afgørelse, navnlig for at garantere lægemidlets sikkerhed og for at sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter medlemsstaternes kompetente myndigheder om enhver hændelse i relation til lægemidlets anvendelse og gennemfører passende tiltag, hvor det er nødvendigt.

2. Den godkendte nye terapeutiske indikation og gyldigheden af den nationale markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder opretholdes med forbehold af en fornyet vurdering af betingelserne i stk. 1, som foretages i henhold til stk. 3.
3. Medlemsstaternes kompetente myndigheder vurderer på ny betingelserne i stk. 1 to år efter den dato, hvor den nye terapeutiske indikation blev godkendt, eller den nationale markedsføringstilladelse blev udstedt, eller inden for en kortere frist, som fastsættes af medlemsstaternes kompetente myndigheder, og derefter med en risikobaseret hyppighed, som fastsættes af medlemsstaternes kompetente myndigheder og angives i den nationale markedsføringstilladelse.

Den fornyede vurdering af betingelserne foretages på grundlag af en ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om opretholdelse af den godkendte nye terapeutiske indikation eller om opretholdelse af gyldigheden af den nationale markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder.

Artikel 49

Gyldighed og fornyelse af nationale markedsføringstilladelser

1. Uden at det berører stk. 4, er en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel gyldig på ubestemt tid.

Uanset første afsnit er en national markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til artikel 48, stk. 1, gyldig i fem år.

Uanset første afsnit kan medlemsstatens kompetente myndighed på tidspunktet for udstedelsen af den nationale markedsføringstilladelse af objektivet og behørigt begrundede årsager vedrørende lægemidlets sikkerhed beslutte at begrænse gyldigheden af den nationale markedsføringstilladelse til fem år.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen kan indgive en ansøgning om fornyelse af en national markedsføringstilladelse som omhandlet i stk. 1, andet eller tredje afsnit. En sådan ansøgning skal indgives mindst ni måneder inden udløbet af den nationale markedsføringstilladelses gyldighed.
3. Når en ansøgning om fornyelse er indgivet inden for den frist, der er fastsat i stk. 2, forbliver den nationale markedsføringstilladelse gyldig, indtil medlemsstatens kompetente myndighed træffer afgørelse om fornyelse.
4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan forny den nationale markedsføringstilladelse på grundlag af en fornyet evaluering af forholdet mellem fordele og risici. En national markedsføringstilladelse, der er blevet fornyet, er gyldig på ubestemt tid.

Artikel 50

Afslag på ansøgninger om nationale markedsføringstilladelser

1. Medlemsstatens kompetente myndighed giver afslag på ansøgning om en national markedsføringstilladelse, hvis den efter kontrol af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 7, og under hensyntagen til de særlige krav i artikel 10-15, finder, at:
 - a) en hvilken som helst oplysning eller et hvilket som helst dokument, der er fremlagt til støtte for ansøgningen, ikke overholder artikel 7, stk. 1-6, eller artikel 10-15
 - b) forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt
 - c) ansøgeren ikke på passende og tilstrækkelig vis har dokumenteret lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning
 - d) lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning
 - e) MRV'en er ufuldstændig eller ikke tilstrækkeligt underbygget, eller ansøgeren ikke i tilstrækkelig grad har imødegået de risici, der er identificeret i MRV'en, herunder gennem risikobegrænsende foranstaltninger, medmindre ansøgeren behørigt har begrundet og underbygget årsagerne til den ufuldstændige eller utilstrækkeligt underbyggede MRV, og medlemsstatens kompetente myndighed finder, at markedsføringstilladelsen kan udstedes på betingelse af, at der foretages MRV-undersøgelser efter tilladelse til markedsføring eller gennemføres risikobegrænsende foranstaltninger, jf. artikel 47, stk. 1, litra h)

- f) den af ansøgeren foreslåede mærkning og indlægsseddel ikke overholder kapitel VI eller ikke er i overensstemmelse med de oplysninger, der er anført i produktresuméet.
2. Ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har ansvaret for, at de fremlagte oplysninger og dokumenter er korrekte.

AFDELING 7

SÆRLIGE KRAV TIL PÆDIATRISKE LÆGEMIDLER

Artikel 51

Overensstemmelse med den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan

1. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, for hvilken der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning om ændring af en markedsføringstilladelse i henhold til dette kapitel eller kapitel VIII, kontrollerer, at ansøgningen opfylder kravene i artikel 7, stk. 5.
2. Hvis en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning om ændring af en markedsføringstilladelse indgives i overensstemmelse med proceduren i dette kapitel, afdeling 3 eller 4, foretages kontrollen af overholdelse, herunder, alt efter hvad der er relevant, en anmodning til agenturet om en udtalelse i overensstemmelse med stk. 3, litra b), af referencemedlemsstaten.

3. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan i følgende tilfælde anmodes om at afgive udtalelse om, hvorvidt undersøgelser foretaget af ansøgeren er i overensstemmelse med den pædiatriske undersøgelsesplan, der er godkendt i overensstemmelse med i artikel 79 i forordning (EU) 2026/...⁺:
 - a) af ansøgeren, inden der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning om ændring af en markedsføringstilladelse
 - b) af medlemsstatens kompetente myndighed i forbindelse med validering af en ansøgning om markedsføringstilladelse eller en ansøgning om ændring af en markedsføringstilladelse, der ikke allerede indeholder en sådan udtalelse.
4. For så vidt angår anmodninger i henhold til stk. 3, litra a), må ansøgeren ikke indgive sin ansøgning, før Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler har afgivet udtalelse, og ansøgeren skal vedlægge ansøgningen en kopi af denne udtalelse.
5. Medlemsstaterne tager behørigt hensyn til enhver udtalelse afgivet i overensstemmelse med stk. 3.
6. Konkluderer en medlemsstats kompetente myndighed i forbindelse med den videnskabelige vurdering af en gyldig ansøgning om markedsføringstilladelse eller om ændring af en markedsføringstilladelse, at undersøgelserne ikke er i overensstemmelse med den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan, er lægemidlet ikke berettiget til de belønninger og incitamenter, der er omhandlet i artikel 88.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 52

Data fra pædiatriske undersøgelsesplaner

1. Hvis en markedsføringstilladelse eller en ændring af en markedsføringstilladelse er udstedt/godkendt i overensstemmelse med dette kapitel eller kapitel VIII, skal:
 - a) resultaterne af alle undersøgelser foretaget i overensstemmelse med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan som omhandlet i artikel 7, stk. 5, litra a), fremgå af produktresuméet og, hvis det er relevant, af indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, eller
 - b) enhver dispensation som omhandlet i artikel 7, stk. 5, litra b), angives i produktresuméet og, hvis det er relevant, på indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.
2. Hvis ansøgningen overholder alle foranstaltningerne i den godkendte og gennemførte pædiatriske undersøgelsesplan, og resultaterne af undersøgelser foretaget under overholdelse af denne godkendte pædiatriske undersøgelsesplan er anført i produktresuméet, tilføjer medlemsstatens kompetente myndighed en erklæring i markedsføringstilladelsen om, at ansøgningen overholder den godkendte og gennemførte pædiatriske undersøgelsesplan. Medlemsstatens kompetente myndighed gør konklusionerne af vurderingen vedrørende overholdelse af den godkendte og gennemførte pædiatriske undersøgelsesplan offentligt tilgængelige.

3. En ansøgning om nye terapeutiske indikationer, herunder pædiatriske indikationer, nye lægemiddelformer, nye styrker og nye administrationsveje, for lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med dette kapitel eller kapitel VIII, og som er omfattet af beskyttelse enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til forordning (EF) nr. 469/2009 eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat, kan henvises til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i henhold til proceduren i artikel 44 og 45.
4. Proceduren omhandlet i stk. 3 begrænses til en vurdering af den specifikke del af produktresuméet, der skal ændres.

Kapitel IV

Udleveringsstatus

Artikel 53

Udleveringsstatus for lægemidler

1. Ved udstedelse af en markedsføringstilladelse angiver de kompetente myndigheder under anvendelse af kriterierne i artikel 54 lægemidlets udleveringsstatus som:
 - a) et receptpligtigt lægemiddel, eller
 - b) et ikkereceptpligtigt lægemiddel.

2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan fastsætte underkategorier af lægemidler, der er underlagt følgende udleveringsstatusser:
- a) lægemidler, som kan udleveres én eller flere gange på samme recept
 - b) lægemidler, hvortil der kræves en særlig recept
 - c) receptpligtige lægemidler til begrænset udlevering, som kun kan anvendes på specifikke specialiserede områder.

Artikel 54

Receptpligtige lægemidler

1. Der kræves recept for et lægemiddel i henhold til artikel 53 stk. 1, litra a), når det:
- a) direkte eller indirekte kan frembyde en fare, selv ved korrekt anvendelse, hvis det anvendes uden lægeligt tilsyn
 - b) ofte og i meget vid udstrækning anvendes forkert, og dette direkte eller indirekte kan være til fare for menneskers sundhed
 - c) indeholder stoffer eller præparater på basis af disse stoffer, hvis virkning eller bivirkninger det er absolut nødvendigt at undersøge nærmere
 - d) normalt ordineres af en læge med henblik på at blive indgivet parenteralt

- e) er et antimikrobielt lægemiddel, eller
 - f) indeholder et virksomt stof, der er persistent, bioakkumulerende og toksisk, meget persistent og meget bioakkumulerende, persistent, mobilt og toksisk, eller meget persistent og meget mobilt, og for hvilket der kræves recept som en risikominimeringsforanstaltning af hensyn til miljøet, medmindre andre omstændigheder tilsiger andet.
2. Medlemsstaterne kan fastsætte en eller flere af følgende betingelser for ordinering af lægemidler omhandlet i stk. 1, litra e), eller for ordinering af lægemidler, der indeholder virksomme stoffer omhandlet i stk. 1, litra f):
- a) de ordinerede mængder begrænses til den mængde, der er nødvendig til den pågældende behandling eller behandlingsform
 - b) receptens gyldighed begrænses, eller
 - c) bestemte antimikrobielle lægemidler underlægges krav om en særlig recept eller en recept til begrænset udlevering.
3. Når en medlemsstat fastsætter en underkategori af lægemidler, for hvilke der skal kræves en særlig recept, tager den hensyn til, hvorvidt:
- a) lægemidlet i en ikkefritaget mængde indeholder et stof, der er klassificeret som narkotisk eller psykotropt i henhold til internationale konventioner

- b) lægemidlet ved forkert brug kan være forbundet med alvorlig risiko for misbrug af lægemidler, medføre stofafhængighed eller give anledning til misbrug i kriminelt øjemed, eller
 - c) lægemidlet indeholder et stof, der, fordi det er nyt eller har særlige egenskaber, som en sikkerhedsforanstaltning vil kunne henregnes til den i litra b) anførte gruppe.
4. Når medlemsstaten fastsætter en underkategori af lægemidler, for hvilke der skal kræves en recept til begrænset udlevering, tager den hensyn til, hvorvidt:
- a) lægemidlet på grund af sine farmakologiske egenskaber, eller fordi der er tale om et nyt produkt, eller af hensyn til folkesundheden er forbeholdt behandlinger, som kun kan gennemføres i et hospitalsmiljø
 - b) lægemidlet anvendes til behandling af lidelser, som kun kan diagnosticeres i et hospitalsmiljø eller i institutioner med passende diagnostiske faciliteter, uanset hvor indgiften af lægemidlet finder sted, og hvor opfølgningen finder sted
 - c) lægemidlet er bestemt til patienter i ambulant behandling, men anvendelsen af det kan fremkalde meget alvorlige bivirkninger, hvilket kræver en recept udstedt, i givet fald, af en specialist og et særligt tilsyn under behandlingen.

5. En medlemsstats kompetente myndighed kan fravige anvendelsen af stk. 1, 3 og 4 under hensyntagen til:
- a) den maksimale enkeltdosis eller den maksimale dagsdosis, styrken, lægemiddelformen, visse typer emballage, eller
 - b) andre anvendelsesbetingelser, som den har specificeret, undtagen for lægemidler, der er omhandlet i stk. 1, litra e).
6. En medlemsstats kompetente myndighed kan fravige anvendelsen af stk. 1, 3 og 4 for lægemidler, der er omhandlet i stk. 1, litra e), til topisk brug.
7. Hvis en medlemsstat ikke fastsætter underkategorier af lægemidler, skal denne medlemsstats kompetente myndighed ikke desto mindre tage hensyn til de i denne artikels stk. 3 og 4 fastsatte kriterier ved bestemmelse af, om et givent lægemiddel er et receptpligtigt lægemiddel.

Artikel 55

Ikkereceptpligtige lægemidler

Der kræves ikke recept for et lægemiddel, hvis lægemidlet ikke opfylder kriterierne i artikel 54, stk. 1, 3 og 4, eller hvis artikel 54, stk. 5 eller 6, finder anvendelse.

Artikel 56

Ændring af udleveringsstatus

Når nye oplysninger kommer til deres kendskab, skal de kompetente myndigheder på ny undersøge og, alt efter hvad der er relevant, ændre udleveringsstatussen for et lægemiddel under anvendelse af kriterierne i artikel 54.

I tilfælde af en potentiel, forventet eller faktisk mangel på et lægemiddel, der bringer patienternes behov eller folkesundheden i fare, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder midlertidigt ændre udleveringsstatussen for et lægemiddel fra "ikkereceptpligtig" til "receptpligtig" eller fra "receptpligtig" til "receptpligtig til begrænset udlevering". Ændringen trækkes tilbage, så snart manglen eller risikoen for mangel ophører.

Artikel 57

Databeskyttelse af dokumentation i relation til ændring af udleveringsstatus

Når en ændring af udleveringsstatussen for et lægemiddel er godkendt på grundlag af signifikante ikkekliniske forsøg eller kliniske undersøgelser, henviser medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, i en periode på et år efter godkendelsen af den første ændring ikke til resultaterne af disse forsøg eller undersøgelser ved behandlingen af en ansøgning fra en anden ansøger om markedsføringstilladelse eller indehaver af markedsføringstilladelsen om ændring af udleveringsstatussen for det samme stof.

Kapitel V

Forpligtelser og ansvar for indehaveren af markedsføringstilladelsen

Artikel 58

Generelle forpligtelser

1. Når der er blevet udstedt en markedsføringstilladelse, er indehaveren af markedsføringstilladelsen ansvarlig for at gøre det lægemiddel, der er omfattet af markedsføringstilladelsen, tilgængeligt på markedet. Udpegelse af en repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen fritager ikke indehaveren af markedsføringstilladelsen for dennes retlige ansvar.
2. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der markedsføres i en medlemsstat, underretter den pågældende medlemsstats kompetente myndighed om datoen for, hvornår lægemidlet blev markedsført i denne medlemsstat, idet der tages hensyn til de forskellige godkendte pakningsstørrelser.
3. Når en markedsføringstilladelse trækkes tilbage, finder alle relevante bestemmelser i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/...⁺ fortsat anvendelse på det lægemiddel, der blev markedsført i henhold til den pågældende markedsføringstilladelse inden datoen for tilbagetrækningen, i en passende periode. Denne periode skal godkendes af den kompetente myndighed, inden markedsføringstilladelsen trækkes tilbage.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er markedsført i en medlemsstat, sikrer inden for rammerne af sit ansvar passende og fortsat levering af det pågældende lægemiddel til engrosforhandlere, apoteker eller andre personer med tilladelse til at udlevere lægemidler, således at behovet hos patienterne i den pågældende medlemsstat er opfyldt.

Ordningerne til gennemførelse af første afsnit skal være begrundet i hensynet til beskyttelse af folkesundheden og stå i et rimeligt forhold til målet med en sådan beskyttelse i overensstemmelse med TEUF, herunder navnlig hvad angår fri bevægelighed for varer og konkurrence.

5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer og kontrollerer, at udgangsmaterialerne, ingredienserne i lægemidlerne og selve lægemidlerne på alle fremstillings- og distributionstrin overholder kravene i dette direktiv og, hvor det er relevant, forordning (EU) 2026/...⁺ og anden EU-ret.
6. For integrerede kombinationer af et lægemiddel og medicinsk udstyr og for kombinationer af et lægemiddel og et andet produkt end medicinsk udstyr er indehaveren af markedsføringstilladelsen ansvarlig for hele produktet for så vidt angår lægemidlets overholdelse af kravene i dette direktiv og i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal være etableret i Unionen.
8. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen finder eller har grund til at tro, at det lægemiddel, vedkommende har gjort tilgængeligt på markedet, ikke overholder markedsføringstilladelsen eller dette direktiv eller forordning (EU) 2026/...⁺, skal vedkommende omgående:
 - a) gennemføre de korrigerende tiltag, der er nødvendige for at bringe lægemidlet i overensstemmelse, eller trække det tilbage eller tilbagekalde det, alt efter hvad der er relevant, og
 - b) underrette medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, og de berørte distributører herom.
9. Efter anmodning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyne medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, med gratis prøver i de fornødne mængder, så der kan foretages kontrol af de lægemidler, den pågældende har markedsført.
10. Efter anmodning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægge medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, alle data om salgsmængden for lægemidlet og alle data i den pågældendes besiddelse om ordinationsmængden for lægemidlet.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 59

Særlige krav til tilgængeliggørelse og levering af et lægemiddel i en medlemsstat

1. Med henblik på at lette adgangen til et lægemiddel, der er omfattet af en gyldig markedsføringstilladelse på en medlemsstats område, og som er underlagt regulatorisk beskyttelse i henhold til artikel 83 eller, hvis det er relevant, eneret til markedsføring i overensstemmelse med artikel 73 i forordning (EU) 2026/...⁺, kan en medlemsstat anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at markedsføre lægemidlet i denne medlemsstat og levere det, således at behovet hos patienterne i den pågældende medlemsstat er opfyldt som fastsat af den pågældende medlemsstat.
2. Med henblik på stk. 1 kan en medlemsstat pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen at tage et eller flere af følgende skridt:
 - a) indgive en gyldig ansøgning om prissætning og refusion i overensstemmelse med national ret
 - b) opfylde specifikke krav til indehavere af en markedsføringstilladelse i udbudsprocedurer i overensstemmelse med national ret og EU-retten
 - c) fastsætte en udrulningsplan i overensstemmelse med stk. 3.

De praktiske ordninger til gennemførelse af de krav, der er omhandlet i dette stykke, skal stå i et rimeligt forhold til det mål, der forfølges, og være i overensstemmelse med EU-retten.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Med henblik på stk. 2, litra c), skal udrulningsplanen indeholde oplysninger om levering udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen af lægemidlet i en given periode i den berørte medlemsstat. Udrulningsplanen udarbejdes af indehaveren af markedsføringstilladelsen og godkendes af den berørte medlemsstat. Medlemsstaten kan, hvis det er berettiget, kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourfører udrulningsplanen.
4. Anmodninger i henhold til stk. 1 skal sammen med de praktiske ordninger, der omhandles i stk. 2, meddeles indehaveren af markedsføringstilladelsen senest et år efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen for det berørte lægemiddel. Meddelelsen i henhold til nærværende stykke skal indeholde en udtrykkelig henvisning til denne artikel.

Med henblik på gennemførelsen af denne artikel samarbejder medlemsstaten og indehaveren af markedsføringstilladelsen i god tro og gør deres bedste inden for rammerne af deres ansvar for at sikre tilgængelighed og levering af det pågældende lægemiddel.

5. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen senest tre år efter den dato, hvor en medlemsstat indgav sin anmodning i henhold til denne artikels stk. 2, ikke inden for rammerne af sit ansvar har gjort lægemidlet tilgængeligt og ikke vedvarende har leveret det inden for dette tidsrum, således at behovet hos patienterne i den anmodende medlemsstat er opfyldt, finder den regulatoriske markedsbeskyttelse for det pågældende lægemiddel, der er fastsat i dette direktivs artikel 83, stk. 2, og, hvis det er relevant, forlængelsen af eneretten til markedsføring, der er fastsat i artikel 74, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺, ikke anvendelse i den pågældende medlemsstat. I sådanne tilfælde finder dette direktivs artikel 169, stk. 5, anvendelse.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Medlemsstaten gør uden unødigt ophold de oplysninger, der er omhandlet i stk. 5, offentligt tilgængelige. For lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EU) 2026/...⁺, underretter medlemsstaten også agenturet.
7. Uanset artikel 83, stk. 1, kan en ansøgning om markedsføringstilladelse valideres og vurderes af medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet seks år efter starten på den regulatoriske databeskyttelsesperiode for referencelægemidlet, hvis lægemidlet er et generisk lægemiddel eller et biosimilært lægemiddel, og hvis en medlemsstat har gjort oplysninger om det pågældende referencelægemiddel offentligt tilgængelige i overensstemmelse med stk. 6.

Markedsføringstilladelser, der valideres og vurderes i overensstemmelse med første afsnit, må ikke udstedes før udløbet af den regulatoriske databeskyttelsesperiode.

8. Denne artikel berører ikke anvendelsen af national lovgivning eller procedureregler, herunder for så vidt angår prissætning og refusion, offentlige udbud eller andre procedurer, der har til formål at gøre det berørte lægemiddel tilgængeligt og levere det på medlemsstaternes område på et hvilket som helst tidspunkt efter udstedelse af markedsføringstilladelsen.

Denne artikel berører heller ikke den ret, som indehavere af en markedsføringstilladelse har til at gøre det berørte lægemiddel tilgængeligt og levere det i en medlemsstat ved at følge de relevante procedurer i henhold til national ret, uanset om den pågældende medlemsstat har fremsat en anmodning i overensstemmelse med stk. 1.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

9. Medlemsstaternes repræsentanter kan anmode Kommissionen om at drøfte spørgsmål vedrørende den praktiske anvendelse af denne artikel i det udvalg, der er nedsat ved Rådets afgørelse 75/320/EØF⁵⁰ ("Lægemiddeludvalget"). Kommissionen kan indbyde organer med ansvar for medicinske teknologivurderinger som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2021/2282⁵¹, eller, i fornødent omfang, nationale organer med ansvar for prissætning og refusion til at deltage i Lægemiddeludvalgets drøftelser.

Lægemiddeludvalget kan udveksle synspunkter om nationale foranstaltninger, der påtænkes, i tilfælde af at forpligtelserne i henhold til denne artikel ikke er opfyldt.

10. Indehavere af en markedsføringstilladelse skal opfylde de forpligtelser, der er fastsat i denne artikel, undtagen under særlige og uforudsigelige omstændigheder såsom omstændigheder i forbindelse med forsyningsafbrydelser eller andre behørigt begrundede omstændigheder, som indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har nogen som helst indflydelse på, og hvis konsekvenser ikke kunne været undgået, selv hvis alle de bedste og rimelige forholdsregler var blevet truffet. I så fald skal indehaveren af markedsføringstilladelsen give en redegørelse for sagen og omstændighederne og begrunde den manglende opfyldelse.

⁵⁰ Rådets afgørelse 75/320/EØF af 20. maj 1975 om nedsættelse af et lægemiddeludvalg (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 23, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dec/1975/320/oj>).

⁵¹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2021/2282 af 15. december 2021 om medicinsk teknologivurdering og om ændring af direktiv 2011/24/EU (EUT L 458 af 22.12.2021, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

Artikel 60

Forpligtelse til at oplyse om offentlig økonomisk støtte

1. Indehavere af en markedsføringstilladelse offentliggør oplysninger om enhver form for direkte økonomisk støtte, der er modtaget fra en offentlig myndighed, et offentligt finansieret organ, en filantropisk eller almennyttig organisation eller fond til aktiviteter vedrørende forskning i og udvikling af et lægemiddel, der er omfattet af en national eller centraliseret markedsføringstilladelse, uanset hvilken juridisk enhed der har modtaget støtten.
2. Indehavere af en markedsføringstilladelse skal senest 30 dage efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen:
 - a) udarbejde en elektronisk rapport med oplysninger om:
 - i) det modtagne støttebeløb og datoen herfor
 - ii) den enhed, der har ydet den økonomiske støtte, der er omhandlet i nr. i)
 - iii) den juridiske enhed, der modtog den støtte, der er omhandlet i nr. i)
 - b) sikre, at den elektroniske rapport er nøjagtig, og at den er blevet auditeret af en uafhængig ekstern auditor
 - c) gøre den elektroniske rapport tilgængelig for offentligheden på en særlig webside
 - d) meddele medlemsstatens kompetente myndighed eller, hvor det er relevant, agenturet det elektroniske link til nævnte webside.

3. For lægemidler godkendt i henhold til dette direktiv meddeler medlemsstatens kompetente myndighed rettidigt agenturet det elektroniske link.
4. Indehavere af en markedsføringstilladelse holder det elektroniske link ajour og ajourfører om fornødent rapporten årligt.
5. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at stk. 1, 2 og 4 overholdes af de indehavere af en markedsføringstilladelse, der er etableret på deres område.
6. Kommissionen vedtager gennemførelsesretsakter med henblik på at præcisere principperne og formatet for de oplysninger, der skal indberettes i henhold til stk. 2, senest den ... [18 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden]. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

Artikel 61

Sporbarhed for stoffer, der anvendes i fremstillingen af lægemidler

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal som fornødent sikre sporbarheden for et virksomt stof, udgangsmateriale eller hjælpestof eller ethvert andet stof, der er bestemt til eller forventes at være til stede i et lægemiddel, på alle fremstillings- og distributionstrin.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal kunne identificere enhver fysisk eller juridisk person, hvorfra vedkommende har fået leveret et virksomt stof, udgangsmateriale, hjælpestof eller ethvert andet stof, der er bestemt til eller forventes at være til stede i et lægemiddel.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen og den pågældendes leverandører af et virksomt stof, udgangsmateriale, hjælpestof eller ethvert andet stof, der er anvendt ved fremstillingen af det pågældende lægemiddel, skal have indført systemer og procedurer, der gør det muligt efter anmodning at stille oplysninger, der er omhandlet i stk. 2, til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen og den pågældendes leverandører skal have indført systemer og procedurer til identifikation af de andre fysiske eller juridiske personer, som et virksomt stof, udgangsmateriale eller hjælpestof eller ethvert andet stof, der er anvendt ved fremstillingen af et lægemiddel omhandlet i stk. 2, er blevet leveret til. Disse oplysninger skal efter anmodning stilles til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.

Artikel 62

Markedsføring af produkter med pædiatriske indikationer

Hvis et lægemiddel godkendes til en pædiatrisk indikation efter gennemførelsen af en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, og dette lægemiddel allerede er markedsført med andre terapeutiske indikationer, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen senest to år efter datoen for lægemidlets godkendelse til denne pædiatriske indikation markedsføre lægemidlet under hensyntagen til denne pædiatriske indikation i alle de medlemsstater, hvor lægemidlet allerede er markedsført.

Der oprettes et register over frister, som finder anvendelse i henhold til denne artikel, og det gøres offentligt tilgængeligt og koordineres af agenturet.

Artikel 63

Afbrydelse af markedsføringen af pædiatriske lægemidler

Hvis et lægemiddel er godkendt til en pædiatrisk indikation, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har nydt godt af belønninger eller incitamenter i henhold til dette direktivs artikel 88 eller artikel 95 i forordning (EU) 2026/...⁺, og disse beskyttelsesperioder er udløbet, og hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen agter at ophøre med at markedsføre lægemidlet, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen overdrage denne til en tredjepart eller give en tredjepart, der har erklæret sig villig til at fortsætte med markedsføringen af det pågældende lægemiddel, tilladelse til at anvende den farmaceutiske, ikkekliniske og kliniske dokumentation, der er indeholdt i lægemidlets sagsakter på grundlag af dette direktivs artikel 15.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal underrette medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, om, at den pågældende har til hensigt at ophøre med at markedsføre lægemidlet, senest tolv måneder før ophøret. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, gør denne oplysning offentligt tilgængelig.

Artikel 64

Ansvar, der påhviler indehaveren af markedsføringstilladelsen

Udstedelsen af en markedsføringstilladelse berører ikke det civil- og strafferetlige ansvar, der påhviler indehaveren af markedsføringstilladelsen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel VI

Produktinformation

Artikel 65

Produktresumé

1. Produktresuméet skal indeholde de oplysninger, der er angivet i bilag V.
2. For markedsføringstilladelser i henhold til artikel 10-13 og efterfølgende ændringer af sådanne markedsføringstilladelser kan ansøgeren om markedsføringstilladelse eller om en ændring af en markedsføringstilladelse for et generisk, biosimilært, hybridt eller biohybridt lægemiddel, hvis en eller flere af de terapeutiske indikationer, doseringer, lægemiddelformer, administrationsmetoder eller -veje eller enhver anden måde, hvorpå lægemidlet kan anvendes og som er del af referencelægemidlets produktresumé, stadig er omfattet af et patent eller et supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler på det tidspunkt, hvor det generiske, biosimilære, hybride eller biohybride lægemiddel markedsføres, anmode om, at sådanne oplysninger ikke medtages i vedkommendes markedsføringstilladelse. I sådanne tilfælde skal alle relevante sikkerhedsoplysninger vedrørende sikker anvendelse af lægemidlet dog medtages i produktresuméet.

Artikel 66

Almindelige principper for indlægssedler

1. En indlægsseddel er obligatorisk for lægemidler. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gør indlægssedlen tilgængelig i emballagen i papirform og elektronisk i overensstemmelse med de specifikationer, standarder og formater, der er fastsat i gennemførelsesretsakter vedtaget i henhold til stk. 6.
2. Indlægssedlen skal udformes og affattes på en klar og forståelig måde, der giver brugerne mulighed for at handle på behørig vis, om nødvendigt med hjælp fra sundhedspersoner.
3. Uanset stk. 1 kan medlemsstaterne for specifikke kategorier af lægemidler eller for alle lægemidler efter høring af patienter, sundhedspersoner og andre relevante interessenter beslutte, at indehavere af en markedsføringstilladelse kun er forpligtet til at gøre en elektronisk udgave af indlægssedlen tilgængelig.

Hvis en medlemsstat beslutter, at indehavere af en markedsføringstilladelse kun er forpligtet til at gøre en elektronisk udgave af indlægssedlen tilgængelig:

- a) garanteres patientens ret til en printet kopi af indlægssedlen efter anmodning og omkostningsfrit
- b) må det ikke forhindre indehaveren af markedsføringstilladelsen i frivilligt at levere indlægssedlen i papirform i tillæg til den elektroniske udgave.

Det skal sikres, at oplysningerne i digitalt format er lettilgængelige for alle patienter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for at udforme den elektroniske udgave af indlægssedlen og at sikre, at de elektroniske og printede udgaver af indlægssedlen er lettilgængelige for patienten.

4. Forpligtelsen til at gøre indlægssedlen tilgængelig i papirform i emballagen i en medlemsstat må ikke udgøre en begrundelse for, at indehaveren af markedsføringstilladelsen nægter at levere lægemidlet på den pågældende medlemsstats marked.
5. Uanset denne artikels stk. 1 og 2 er en indlægsseddel ikke påkrævet, hvis de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 67 og 76, fremgår direkte af den ydre eller den indre emballage.
6. Senest den ... [18 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] vedtager Kommissionen gennemførelsesretsakter med henblik på:
 - a) at fastlægge fælles standarder og formater for den elektroniske udgave af indlægssedlen, produktresuméet og mærkningen under hensyntagen til den tilgængelige teknologi
 - b) at fastsætte kriterier for levering udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen af den produktinformation, der er omhandlet i litra a), via sikre digitale platforme og digitale tjenester og for levering, oprettelse, forvaltning og tilgængelighed af sådanne digitale platforme og tjenester

- c) at fastlægge de nødvendige procedurer for at validere den elektroniske udgave af indlægssedlerne og gøre dem tilgængelige for patienterne
- d) at angive oplysninger på emballagen om, hvordan der opnås adgang til den elektroniske udgave af indlægssedlen
- e) at angive nærmere oplysninger om, hvordan det almindeligt anerkendte globale symbol for antimikrobiel resistens som omhandlet i artikel 72, stk. 2, inkluderes i den del af indlægssedlen, der indeholder specifikke oplysninger om det pågældende lægemiddel og oplysninger om antimikrobiel resistens og om betydningen af hensigtsmæssig brug og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler.

Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

- 7. Agenturet stiller et system til rådighed til opbevaring af de elektroniske produktoplysninger efter høring af medlemsstaterne og de relevante interessenter. Systemet stilles til rådighed senest den ... [18 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden].
- 8. Når indlægssedlen tilgås elektronisk, skal beskyttelsen af personoplysninger være sikret. Den teknologi, der giver adgang til oplysningerne, skal sikre beskyttelsen af personoplysninger i overensstemmelse med forordning (EU) 2016/679 og direktiv 2002/58/EF og må ikke gøre det muligt at identificere, profilere eller spore enkeltpersoner og må heller ikke anvendes til kommercielle formål, herunder til reklame- eller markedsføringsaktiviteter.

Artikel 67

Indlægssedlens indhold

1. Indlægssedlen udformes i overensstemmelse med produktresuméet, der er omhandlet i artikel 65, stk. 1, og skal indeholde de oplysninger, der er angivet i bilag VI.
2. Indlægssedlen skal afspejle resultaterne af høringer af målpatientgrupper for at sikre, at den er læselig, forståelig og nem at anvende.

Artikel 68

Mærkning på ydre eller indre emballage

1. Lægemidlers ydre emballage eller, hvis der ikke findes nogen ydre emballage, indre emballage, med undtagelse af den emballage, der omhandles i artikel 69, stk. 2 og 3, skal være forsynet med de mærkningsoplysninger, der er opført i bilag IV.
2. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at:
 - a) ændre listen over mærkningsoplysninger fastsat i bilag IV for at tage hensyn til den videnskabelige udvikling eller patienternes behov
 - b) supplere bilag IV ved at opstille en reduceret liste over obligatoriske mærkningsoplysninger, som den ydre emballage af pakninger, der er bestemt til flere lande, og som også er flersprogede, skal være forsynet med.

Artikel 69

Mærkning på blisterpakninger eller små indre emballager

1. Indre emballager, bortset fra indre emballager, der er omhandlet i stk. 2 og 3, skal være forsynet med de mærkningsoplysninger, der er opført i bilag IV.
2. Indre emballager, som har form af blisterpakninger og er indeholdt i en ydre emballage, der overholder kravene i artikel 68 og 76, skal som minimum være forsynet med følgende oplysninger:
 - a) lægemidlets navn
 - b) navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen, der markedsfører det pågældende produkt
 - c) udløbsdato
 - d) batchnummer.
3. Små indre emballager, på hvilke de oplysninger, der er foreskrevet i artikel 68 og 76, ikke kan anføres, skal som minimum være forsynet med følgende oplysninger:
 - a) lægemidlets navn og om nødvendigt administrationsvej
 - b) anvendelsesmåde, hvis det ikke allerede fremgår af lægemidlets navn eller administrationsvej, jf. litra a)

- c) udløbsdato
- d) batchnummer
- e) indhold udtrykt i vægt, rumfang eller dosisenheder.

Artikel 70

Sikkerhedselementer

1. Receptpligtige lægemidler skal, medmindre de er opført på en liste i overensstemmelse med stk. 2, andet afsnit, litra b), være forsynet med de sikkerhedselementer, der omhandles i bilag IV, litra p).

Ikkereceptpligtige lægemidler skal ikke være forpligtet til at være forsynet med de sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p), medmindre de er opført på en liste i overensstemmelse med stk. 2, andet afsnit, litra b), eller indehaveren af markedsføringstilladelsen vælger at angive disse elementer.

2. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere bilag IV ved at fastsætte detaljerede regler for sikkerhedselementerne.

Disse delegerede retsakter skal fastlægge følgende:

- a) karakteristika og tekniske specifikationer for den entydige identifikator for de sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p), nr. ii), som muliggør kontrol af lægemidlernes ægthed og identifikation af individuelle pakninger

- b) listerne over lægemidler eller kategorier af lægemidler, som, når der er tale om receptpligtig medicin, ikke skal være forsynet med sikkerhedselementerne og, når der er tale om ikkereceptpligtig medicin, skal være forsynet med de sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p)
- c) procedurerne for den underretning af Kommissionen, der er omhandlet i stk. 4, og et system til hurtig evaluering af og afgørelse om disse underretninger med henblik på anvendelse af litra b)
- d) de nærmere ordninger for den kontrol af de sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p), som foretages af fremstillere, engrosforhandlere, apotekere og andre fysiske eller juridiske personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden og af medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant
- e) bestemmelser vedrørende oprettelse, forvaltning og tilgængelighed af et datalagringsystem, der skal indeholde oplysninger om de sikkerhedselementer, som muliggør kontrol af ægtheden og identifikation af lægemidler, som det fremgår af bilag IV, litra p).

Ved udarbejdelsen af de lister, der er omhandlet i andet afsnit, litra b), tager Kommissionen hensyn til risikoen for forfalskning af de pågældende lægemidler eller kategorier af lægemidler. Med henblik herpå anvendes som minimum følgende kriterier:

- a) lægemidlets pris og salgsmængde
- b) antallet og hyppigheden af tidligere tilfælde af forfalskede lægemidler indberettet i Unionen og i tredjelande og den hidtidige udvikling for så vidt angår antallet og hyppigheden af sådanne tilfælde
- c) de særlige karakteristika ved de pågældende lægemidler
- d) alvorligheden af de lidelser, lægemidlerne er beregnet til at behandle
- e) andre potentielle risici for folkesundheden.

De nærmere ordninger, der er omhandlet i litra d), andet afsnit, skal muliggøre kontrol af ægtheden af hver enkelt leveret lægemiddelpakning, der er forsynet med de sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p), og fastlægge omfanget af sådan kontrol. Ved udarbejdelsen af disse ordninger skal der tages hensyn til særlige kendetegn ved forsyningskæderne i medlemsstaterne og til behovet for at sikre, at den indvirkning, kontrolforanstaltningerne har på bestemte aktører i forsyningskæderne, er forholdsmæssigt afpasset.

Med henblik på andet afsnit, litra e), afholdes omkostningerne til dette datalagringsystem af indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af tilladelse til fremstilling af det lægemiddel, der er forsynet med sikkerhedselementerne, alt efter hvad der er relevant.

3. Ved vedtagelsen af de i stk. 2 omhandlede delegerede retsakter tager Kommissionen behørigt hensyn til som minimum følgende:
 - a) beskyttelse af personoplysninger i overensstemmelse med EU-retten
 - b) de legitime interesser i at beskytte oplysninger af kommercielt fortrolig karakter
 - c) ejerskabet til og fortroligheden af data, der fremkommer ved anvendelsen af sikkerhedselementer, og
 - d) foranstaltningernes omkostningseffektivitet.
4. Medlemsstaternes kompetente myndigheder underretter Kommissionen om ikkereceptpligtige lægemidler, for hvilke de finder, at der er en risiko for forfalskning, og kan oplyse Kommissionen om lægemidler, for hvilke de finder, at der ikke er nogen risiko for forfalskning i henhold til kriterierne i stk. 2, tredje afsnit.
5. Medlemsstaterne kan med henblik på refusion eller lægemiddelovervågning udvide anvendelsesområdet for den entydige identifikator for de sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p), nr. ii), til at omfatte ethvert lægemiddel, der er receptpligtigt eller refusionsberettiget.
6. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kan med henblik på refusion, lægemiddelovervågning eller farmakoepidemiologi eller for at overvåge enhver potentiel, forventet eller faktisk mangel på et lægemiddel samt for at vurdere den generelle forsyningssituation for at undgå mangler gøre brug af oplysningerne i det datalagringsystem der er omhandlet i stk. 2, andet afsnit, litra e).

7. Medlemsstaterne kan med henblik på patientsikkerheden udvide anvendelsesområdet for den i bilag IV, litra p), omhandlede anordning til kontrol af, om den ydre emballage er blevet brudt, til at omfatte ethvert lægemiddel.

Artikel 71

Mærkning og indlægsseddel for radionuklider og radioaktive lægemidler

1. Ud over reglerne i dette kapitel gælder det, at den ydre emballage og beholderen med lægemidler, der indeholder radionuklider, skal mærkes i overensstemmelse med bestemmelserne om transportsikkerhed for radioaktive stoffer som fastsat af Den Internationale Atomenergiorganisation. Desuden skal mærkningen opfylde bestemmelserne i stk. 2 og 3.
2. Mærket på afskærmningen skal omfatte de oplysninger, der er fastsat i artikel 68. Desuden skal der på mærket på afskærmningen findes en komplet forklaring til de på hætteglasset/ampullen anvendte koder om nødvendigt med angivelse af mængden af radioaktivitet pr. dosis eller pr. hætteglas/ampul til et angivet tidspunkt og af antallet af kapsler eller, for væskers vedkommende, antallet af milliliter i beholderen.
3. Ud over kravene i artikel 68 mærkes hætteglasset/ampullen med følgende oplysninger:
 - a) lægemidlets navn eller kode, herunder navn eller kemisk symbol for det pågældende radionuklid
 - b) identifikation af batch og udløbsdato

- c) det internationale symbol for radioaktivitet
 - d) fremstillerens navn og adresse
 - e) mængden af radioaktivitet som angivet i stk. 2.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at emballagen til radioaktive lægemidler, radionuklidgeneratorer, radionuklidkit eller radionuklidprækursorer indeholder en detaljeret indlægsseddel. Teksten på denne indlægsseddel skal udarbejdes i overensstemmelse med artikel 67, stk. 1. Desuden skal sedlen indeholde oplysninger om de forsigtighedsregler, som brugeren eller patienten skal iagttage under tilberedning og indgift af lægemidlet, og særlige forsigtighedsregler i forbindelse med bortskaffelse af emballagen og ubrugt indhold heri.

Artikel 72

Særlige oplysningskrav for antimikrobielle lægemidler

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersoner, bl.a. via lægemiddelkonsulenter som omhandlet i artikel 178, stk. 1, litra c), har adgang til undervisningsmateriale vedrørende hensigtsmæssig anvendelse af diagnostiske værktøjer, afprøvning eller andre diagnostiske tilgange i relation til antibiotikaresistente patogener, som tilvejebringer oplysninger om anvendelse af det pågældende antimikrobielle lægemiddel. Et sådant undervisningsmateriale skal være kompatibelt og i overensstemmelse med produktresuméet.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i begyndelsen af indlægssedlen for antimikrobielle lægemidler medtage et afsnit, der indeholder det globale symbol for antimikrobiel resistens, særlige oplysninger om det pågældende lægemiddel og oplysninger om antimikrobiel resistens og om betydningen af hensigtsmæssig brug og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler.

Hvis en medlemsstat i overensstemmelse med artikel 66, stk. 3, første afsnit, beslutter, at indehavere af en markedsføringstilladelse kun er forpligtet til at gøre en elektronisk udgave af indlægssedlen tilgængelig, skal de oplysninger, der er omhandlet i nærværende stykkes første afsnit, også gøres tilgængelige for patienter i papirform ("oplysningskort"). Oplysningskortet skal præsenteres på en tydelig og umiddelbart synlig måde. I behørigt begrundede tilfælde omhandlet i artikel 78 kan en medlemsstat dog beslutte at undtage indehavere af en markedsføringstilladelse fra forpligtelsen til at gøre oplysningskortet tilgængeligt for patienter i papirform.

3. Teksten til de oplysninger, der er omhandlet i stk. 2, skal tilpasses bilag VI.

Artikel 73

Læselighed

Indlægssedlen og mærkningsoplysningerne samt det oplysningskort, der er omhandlet i dette kapitel, skal være letlæselige og letforståelige samt umulige at slette.

Artikel 74

Adgang for personer med handicap

Lægemidlets navn efterfulgt af styrke, hvis det er relevant, og lægemiddelform, hvis det er relevant, skal også angives i blindeskrift på den ydre emballage. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at indlægssedlen omhandlet i artikel 66 efter anmodning fra patientsammenslutninger gøres tilgængelig vederlagsfrit i formater, der egner sig for personer med handicap, herunder blinde og svagtseende.

Artikel 75

Medlemsstaternes mærkningskrav

1. Uanset artikel 81 kan medlemsstaterne kræve særlig mærkning af et lægemiddel, som skal indeholde følgende oplysninger:
 - a) lægemidlets pris
 - b) betingelserne for refusion
 - c) lægemidlets udleveringsstatus i overensstemmelse med jf. kapitel IV
 - d) ægthed og identifikation af lægemidler i overensstemmelse med artikel 70, stk. 5.
 - e) lægemidlets identitet i overensstemmelse med nationale krav, herunder af statistiske årsager.

2. For lægemidler, for hvilke der er udstedt en centraliseret markedsføringstilladelse som omhandlet i artikel 6, tager medlemsstaterne ved anvendelsen af nærværende artikel hensyn til den detaljerede vejledning, der er offentliggjort i henhold til artikel 80.

Artikel 76

Symboler og piktogrammer

Den ydre emballage eller, hvis der ikke findes nogen ydre emballage, den indre emballage og indlægssedlen kan være forsynet med symboler eller piktogrammer til forklaring af visse af de oplysninger, der er fastsat i artikel 67, stk. 1, og artikel 68 og 72, samt andre oplysninger, der er forenelige med produktresuméet, og som kan være nyttige for patienten, med udelukkelse af ethvert element, der kan have reklamemæssig karakter.

Artikel 77

Sprogkrav

1. Den indlægsseddel og de mærkningsoplysninger, der er omhandlet i artikel 67, stk. 1, og artikel 68, stk. 1, skal være affattet på et eller flere af de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet er markedsført, som fastlagt af den pågældende medlemsstat med henblik på dette direktiv.

Den elektroniske udgave af indlægssedlen skal også være affattet på engelsk.

2. Stk. 1 er ikke til hinder for, at indlægssedlen og mærkningsoplysningerne kan være affattet på flere forskellige sprog, under forudsætning af at det er de samme oplysninger, der gives på alle sprogene.

3. Det oplysningskort, der er omhandlet i artikel 72, stk. 2, skal være affattet på et eller flere af de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet er markedsført, som fastlagt af den pågældende medlemsstat med henblik på dette direktiv.
4. En medlemsstat kan helt eller delvist dispensere fra kravet om, at indlægssedlen, mærkningsoplysningerne og oplysningskortet skal være affattet på et eller flere af de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet er markedsført, som fastlagt af den pågældende medlemsstat med henblik på dette direktiv.
5. Som undtagelse til stk. 1, 3 eller 4 kan medlemsstaterne for så vidt angår flersprogede pakninger eller pakninger, der er bestemt til flere lande, og som også er flersprogede, tillade, at indlægssedlen, mærkningsoplysningerne og oplysningskortet kun affattes på et af Unionens officielle sprog, som almindeligvis forstås i de medlemsstater, hvor den flersprogede pakning eller pakning, der er bestemt til flere lande, og som også er flersproget, markedsføres.

Artikel 78

Medlemsstaters dispensation fra krav vedrørende mærkning og indlægsseddel

Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan, forudsat at de træffer de foranstaltninger, de måtte finde nødvendige for at beskytte folkesundheden, dispensere fra kravet om, at mærkningen og indlægssedlen skal være forsynet med de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 67, 68 og 69, i følgende tilfælde:

- a) hvis lægemidlet ikke er bestemt til at blive udleveret direkte til patienten
- b) hvis der er problemer med tilgængeligheden af lægemidlet

- c) hvis der er pladmangel på grund af emballagens eller indlægssedlens størrelse eller i tilfælde af flersprogede pakninger eller indlægssedler, eller pakninger eller indlægssedler, bestemt til flere lande
- d) i tilfælde af en folkesundhedsmæssig krisesituation
- e) for at lette adgangen til lægemidler i medlemsstater.

Artikel 79

Godkendelse af mærkning og indlægsseddel

1. En eller flere modeller af den ydre og indre emballage samt indlægssedlen til et lægemiddel forelægges for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, samtidig med forelæggelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse. Desuden stilles resultaterne af de evalueringer, der er foretaget i samarbejde med patientmålgrupper, til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant.
2. De kompetente myndigheder afslår ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, hvis mærkningen eller indlægssedlen ikke overholder dette kapitel, eller hvis den ikke er i overensstemmelse med oplysningerne i produktresuméet.
3. Ethvert udkast til ændring af et element i mærkningen eller indlægssedlen, som er dækket af dette kapitel, og som ikke står i forbindelse med produktresuméet, skal forelægges for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant. Såfremt medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, ikke har gjort indsigelse mod udkastet til ændring inden for en frist på 90 dage fra ansøgningens indgivelse, kan ansøgeren foretage den pågældende ændring.

4. Det forhold, at de kompetente myndigheder ikke har afslået en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel i henhold til stk. 2 eller ikke har gjort indsigelse mod en ændring af mærkningen eller af indlægssedlen i henhold til stk. 3, berører ikke det almindelige retlige ansvar, der påhviler fremstilleren og indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 80

Vejledning om mærkningsoplysninger

Kommissionen udarbejder og offentliggør i samråd med medlemsstaterne og de berørte parter detaljeret vejledning om navnlig:

- a) formuleringen af visse særlige advarsler for bestemte kategorier af lægemidler
- b) formuleringen om hensigtsmæssig brug af antimikrobielle lægemidler
- c) særlige behov for information for så vidt angår ikkereceptpligtige lægemidler
- d) læseligheden af oplysningerne på mærkningen og oplysningerne i indlægssedlen
- e) metoderne til identifikation af lægemidler og verifikation af deres ægthed
- f) oplysninger om specifikke hjælpestoffer, der er angivet i mærkningen af lægemidler
- g) harmoniserede bestemmelser for gennemførelse af artikel 75
- h) anvendelse af symboler, piktogrammer og forkortelser.

Artikel 81

Markedsføring af mærkede lægemidler

Medlemsstaterne må ikke forbyde eller hindre markedsføring af lægemidler på deres område, af grunde, der vedrører mærkningen eller indlægssedlen, hvis disse opfylder kravene i dette kapitel.

Artikel 82

Manglende overholdelse af kravene vedrørende mærkning og indlægsseddel

Overholdes forskrifterne i dette kapitel ikke, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder, efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har undladt at efterkomme en henstilling, suspendere markedsføringstilladelsen, indtil lægemidlets mærkning og indlægsseddel er bragt til overholdelse af dette kapitel.

Kapitel VII

Regulatorisk databeskyttelse og regulatorisk markedsbeskyttelse, uopfyldte medicinske behov og belønninger for pædiatriske lægemidler

Artikel 83

Regulatorisk databeskyttelse og regulatorisk markedsbeskyttelse

1. Når der er udstedt en markedsføringstilladelse for et lægemiddel i overensstemmelse med dette direktivs artikel 7, stk. 2, må der i en periode på otte år fra datoen for udstedelse af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel, eller ni år fra denne dato i tilfælde, hvor der er givet yderligere ét års databeskyttelse i overensstemmelse med artikel 41, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺ ("den regulatoriske databeskyttelsesperiode"), ikke henvises til data omhandlet i bilag I, der blev fremlagt med henblik på at opnå den pågældende markedsføringstilladelse, af en anden ansøger om markedsføringstilladelse til en efterfølgende markedsføringstilladelse. For markedsføringstilladelser, der hører ind under samme samlede markedsføringstilladelse i overensstemmelse med dette direktivs artikel 6, stk. 2, regnes den regulatoriske databeskyttelsesperiode fra datoen for udstedelse af den oprindelige markedsføringstilladelse i Unionen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Et lægemiddel, der er omfattet af en efterfølgende markedsføringstilladelse omhandlet i stk. 1, må ikke markedsføres i en periode på ét år efter udløbet af den regulatoriske databeskyttelsesperiode ("den regulatoriske markedsbeskyttelsesperiode"). Den regulatoriske markedsbeskyttelsesperiode kan forlænges i overensstemmelse med artikel 84.
3. Uanset stk. 1 kan indehaveren af markedsføringstilladelsen ved en dataadgangstilladelse overensstemmelse med artikel 15 give ansøgeren om en anden markedsføringstilladelse adgang til de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde i overensstemmelse med bilag I.
4. Uanset stk. 1 og 2 gælder det, at hvis en relevant myndighed i Unionen har udstedt en tvangslicens i medfør af forordning (EU) 2025/2645 eller nationale rammer for tvangslicenser, suspenderes den regulatoriske databeskyttelse og den regulatoriske markedsbeskyttelse for den, der er omfattet af tvangslicensen, i det omfang dette kræves ved tvangslicensen, og i dens gyldighedsperiode og på de medlemsstaters område, hvor tvangslicensen er udstedt.
5. Den regulatoriske databeskyttelsesperiode gælder også i medlemsstater, hvor lægemidlet ikke er godkendt eller ikke længere er godkendt.
6. Medlemsstaternes kompetente myndigheder offentliggør på deres websted en liste over lægemidler, for hvilke de har udstedt en national markedsføringstilladelse, og som er beskyttet af regulatorisk databeskyttelse og regulatorisk markedsbeskyttelse, med angivelse af den gældende forlængelse i overensstemmelse med artikel 84. Agenturet udarbejder og offentliggør en liste over hyperlinks til de websteder, der er omhandlet i dette stykke.

Artikel 84

Yderligere regulatoriske markedsbeskyttelsesperioder

1. Den regulatoriske markedsbeskyttelsesperiode, der er omhandlet i artikel 83, stk. 2, forlænges med 12 måneder:
 - a) hvis ansøgeren om markedsføringstilladelsen på tidspunktet for indgivelse af den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse dokumenterer, at lægemidlet imødekommer et uopfyldt medicinsk behov som omhandlet i artikel 85, eller
 - b) for lægemidler, der indeholder et nyt virksomt stof, hvis ansøgeren om markedsføringstilladelse dokumenterer, at:
 - i) der i de kliniske forsøg til støtte for den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse er anvendt en relevant og evidensbaseret komparator i overensstemmelse med den videnskabelige rådgivning fra agenturet, og
 - ii) ansøgningen om markedsføringstilladelse er indgivet første gang til den kompetente myndighed i Unionen eller er indgivet senest 90 dage efter indgivelsen af ansøgningen om den første markedsføringstilladelse uden for Unionen, eller

- c) for lægemidler, der indeholder et nyt virksomt stof, hvis ansøgeren om markedsføringstilladelse dokumenterer, at:
 - i) der i de kliniske forsøg til støtte for den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse er anvendt en relevant og evidensbaseret komparator i overensstemmelse med den videnskabelige rådgivning fra agenturet, og
 - ii) der er foretaget kliniske forsøg i mere end én medlemsstat for at evaluere lægemidlets virkning, og de er blevet anvendt i forbindelse med markedsføringstilladelsen, eller
- d) for lægemidler, der indeholder et nyt virksomt stof, hvis ansøgeren om markedsføringstilladelse begrundet, at et klinisk forsøg som omhandlet i litra b), nr. i), og litra c), nr. i), ikke er muligt eller hensigtsmæssigt, og dokumenterer, at:
 - i) der er foretaget kliniske forsøg i mere end én medlemsstat for at evaluere lægemidlets virkning, og de er blevet anvendt i forbindelse med markedsføringstilladelsen, og
 - ii) ansøgningen om markedsføringstilladelse er indgivet første gang til den kompetente myndighed i Unionen eller er indgivet senest 90 dage efter indgivelsen af ansøgningen om den første markedsføringstilladelse uden for Unionen.

Er der tale om en markedsføringstilladelse på særlige vilkår udstedt i henhold til artikel 20 i forordning (EU) 2026/...⁺, finder den i første afsnit, litra a), omhandlede forlængelse kun anvendelse, hvis:

- der senest fire år efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen på særlige vilkår er udstedt en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i overensstemmelse med artikel 20, stk. 7, i forordning (EU) 2026/...⁺, og
- for så vidt angår lægemidler omhandlet i dette direktivs artikel 85, stk. 1, litra b), de undersøgelser, der er omhandlet i artikel 20, stk. 4, i forordning (EU) 2026/...⁺, omfatter kliniske forsøg, hvor der, hvor det er muligt og hensigtsmæssigt, er anvendt en relevant og evidensbaseret komparator.

2. Den regulatoriske markedsbeskyttelsesperiode forlænges med yderligere ét år, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen i løbet af den regulatoriske databeskyttelsesperiode, der er omhandlet i artikel 83, stk. 1, opnår en tilladelse til en eller flere nye terapeutiske indikationer, som ved den videnskabelige evaluering, der foretages med henblik på at godkende dem, og på grundlag af understøttende data fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen vurderes at udgøre en vigtig klinisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger. Denne forlængelse kan kun gives én gang.
3. Den samlede varighed af den regulatoriske markedsbeskyttelse for et lægemiddel må ikke overstige to år fra den dato, hvor den regulatoriske databeskyttelse udløber, medmindre der gives yderligere ét års regulatorisk markedsbeskyttelse i overensstemmelse med stk. 2.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Agenturet fastsætter videnskabelige retningslinjer om kriterier for forslag til en relevant og evidensbaseret komparator til kliniske forsøg som omhandlet i stk. 1, litra b), nr. i), og litra c), nr. i), under hensyntagen til resultaterne af høringen af Kommissionen og de myndigheder eller organer, der er involveret i den høringsproces, der er omhandlet i artikel 169 i forordning (EU) 2026/...⁺.

Artikel 85

Lægemidler, der imødekommer et uopfyldt medicinsk behov

1. Et lægemiddel anses for at imødekomme et uopfyldt medicinsk behov, hvis mindst én af dets terapeutiske indikationer vedrører en livstruende eller alvorligt invaliderende sygdom, og én af følgende betingelser er opfyldt:
 - a) der findes ikke noget godkendt lægemiddel til den pågældende sygdom i Unionen
 - b) anvendelsen af det pågældende lægemiddel til en sådan sygdom medfører en klinisk relevant forbedring af virkningen eller af sikkerheden med mindst sammenlignelig virkning i forhold til eksisterende lægemidler eller andre metoder til forebyggelse, diagnosticering eller behandling, der er tilladte i Unionen.
2. Udpegede lægemidler til sjældne sygdomme omhandlet i artikel 69 i forordning (EU) 2026/...⁺ anses for at imødekomme et uopfyldt medicinsk behov.
3. Agenturet vedtager videnskabelige retningslinjer til støtte for anvendelsen af denne artikel. Med henblik herpå hører det Kommissionen samt de myndigheder eller organer, der er involveret i den høringsproces, der er omhandlet i artikel 169 i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 86

Regulatorisk databeskyttelse for lægemidler til nye anvendelsesformål

1. Der indrømmes en regulatorisk databeskyttelsesperiode på fire år for et lægemiddel til en ny terapeutisk indikation, der ikke tidligere er godkendt i Unionen for det eller de virksomme stoffer, forudsat at:
 - a) der er gennemført fyldestgørende kliniske undersøgelser og, hvor det er relevant, ikkekliniske undersøgelser eller forsøg vedrørende den nye terapeutiske indikation, som dokumenterer, at denne frembyder en betydelig klinisk fordel, og
 - b) lægemidlet er godkendt i overensstemmelse med artikel 10-13 og ikke tidligere har været omfattet af regulatorisk databeskyttelse, eller der er gået 25 år siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel.
2. Den regulatoriske databeskyttelsesperiode, der er omhandlet i stk. 1, kan kun indrømmes én gang for et lægemiddel.
3. I den regulatoriske databeskyttelsesperiode, der er omhandlet i stk. 1, skal det fremgå af markedsføringstilladelsen, at lægemidlet er et eksisterende lægemiddel, som er godkendt i Unionen, og som er godkendt med en yderligere terapeutisk indikation.

Undtagelse vedrørende intellektuelle ejendomsrettigheder

1. Den beskyttelse, der følger af patentrettigheder eller supplerende beskyttelsescertifikater for lægemidler, anses ikke for at være krænkede, når de nødvendige undersøgelser, forsøg og andre aktiviteter foretages med henblik på:
 - a) opnåelse af markedsføringstilladelser, navnlig for generiske, biosimilære, hybride eller biohybride lægemidler samt efterfølgende ændringer
 - b) foretagelse af medicinske teknologivurderinger som defineret i artikel 2, nr. 5), i forordning (EU) 2021/2282
 - c) opnåelse af prissætnings- og refusionsgodkendelser
 - d) opfyldelse af efterfølgende praktiske krav i forbindelse med de aktiviteter, der er omhandlet i litra a), b) og c).
 - e) indgivelse af en ansøgning i forbindelse med udbud under overholdelse af EU-retten og national ret, i det omfang den ikke indebærer salg eller udbud til salg eller markedsføring af det pågældende lægemiddel i den beskyttelsesperiode, der følger af patentrettigheder eller supplerende beskyttelsescertifikater.

Aktiviteter, der foretages udelukkende til de formål, der er fastsat i første afsnit, kan, hvor det er relevant, omfatte indgivelse af en ansøgning om markedsføringstilladelse samt udbud, fremstilling, salg, levering, opbevaring, import, anvendelse og køb af lægemidler eller processer, også fra tredjepartsleverandørers og tjenesteyderes side.

2. Afgørelser, der træffes vedrørende de aktiviteter, der er omhandlet i stk. 1, anses ikke for at krænke intellektuelle ejendomsrettigheder som omhandlet i nævnte stykke. De intellektuelle ejendomsrettigheder til referencelægemidlet udgør ikke en gyldig grund til at afvise, tilbagekalde eller suspendere afgørelser, der er vedtaget vedrørende aktiviteterne omhandlet i stk. 1.
3. Undtagelsen i denne artikel omfatter ikke markedsføring af de lægemidler, der er resultatet af sådanne aktiviteter.

Artikel 88

Belønninger for pædiatriske lægemidler

1. Hvis en ansøgning om markedsføringstilladelse indeholder resultaterne af alle undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, er indehaveren af patentet eller det supplerende beskyttelsescertifikat berettiget til en seks måneders forlængelse af den periode, der er omhandlet i artikel 13, stk. 1 og 2, i forordning (EF) nr. 469/2009.

Første afsnit finder også anvendelse, når gennemførelsen af den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan ikke fører til godkendelse af en pædiatrisk indikation, men resultaterne af de foretagne undersøgelser anføres i produktresuméet og, hvis det er relevant, på indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.

2. Medtagelsen i en markedsføringstilladelse af den erklæring, der er omhandlet i dette direktivs artikel 52, stk. 2, eller i artikel 92, stk. 2, i forordning (EU) 2026/...⁺, sker med henblik på anvendelse af stk. 1.
3. Når procedurerne i kapitel III, afdeling 3 og 4, er blevet anvendt, indrømmes den i stk. 1 omhandlede seks måneders forlængelse kun, hvis lægemidlet er godkendt i alle medlemsstater.
4. Hvis der er tale om en ansøgning om nye terapeutiske indikationer, som fører til godkendelse af en ny pædiatrisk indikation for et lægemiddel, som er beskyttet enten ved et supplerende beskyttelsescertifikat i henhold til forordning (EF) nr. 469/2009 eller ved et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat, finder stk. 1, 2 og 3 ikke anvendelse, hvis ansøgeren ansøger om og opnår en forlængelse på ét år af markedsbeskyttelsesperioden for det pågældende lægemiddel med den begrundelse, at denne nye pædiatriske indikation frembyder en betydelig klinisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger, jf. artikel 84, stk. 2.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel VIII

Foranstaltninger efter tilladelse til markedsføring

Artikel 89

Pålagte undersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Efter udstedelsen af en national markedsføringstilladelse kan medlemsstatens kompetente myndighed pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen en forpligtelse til at:
 - a) foretage en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, hvis der er bekymringer vedrørende risiciene ved et godkendt lægemiddel. Hvis de samme bekymringer gør sig gældende for mere end ét lægemiddel, tilskynder medlemsstatens kompetente myndighed efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning de pågældende indehavere af en markedsføringstilladelse til at foretage en fælles sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring
 - b) foretage en virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring, hvis forståelsen af sygdommen eller behandlingsmetoderne indikerer, at tidligere virkningsevalueringer måske vil skulle ændres væsentligt. Forpligtelsen til at foretage virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring skal være baseret på de delegerede retsakter vedtaget i henhold til artikel 90, idet der tages hensyn til den videnskabelige vejledning, der er omhandlet i artikel 127
 - c) foretage andre undersøgelser efter tilladelse til markedsføring for at forbedre en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, herunder behandlingsoptimering baseret på kliniske erfaringer

- d) foretage en MRV-undersøgelse efter tilladelse til markedsføring eller indsamle overvågningsdata eller oplysninger om anvendelse, hvis der er bekymringer vedrørende risiciene for miljøet eller folkesundheden, herunder antimikrobiel resistens, ved et godkendt lægemiddel eller andre lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof.

Hvis de samme bekymringer gør sig gældende for mere end ét lægemiddel, og undersøgelser efter tilladelse til markedsføring anses for nødvendige, tilskynder medlemsstatens kompetente myndighed efter høring af agenturet de pågældende indehavere af en markedsføringstilladelse til at foretage en fælles MRV-undersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

Pålæggelsen af en forpligtelse som omhandlet i dette stykke skal behørigt begrundes, meddeles skriftligt og indeholde formålet med og tidsrammen for fremlæggelse og foretagelse af undersøgelsen.

2. Medlemsstatens kompetente myndighed giver indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for inden for en frist, som myndigheden fastsætter, at fremsætte skriftlige bemærkninger vedrørende pålæggelsen af en forpligtelse i overensstemmelse med stk. 1, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.
3. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremsat, trækker medlemsstatens kompetente myndighed forpligtelsen, der er pålagt i overensstemmelse med stk. 1, tilbage eller bekræfter den. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed bekræfter forpligtelsen, ændres den nationale markedsføringstilladelse, således at forpligtelsen indgår som en betingelse for den nationale markedsføringstilladelse, og, hvor det er relevant, ajourføres risikostyringssystemet i overensstemmelse hermed.

Artikel 90

Delegerede retsakter om virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Med henblik på at fastlægge de situationer, hvor virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring kan være påkrævet i henhold til artikel 47 og 89, tillægges Kommissionen beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at specificere foranstaltninger, der supplerer bestemmelserne i artikel 47 og 89.

Artikel 91

Registrering af betingelser vedrørende nationale markedsføringstilladelser

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indarbejder alle betingelser vedrørende sikkerhed og virkning omhandlet i artikel 47, stk. 1, litra a)-g) og i), artikel 48 og artikel 89, stk. 1, litra a), b) og c), i risikostyringssystemet.

Artikel 92

Ajourføring af markedsføringstilladelser i overensstemmelse med den videnskabelige og teknologiske udvikling

1. Indehaveren af en national markedsføringstilladelse skal, efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med kapitel III, for så vidt angår de fremstillings- og kontrolmetoder, der er angivet i ansøgningen om denne markedsføringstilladelse, tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og ved hjælp af en ændring indføre de ændringer, der måtte være nødvendige for at sikre, at lægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

Disse ændringer skal godkendes af medlemsstatens kompetente myndighed.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægger uden unødigt ophold medlemsstatens kompetente myndighed alle nye oplysninger, der vil kunne medføre ændringer i de oplysninger eller dokumenter, der er omhandlet i artikel 7 og 10-14, artikel 44, stk. 5, og artikel 65 samt bilag I eller II.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er navnlig forpligtet til uden unødigt ophold at underrette medlemsstatens kompetente myndighed om ethvert forbud eller enhver begrænsning, som indehaveren af markedsføringstilladelsen eller enhver anden enhed, der har et kontraktligt forhold til indehaveren af markedsføringstilladelsen, pålægges af de kompetente myndigheder i ethvert land, hvor lægemidlet markedsføres, og om andre nye oplysninger, som vil kunne påvirke evalueringen af fordele og risici ved det pågældende lægemiddel. Oplysningerne skal omfatte både positive og negative resultater af kliniske forsøg eller andre undersøgelser vedrørende alle terapeutiske indikationer og populationer, uanset om de er medtaget i den nationale markedsføringstilladelse eller ej, samt data om anvendelse af lægemidlet uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at betingelserne i den nationale markedsføringstilladelse, herunder produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen, ajourføres i overensstemmelse med den aktuelle videnskabelige viden, herunder konklusioner af vurderinger og anbefalinger, der gøres offentligt tilgængelige på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 106 i forordning i (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge data, der dokumenterer, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal besvare sådanne anmodninger fyldestgørende og inden for den fastsatte frist. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også fyldestgørende og inden for den fastsatte frist besvare enhver anmodning fra medlemsstatens kompetente myndighed vedrørende gennemførelsen af tidligere pålagte foranstaltninger, herunder risikominimeringsforanstaltninger.
5. Medlemsstatens kompetente myndighed kan til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge en kopi af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forelægge kopien senest syv dage efter modtagelsen af anmodningen.
6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også fyldestgørende og inden for den fastsatte frist besvare enhver anmodning fra medlemsstatens kompetente myndighed vedrørende gennemførelsen af alle foranstaltninger, der tidligere er pålagt vedrørende risici for miljøet eller folkesundheden, herunder antimikrobiel resistens.

Artikel 93

Ajourføring af risikostyringsplaner

1. En indehaver af en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel omhandlet i artikel 10 og 12, som ikke har fremlagt en risikostyringsplan i overensstemmelse med artikel 22, skal fremlægge de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder en risikostyringsplan og en sammenfatning heraf, hvis markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet trækkes tilbage, men markedsføringstilladelsen for det i artikel 10 og 12 omhandlede lægemiddel opretholdes.

Risikostyringsplanen og sammenfatningen heraf skal fremlægges for de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder senest 60 dage efter tilbagetrækningen af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet via en ændring.

2. Medlemsstatens kompetente myndighed kan pålægge en indehaver af en national markedsføringstilladelse for et lægemiddel omhandlet i artikel 10 og 12 at fremlægge en risikostyringsplan og en sammenfatning heraf, hvis:
 - a) der er pålagt yderligere risikominimeringsforanstaltninger for referencelægemidlet, eller
 - b) det er berettiget af hensyn til lægemiddelovervågningen.
3. I tilfælde omhandlet i stk. 1 og stk. 2, litra a), skal risikostyringsplanen bringes i overensstemmelse med risikostyringsplanen for referencelægemidlet.

4. Pålæggelse af den i stk. 2 omhandlede forpligtelse skal begrundes behørigt og skriftligt, meddeles til indehaveren af markedsføringstilladelsen og omfatte angivelse af fristen for fremlæggelse af risikostyringsplanen og sammenfatningen heraf ved hjælp af en ændring.

Artikel 94

Ændring af nationale markedsføringstilladelser

1. En ansøgning om ændring af en national markedsføringstilladelse skal indgives elektronisk af indehaveren af markedsføringstilladelsen i de formater, agenturet stiller til rådighed, medmindre ændringen er en opdatering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen af dennes oplysninger i en database.
2. Ændringer inddeles i forskellige kategorier afhængigt af niveauet af risikoen for folkesundheden og den potentielle indvirkning på det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed og virkning. Disse kategorier skal spænde fra ændringer i betingelserne i den nationale markedsføringstilladelse med den største potentielle indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning til ændringer med ingen eller kun minimal indvirkning herpå og til administrative ændringer.

3. Procedurerne for behandling af ansøgninger om ændringer skal stå i et rimeligt forhold til den relevante risiko og indvirkning. Disse procedurer skal spænde fra procedurer, der først tillader implementering efter godkendelse på grundlag af en fuldstændig videnskabelig vurdering, til procedurer, der tillader øjeblikkelig implementering og efterfølgende anmeldelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til medlemsstatens kompetente myndighed. Sådanne procedurer kan også omfatte opdateringer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen af dennes oplysninger i en database.
4. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere dette direktiv ved at fastlægge:
 - a) de i stk. 2 omhandlede kategorier, som ændringer skal klassificeres i
 - b) reglerne for behandling af ansøgninger om ændring af betingelserne i nationale markedsføringstilladelser, herunder procedurer for opdateringer i en database
 - c) betingelserne for indgivelse af en enkelt ansøgning om mere end én ændring af betingelserne i en og samme nationale markedsføringstilladelse eller om den samme ændring af betingelserne i flere nationale markedsføringstilladelser
 - d) de nærmere regler for undtagelser fra ændringsprocedurerne, som gør det muligt at ajourføre de i bilag I omhandlede oplysninger i den nationale markedsføringstilladelse direkte,
 - e) betingelserne og procedurer for samarbejde med kompetente myndigheder i tredjelande eller internationale organisationer om behandling af ansøgninger om ændring af betingelserne i nationale markedsføringstilladelser.

Artikel 95

Ændring af markedsføringstilladelser

efter den decentrale procedure eller proceduren for gensidig anerkendelse

1. Enhver ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om ændring af en markedsføringstilladelse, der er udstedt i overensstemmelse med kapitel III, afdeling 3 og 4, skal forelægges for alle medlemsstater, der tidligere har godkendt det pågældende lægemiddel i henhold til proceduren i artikel 37 eller 39. Det samme gælder, når de oprindelige markedsføringstilladelser er udstedt efter særskilte procedurer.
2. I tilfælde, hvor Kommissionen forelægges en voldgiftssag, finder proceduren i artikel 44 og 45 tilsvarende anvendelse på ændringer i markedsføringstilladelser.

Artikel 96

Ændring på grundlag af yderligere dokumentation

Medlemsstatens kompetente myndighed kan overveje og efter at have underrettet indehaveren af markedsføringstilladelsen træffe afgørelse vedrørende yderligere foreliggende dokumentation, uafhængigt af de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt. På grundlag heraf kan medlemsstatens kompetente myndighed, hvis den yderligere dokumentation indvirker på forholdet mellem fordele og risici ved et lægemiddel, anbefale, at produktresuméet ajourføres. I så fald skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgive en behørig ansøgning om en ændring til medlemsstatens kompetente myndighed, herunder et ajourført produktresumé. For lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med artikel 37 eller 39, skal referencemedlemsstaten og alle berørte medlemsstater inddrages.

Artikel 97

Ændring på grundlag af pædiatriske undersøgelser

1. Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan efter høring af indehaveren af markedsføringstilladelsen på grundlag af relevante pædiatriske undersøgelser forelagt i overensstemmelse med artikel 45, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006⁵² ændre den nationale markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i overensstemmelse hermed, og indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourfører som følge heraf produktresuméet og indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.
2. Aktiviteterne i henhold til stk. 1 skal være afsluttet senest den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden].
3. Når et lægemiddel er godkendt i overensstemmelse med kapitel III på grundlag af de oplysninger, der er forelagt i overensstemmelse med artikel 93 i forordning (EU) 2026/...⁺, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder ændre markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel i overensstemmelse hermed, og indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourfører som følge heraf produktresuméet og indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.

⁵² Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>).

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Medlemsstaterne udveksler oplysninger om de forelagte pædiatriske undersøgelser og, alt efter hvad der er relevant, disses indvirkning på de nationale markedsføringstilladelser, de vedrører.
5. Agenturet koordinerer udvekslingen af oplysninger i henhold til denne artikel.

Artikel 98

Henvisning af sager i Unionens interesse

1. Medlemsstaterne eller Kommissionen henviser i særlige tilfælde, hvor Unionens interesser er berørt, spørgsmålet til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i henhold til proceduren i artikel 44 og 45, inden der træffes afgørelse om en ansøgning eller suspension eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst ændring i en markedsføringstilladelse, der vurderes at være påkrævet. Medlemsstaterne og Kommissionen behandler eventuelle anmodninger fra ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen om at foretage en sådan henvisning.

Hvis henvisningen af spørgsmålet til udvalget er en følge af evalueringen af data fra lægemiddelovervågning af et godkendt lægemiddel, henvises spørgsmålet til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, og artikel 119, stk. 2, kan finde anvendelse. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning udsteder en anbefaling i overensstemmelse med proceduren i artikel 44. Den endelige anbefaling fremsendes til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller til koordinationsgruppen, og proceduren i artikel 120 finder anvendelse.

Hvis et af kriterierne i artikel 118, stk. 1, er opfyldt, finder proceduren i artikel 118, 119 og 120 dog anvendelse.

Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning til behandling, og underretter ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

Medlemsstaterne og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sender Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

2. Hvis henvisningen af spørgsmålet til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, kan agenturet begrænse proceduren til bestemte dele af markedsføringstilladelsen. I så fald finder artikel 95 kun anvendelse på de pågældende lægemidler, hvis de er omfattet af de markedsføringstilladelsesprocedurer, der er omhandlet i kapitel III, afdeling 3 og 4.

Vedrører anvendelsesområdet for en procedure, der er indledt i henhold til denne artikel, et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, og som tilhører dette udvalg eller denne terapeutiske gruppe, af proceduren.

3. Uden at det berører stk. 1, kan en medlemsstat, hvor der skal handles hurtigt for at beskytte folkesundheden, i en hvilken som helst fase af proceduren suspendere markedsføringstilladelsen og forbyde anvendelse af det pågældende lægemiddel på sit område, indtil der er truffet endelig afgørelse. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen, agenturet og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.
4. Vedrører anvendelsesområdet for proceduren, der er indledt i henhold til denne artikel, som fastlagt i overensstemmelse med stk. 2, lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, kan Kommissionen, hvor der skal handles hurtigt for at beskytte folkesundheden, i en hvilken som helst fase af proceduren suspendere markedsføringstilladelserne for de pågældende lægemidler og forbyde anvendelse af lægemidlerne eller træffe risikominimeringsforanstaltninger, indtil der er truffet endelig afgørelse. Kommissionen underretter senest den følgende arbejdsdag agenturet og medlemsstaterne om begrundelsen herfor.

Kapitel IX

Lægemiddelovervågning

AFDELING 1

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 99

Lægemiddelovervågningssystemer i medlemsstaterne

1. For at kunne varetage deres lægemiddelovervågningsopgaver og deltage i Unionens lægemiddelovervågningsaktiviteter anvender medlemsstaterne et lægemiddelovervågningssystem.

Medlemsstaternes lægemiddelovervågningssystemer skal anvendes til at indsamle oplysninger om de risici for patienters sundhed eller folkesundheden, der er forbundet med lægemidler. Disse oplysninger skal navnlig vedrøre bivirkninger hos mennesker som følge af lægemidlets anvendelse i henhold til markedsføringstilladelsen samt enhver anvendelse uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen og bivirkninger forbundet med erhvervsmæssig eksponering.

2. Ved hjælp af deres lægemiddelovervågningssystemer foretager medlemsstaterne en videnskabelig evaluering af alle oplysninger, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og gennemfører lovgivningsmæssige tiltag vedrørende markedsføringstilladelser, i det omfang det er nødvendigt. De foretager en regelmæssig revision af deres lægemiddelovervågningssystem og gennemfører som fornødent korrigerende tiltag, hvis det er nødvendigt.

3. Hver medlemsstat udpeger en kompetent myndighed for udførelse af lægemiddelovervågning.
4. Kommissionen kan anmode medlemsstaterne om under agenturets koordinering at deltage i international harmonisering og standardisering af tekniske foranstaltninger inden for lægemiddelovervågning.

Artikel 100

Medlemsstaternes ansvar vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter

1. Medlemsstaterne:
 - a) træffer passende foranstaltninger til at tilskynde patienter, læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner til at indberette formodede bivirkninger til medlemsstatens kompetente myndighed og inddrager med henblik på varetagelsen af disse opgaver, hvor det er relevant, forbrugerorganisationer, patientorganisationer og organisationer, der repræsenterer sundhedspersoner
 - b) fremmer patientindberetning gennem tilrådighedsstillelse af alternative indberetningsformater som supplement til webbaserede formater
 - c) træffer alle passende foranstaltninger til at indhente nøjagtige og kontrollerbare data til brug for den videnskabelige evaluering af indberetninger om formodede bivirkninger
 - d) sikrer, at offentligheden rettidigt modtager vigtige oplysninger om bekymringer med hensyn til lægemiddelovervågning, der vedrører anvendelsen af lægemidler, via offentliggørelse på webportalen og via andre offentlige informationskanaler, i det omfang det er nødvendigt

- e) sikrer gennem indsamling af oplysninger og om nødvendigt gennem opfølgning på indberetninger om formodede bivirkninger, at der træffes alle passende foranstaltninger til tydeligt at identificere alle biologiske lægemidler, der ordineres, udleveres eller sælges på deres område, og som er genstand for en indberetning om formodede bivirkninger, idet der tages behørigt hensyn til lægemidlets navn og batchnummeret.
2. Med henblik på stk. 1, litra a) og e), kan medlemsstaterne pålægge læger, farmaceuter og andre sundhedspersoner særlige forpligtelser.

Artikel 101

Medlemsstaters delegering af lægemiddelovervågningsopgaver

1. En medlemsstat kan delegere opgaver, den har fået pålagt i henhold til dette kapitel, til en anden medlemsstat, hvis denne skriftligt giver samtykke dertil. En medlemsstat kan ikke repræsentere mere end én anden medlemsstat.
2. Den delegerende medlemsstat oplyser skriftligt Kommissionen, agenturet og øvrige medlemsstater om delegeringen. Den delegerende medlemsstat og agenturet gør disse oplysninger offentligt tilgængelige.

Artikel 102

Lægemiddelovervågningssystem for indehaveren af markedsføringstilladelsen

1. Med henblik på varetagelsen af deres lægemiddelovervågningsopgaver skal indehavere af en markedsføringstilladelse anvende et lægemiddelovervågningssystem, der svarer til den relevante medlemsstats lægemiddelovervågningssystem omhandlet i artikel 99, stk. 1.
2. Ved hjælp af lægemiddelovervågningssystemet foretager indehaverne af markedsføringstilladelser en videnskabelig evaluering af alle oplysninger, overvejer muligheder for risikominimering og -forebyggelse og træffer passende foranstaltninger, i det omfang det er nødvendigt.
3. Indehavere af en markedsføringstilladelse foretager regelmæssigt en revision af deres lægemiddelovervågningssystem. De indsætter en note om de vigtigste resultater af revisionen i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet og sikrer på basis af revisionsresultaterne, at der udarbejdes og gennemføres en plan for passende korrigerende tiltag. Når de korrigerende tiltag er gennemført fuldt ud, kan noten fjernes.
4. Som en del af deres lægemiddelovervågningssystem skal indehavere af en markedsføringstilladelse:
 - a) til stadighed have en person, der er tilstrækkeligt sagkyndig, til sin rådighed, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning
 - b) føre og efter anmodning fra en medlemsstats kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, fremlægge en masterfil for lægemiddelovervågningssystemet
 - c) anvende et risikostyringssystem for hvert lægemiddel

- d) overvåge resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, der indgår i risikostyringsplanen eller er fastsat som betingelser i markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 47, stk. 1, litra a)-g) og i), og artikel 48, samt alle forpligtelser pålagt i overensstemmelse med artikel 89, stk. 1, litra a), b) og c)
 - e) ajourføre risikostyringssystemet og overvåge lægemiddelovervågningsdata for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.
5. Den sagkyndige person, der er omhandlet i stk. 4, litra a), skal være bosiddende i og udføre sit arbejde i Unionen og være ansvarlig for oprettelsen og driften af lægemiddelovervågningssystemet for indehaveren af markedsføringstilladelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sender den sagkyndige persons navn og kontaktoplysninger til medlemsstatens kompetente myndighed og agenturet.
6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen udpeger efter anmodning fra medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, en kontaktperson for lægemiddelovervågningsspørgsmål i den pågældende medlemsstat, som rapporterer til den sagkyndige person, der er omhandlet i stk. 4, litra a).
7. Af hensyn til patientsikkerheden skal indehavere af en markedsføringstilladelse have indført procedurer for at sikre fortsat varetagelse af deres lægemiddelovervågningsopgaver i en passende periode, efter at markedsføringstilladelsen er blevet trukket tilbage eller tilbagekaldt. Perioden skal godkendes af medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, inden markedsføringstilladelsen trækkes tilbage eller tilbagekaldes.

Artikel 103

Risikostyringssystem

1. Med forbehold af denne artikels stk. 2, 3 og 4 er indehavere af nationale markedsføringstilladelser, der er udstedt før den 21. juli 2012, uanset artikel 102, stk. 4, litra c), ikke underlagt kravet om anvendelse af et risikostyringssystem for lægemidler, der er omfattet af disse nationale markedsføringstilladelser.
2. En medlemsstats kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af en national markedsføringstilladelse en forpligtelse til at anvende et risikostyringssystem som omhandlet i artikel 102, stk. 4, litra c), hvis der er bekymringer vedrørende forholdet mellem fordele og risici ved et godkendt lægemiddel. I den forbindelse pålægger medlemsstatens kompetente myndighed også indehaveren af den nationale markedsføringstilladelse en forpligtelse til at fremlægge en risikostyringsplan for det risikostyringssystem, som den pågældende agter at indføre for det pågældende lægemiddel.
3. Den i stk. 2 omhandlede forpligtelse skal være behørigt begrundet, meddeles skriftligt og omfatte en frist for fremlæggelse af risikostyringsplanen.
4. En medlemsstats kompetente myndighed giver indehaveren af en national markedsføringstilladelse mulighed for inden for en frist, som myndigheden fastsætter, at fremsætte skriftlige bemærkninger vedrørende pålæggelsen af forpligtelsen, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen anmoder herom senest 30 dage efter modtagelsen af den skriftlige meddelelse om forpligtelsen.

5. På grundlag af de skriftlige bemærkninger, som indehaveren af en national markedsføringstilladelse har fremsat, trækker medlemsstatens kompetente myndighed den i stk. 2 omhandlede forpligtelse tilbage eller bekræfter den. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed bekræfter denne forpligtelse, ændres markedsføringstilladelsen i overensstemmelse hermed, således at denne forpligtelse og de foranstaltninger, der skal træffes i henhold til risikostyringssystemet, indgår som betingelser i den i artikel 47, stk. 1, litra a), omhandlede nationale markedsføringstilladelse.

Artikel 104

Midler til lægemiddelovervågningsaktiviteter

1. Forvaltningen af midler afsat til aktiviteter i tilknytning til lægemiddelovervågning, kommunikationsnets funktionsmåde og markedsovervågning kontrolleres til stadighed af medlemsstaternes kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed i udøvelsen af disse lægemiddelovervågningsaktiviteter.
2. Stk. 1 udelukker ikke, at medlemsstaternes kompetente myndigheder kan opkræve gebyrer fra indehavere af en markedsføringstilladelse for udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, forudsat at der er streng garanti for uafhængighed i udøvelsen af disse lægemiddelovervågningsaktiviteter.

AFDELING 2

ÅBENHED OG KOMMUNIKATION

Artikel 105

National webportal om lægemidler

1. Hver medlemsstat opretter og forvalter en national webportal om lægemidler, som skal være i forbindelse med den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 106 i forordning (EU) 2026/...⁺. Gennem de nationale webportaler om lægemidler gør medlemsstaterne som minimum følgende oplysninger offentligt tilgængelige:
 - a) offentlige vurderingsrapporter ledsaget af en sammenfatning heraf
 - b) produktresuméer og indlægssedler
 - c) sammenfatninger af risikostyringsplaner for lægemidler, der er omfattet af en national markedsføringstilladelse i overensstemmelse med kapitel III
 - d) information om de forskellige måder, hvorpå sundhedspersoner og patienter kan indberette formodede bivirkninger ved lægemidler til medlemsstaternes kompetente myndigheder, herunder om de standardiserede webbaserede strukturerede formularer, der er omhandlet i artikel 104 i forordning (EU) 2026/...⁺
 - e) information om udleveringsstatus for lægemidler, der er godkendt på deres område

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- f) information om status for mangel på lægemidler som omhandlet i artikel 125, stk. 1, litra c), og artikel 126 i forordning (EU) 2026/...⁺.
2. De sammenfatninger, der er omhandlet i stk. 1, litra c), skal, hvor det er relevant, indeholde en beskrivelse af yderligere risikominimeringsforanstaltninger.

Artikel 106

Offentliggørelse af vurderinger

Agenturet gør de endelige konklusioner af vurderinger, anbefalinger, udtalelser og afgørelser omhandlet i artikel 111-120 offentligt tilgængelige via den europæiske webportal om lægemidler.

Artikel 107

Offentlige meddelelser

1. Så snart indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at offentliggøre oplysninger om bekymringer med hensyn til lægemiddelovervågning i forbindelse med anvendelse af et lægemiddel, og under alle omstændigheder samtidig med eller inden offentliggørelsen, skal den pågældende informere medlemsstaternes kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen herom.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at oplysninger til offentligheden fremlægges på en objektiv og ikke vildledende måde.
3. Medmindre hurtig offentliggørelse er påkrævet af hensyn til beskyttelse af folkesundheden, informerer medlemsstaterne, agenturet og Kommissionen hinanden mindst 24 timer før offentliggørelse af oplysninger om bekymringer med hensyn til lægemiddelovervågning.
4. For virksomme stoffer i lægemidler, der er godkendt i mere end én medlemsstat, er agenturet ansvarligt for koordineringen af medlemsstaternes kompetente myndigheders sikkerhedsmeddelelser og fastsætter tidsplaner for tilgængeliggørelsen af oplysningerne for offentligheden.
5. Medlemsstaterne udfolder under koordinering af agenturet alle rimelige bestræbelser til at nå til enighed om en fælles meddelelse vedrørende lægemidlets sikkerhed og en tidsplan for udbredelse heraf. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning rådgiver på anmodning fra agenturet om disse sikkerhedsmeddelelser.
6. Når medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, gør oplysninger omhandlet i stk. 2 og 3 offentligt tilgængelige, udelades alle personoplysninger og oplysninger af kommercielt fortrolig karakter, medmindre videregivelse af disse oplysninger er nødvendig af hensyn til beskyttelse af folkesundheden.

AFDELING 3

REGISTRERING OG INDBERETNING AF FORMODEDE BIVIRKNINGER

Artikel 108

Markedsføringstilladelsesindehaveres registrering og indberetning af formodede bivirkninger

1. Indehavere af en markedsføringstilladelse registrerer alle formodede bivirkninger i Unionen eller i tredjelande, som de får kendskab til, uanset om de indberettes spontant af patienter eller sundhedspersoner, eller om de konstateres i forbindelse med en undersøgelse efter tilladelse til markedsføring, herunder data vedrørende formodede bivirkninger, som konstateres, når produktet anvendes uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen.

Indehavere af en markedsføringstilladelse sikrer, at disse rapporter er tilgængelige ét sted i Unionen.

Uanset første afsnit registreres og indberettes formodede bivirkninger, der konstateres i forbindelse med et klinisk forsøg, i overensstemmelse med forordning (EU) nr. 536/2014.

2. Indehavere af en markedsføringstilladelse må ikke afslå at behandle indberetninger om formodede bivirkninger, som de elektronisk eller på anden passende vis modtager fra patienter, som kan bistås af andre personer, eller sundhedspersoner, herunder indberetninger modtaget i overensstemmelse med artikel 109.

3. Indehavere af en markedsføringstilladelse fremsender elektronisk oplysninger om alle alvorlige formodede bivirkninger, der konstateres i Unionen eller tredjelande, til den database og det databehandlingsnetværk, der er omhandlet i artikel 103 i forordning (EU) 2026/...⁺ ("Eudravigilance-databasen"), senest 15 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

Indehavere af en markedsføringstilladelse fremsender elektronisk oplysninger om alle ikkealvorlige formodede bivirkninger, som konstateres i Unionen, til Eudravigilance-databasen, senest 90 dage efter at indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået kendskab til hændelsen.

For så vidt angår lægemidler, der indeholder virksomme stoffer opført på listen over medicinsk litteratur, som overvåges af agenturet i henhold til artikel 108 i forordning (EU) 2026/...⁺, er indehavere af en markedsføringstilladelse ikke underlagt krav om at fremsende de formodede bivirkninger, der er registreret i denne medicinske litteratur opført på listen, til Eudravigilance-databasen, men de skal overvåge al anden medicinsk litteratur og indberette alle deri registrerede formodede bivirkninger.

4. Indehavere af en markedsføringstilladelse fastlægger procedurer for indhentning af nøjagtige og kontrollerbare data til brug for den videnskabelige evaluering af indberetninger om formodede bivirkninger. De indhenter også opfølgende oplysninger og indberetter ajourføringerne elektronisk til Eudravigilance-databasen. Indehavere af en markedsføringstilladelse skal ikke på ny fremsende indberetninger fra "Eudravigilance-databasen" til "Eudravigilance-databasen", medmindre de indeholder yderligere oplysninger.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Indehavere af en markedsføringstilladelse skal samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder og agenturet om sporing af dobbeltindberetning af formodede bivirkninger.
6. Denne artikel finder tilsvarende anvendelse på virksomheder, der leverer lægemidler, som anvendes i overensstemmelse med artikel 4, stk. 1 eller 4.

Artikel 109

Engrosforhandleres registrering og indberetning af formodede bivirkninger

Engrosforhandlere, som forhandler lægemidler i overensstemmelse med artikel 165, stk. 3-6, registrerer alle formodede bivirkninger i forbindelse med disse lægemidler, som de får kendskab til, uanset om de indberettes spontant af patienter eller af sundhedspersoner, herunder formodede bivirkninger, som konstateres, når produktet anvendes uden for betingelserne i markedsføringstilladelsen. De videresender omgående disse indberetninger til den indehaver af markedsføringstilladelsen, der er indehaver af markedsføringstilladelsen i kildemedlemsstaten, der er omhandlet artikel 165, stk. 3.

Artikel 110

Medlemsstaternes registrering og indberetning af formodede bivirkninger

1. Hver medlemsstat registrerer alle formodede bivirkninger, som konstateres på dens område, og som sundhedspersoner og patienter har gjort den opmærksom på. Dette gælder for alle godkendte lægemidler og lægemidler, der anvendes i overensstemmelse med artikel 4, stk. 1 eller 4. Med henblik på overholdelse af artikel 100, stk. 1, litra c) og e), inddrager medlemsstaterne i det omfang, der er relevant, patienter og sundhedspersoner i opfølgningen på alle indberetninger, som de modtager.

Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om sådanne bivirkninger kan foretages ved hjælp af de nationale webportaler om lægemidler eller på anden vis.

2. For så vidt angår indberetninger fra en indehaver af en markedsføringstilladelse kan de medlemsstater, på hvis område den formodede bivirkning er konstateret, inddrage indehaveren af markedsføringstilladelsen i opfølgningen på indberetningerne.
3. Medlemsstaterne samarbejder med agenturet og indehaverne af en markedsføringstilladelse om sporing af dobbeltindberetninger af formodede bivirkninger.
4. Senest 15 dage efter modtagelsen af de i stk. 1 omhandlede indberetninger om alvorlige formodede bivirkninger sender medlemsstaterne indberetningerne elektronisk til Eudravigilance-databasen.

Senest 90 dage efter modtagelsen af de i stk. 1 omhandlede indberetninger sender medlemsstaterne elektronisk indberetninger om ikkealvorlige formodede bivirkninger til Eudravigilance-databasen.

Indehavere af en markedsføringstilladelse og i fornødent omfang ansøgere om markedsføringstilladelse skal have adgang til de i dette stykke omhandlede indberetninger via Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl, som de får kendskab til, fremsendes elektronisk til Eudravigilance-databasen og gøres tilgængelige for de myndigheder, organer, organisationer eller institutioner, der er ansvarlige for patientsikkerhed i den berørte medlemsstat. De sikrer ligeledes, at alle ansvarlige myndigheder for lægemidler i den pågældende medlemsstat underrettes om alle formodede bivirkninger, som enhver anden myndighed i denne medlemsstat får kendskab til. Disse indberetninger identificeres på passende vis i de formularer, der er omhandlet i artikel 104 i forordning (EU) 2026/...⁺.
6. Medlemsstaterne må ikke pålægge indehavere af en markedsføringstilladelse supplerende forpligtelser med hensyn til indberetning af formodede bivirkninger, medmindre disse forpligtelser er berettigede på baggrund af resultater af lægemiddelovervågningsaktiviteter.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

AFDELING 4

PERIODISKE, OPDATEREDE SIKKERHEDSINDBERETNINGER

Artikel III

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. Indehavere af en markedsføringstilladelse skal elektronisk forelægge agenturet periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, som indeholder:
 - a) sammenfatninger af data, der er relevante for forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, herunder resultaterne af alle undersøgelser indeholdende en analyse af de potentielle følger for markedsføringstilladelsen
 - b) en videnskabelig evaluering af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet
 - c) alle data om salgsmængden for lægemidlet og alle data om ordinationsmængden, som indehaveren af markedsføringstilladelsen er i besiddelse af, herunder et skøn over, hvor stor en population der er eksponeret for lægemidlet.

Der skal i de data, der fremlægges i henhold til første afsnit, litra c), skelnes mellem salg og mængder genereret henholdsvis i og uden for Unionen.

2. Den evaluering, der omhandles i stk. 1, første afsnit, litra b), baseres på alle tilgængelige data, herunder data fra kliniske forsøg ved ikkegodkendte terapeutiske indikationer og populationer.
3. Agenturet stiller periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er omhandlet i stk. 1, til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder, medlemmerne af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og koordinationsgruppen ved hjælp af det arkiv over periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er oprettet i henhold til artikel 105 i forordning (EU) 2026/...⁺.
4. Uanset stk. 1 er indehavere af en markedsføringstilladelse for lægemidler omhandlet i artikel 10 eller 14 kun forpligtet til at indsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for sådanne lægemidler til medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, i følgende tilfælde:
 - a) hvis en sådan forpligtelse er fastsat som en betingelse i markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 47 eller 48, eller
 - b) når de anmodes herom af en medlemsstats kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, på basis af bekymringer med hensyn til lægemiddelovervågningsdata eller som følge af mangel på periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger vedrørende et virksomt stof efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Uanset stk. 1 er indehavere af registreringer for lægemidler som omhandlet i artikel 130 eller artikel 138, stk. 1, kun forpligtet til at indsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for de pågældende lægemidler, når de anmodes herom af en medlemsstats kompetente myndighed på basis af bekymringer baseret på lægemiddelovervågningsdata.

En medlemsstats kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, sender vurderingsrapporterne vedrørende de i dette stykkes første afsnit omhandlede periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, som tager stilling til, hvorvidt der er behov for én enkelt vurderingsrapport for alle markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, og underretter i bekræftende fald koordinationsgruppen eller Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på anvendelse af procedurerne i artikel 112, stk. 4, og artikel 114.

Artikel 112

Hyppigheden af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. Fremlæggeshyppigheden for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er omhandlet i artikel 111, angives i markedsføringstilladelsen.

Datoerne for fremlæggelse af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med den fastsatte hyppighed beregnes fra datoen for udstedelse af markedsføringstilladelsen.

2. Indehavere af en markedsføringstilladelse, der er udstedt før den 21. juli 2012, og for hvilke fremlæggelseshyppighed og -datoer for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger ikke er fastsat som en betingelse i markedsføringstilladelsen, forelægger de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med dette stykkes andet afsnit, medmindre en anden fremlæggelseshyppighed eller andre fremlæggelsesdatoer fastsættes i markedsføringstilladelsen eller beslutes i overensstemmelse med stk. 4, 5 og 6.

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger forelægges for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, så snart der anmodes herom, eller i følgende tilfælde:

- a) hvis et lægemiddel endnu ikke er markedsført, mindst hver sjette måned efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen og indtil lægemidlet er markedsført
 - b) hvis et lægemiddel er markedsført, en gang om året de første fem år efter den første markedsføring, og hvert tredje år i de efterfølgende seks år og hvert femte år derefter.
3. Stk. 2 finder også anvendelse på lægemidler, der kun er godkendt i én medlemsstat, og på hvilke stk. 4 ikke finder anvendelse.

4. Hvis lægemidler, for hvilke der er udstedt forskellige markedsføringstilladelser, indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, kan fremlæggelseshyppigheden og -datoerne for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, som følger af anvendelsen af stk. 1 og 2, ændres og harmoniseres, således at der kan foretages én enkelt vurdering inden for rammerne af en procedure for arbejdsdeling i forbindelse med periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og fastsættes en EU-referencedato, fra hvilken datoerne for fremlæggelse af indberetningerne skal beregnes.

Den harmoniserede fremlæggelseshyppighed for indberetninger og EU-referencedatoen kan efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fastsættes af en af følgende:

- a) Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, hvis mindst én af markedsføringstilladelserne for de lægemidler, der indeholder det pågældende virksomme stof, er udstedt efter den centraliserede procedure i artikel 3 i forordning (EU) 2026/...⁺
- b) koordinationsgruppen i andre tilfælde end dem, som er omhandlet i litra a).

Agenturet gør den harmoniserede fremlæggelseshyppighed for sikkerhedsindberetninger fastsat i henhold til dette stykke offentligt tilgængelig. Indehavere af markedsføringstilladelser skal i overensstemmelse hermed indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Med henblik på stk. 4 er EU-referencedatoen for lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, en af følgende:
- a) datoen for udstedelse af den første markedsføringstilladelse i Unionen for et lægemiddel, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer
 - b) hvis datoen i litra a) ikke kan fastslås, den tidligste af de kendte datoer for udstedelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der indeholder dette virksomme stof eller denne kombination af virksomme stoffer.
6. Indehavere af en markedsføringstilladelse kan af en af følgende grunde anmode Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen, alt efter hvad der er relevant, om at fastsætte EU-referencedatoen eller at ændre fremlæggelseshyppigheden for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger:
- a) af hensyn til folkesundheden
 - b) med henblik på at undgå overlappende vurderinger
 - c) med henblik på at opnå international harmonisering.

Sådanne anmodninger skal forelægges skriftligt og begrundes behørigt. Efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning imødekommer eller afviser Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler eller koordinationsgruppen sådanne anmodninger. Agenturet gør enhver ændring i EU-referencedatoerne eller i fremlæggelseshyppigheden for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger offentligt tilgængelig. Indehavere af en markedsføringstilladelse skal indgive en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse hermed.

7. Agenturet offentliggør en liste over EU-referencedatoer og fremlæggelseshyppighed for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger på den europæiske webportal om lægemidler.

Enhver ændring af den fremlæggelseshyppighed eller de fremlæggelsesdatoer for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er angivet i markedsføringstilladelsen, som følge af anvendelsen af stk. 4, 5 og 6, træder i kraft fire måneder fra den i første afsnit omhandlede offentliggørelse.

Artikel 113

Vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Medlemsstatens kompetente myndigheder vurderer de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, eller om der er ændringer i forholdet mellem fordele og risici ved lægemidler.

Artikel 114

Samlet vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. Der foretages én enkelt vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for lægemidler, der er godkendt i mere end én medlemsstat, og i de tilfælde, der er omhandlet i artikel 112, stk. 4, 5 og 6, for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof eller den samme kombination af virksomme stoffer, og for hvilke der er fastsat en EU-referencedato og fremlæggelseshyppighed for fremlæggelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger.

Den enkelte vurdering foretages af en af følgende:

- a) en medlemsstat udpeget af koordinationsgruppen, hvis ingen af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure i artikel 3 i forordning (EU) 2026/...⁺
- b) en rapportør udpeget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, hvis mindst én af de pågældende markedsføringstilladelser er udstedt efter den centraliserede procedure i artikel 3 i forordning (EU) 2026/...⁺.

Ved udvælgelse af en medlemsstat i overensstemmelse med andet afsnits litra a) tager koordinationsgruppen hensyn til, om en medlemsstat fungerer som referencemedlemsstat, i overensstemmelse med kapitel III, afdeling 3 og 4.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Medlemsstaten eller rapportøren, alt efter hvad der er relevant, udarbejder en vurderingsrapport senest 60 dage efter modtagelsen af den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning og sender den til agenturet og den berørte medlemsstat. Agenturet sender rapporten til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Medlemsstaten og indehaveren af markedsføringstilladelsen kan i 30 dage efter modtagelsen af vurderingsrapporten fremsætte bemærkninger til agenturet og til medlemsstaten eller rapportøren. Hvis rapporten indeholder spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen give svar inden for denne frist på 30 dage.

3. Senest 15 dage efter modtagelsen af de i stk. 2, andet afsnit, omhandlede bemærkninger ajourfører medlemsstaten eller rapportøren vurderingsrapporten under hensyntagen til de bemærkninger, der måtte være fremsat, og sender den til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vedtager på sit førstkommende møde vurderingsrapporten med eller uden yderligere ændringer og udsteder en anbefaling. I anbefalingen redegøres der for indbyrdes afvigende holdninger og begrundelserne herfor.

Agenturet lagrer den vedtagne vurderingsrapport og anbefalingen i arkivet for periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er oprettet i henhold til artikel 105 i forordning (EU) 2026/...⁺, og fremsender dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 115

Lovgivningsmæssige tiltag vedrørende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Efter vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, der er omhandlet i artikel 113, overvejer medlemsstaternes kompetente myndigheder, om det er nødvendigt med tiltag vedrørende markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel, og opretholder, ændrer, suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen, alt efter hvad der er relevant.

Artikel 116

Procedure for lovgivningsmæssige tiltag vedrørende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

1. I tilfælde af én enkelt vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med artikel 114, stk. 1, der anbefaler tiltag vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, som ikke omfatter en centraliseret markedsføringstilladelse, behandler koordinationsgruppen, senest 30 dage efter at den har modtaget vurderingsrapporten fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vurderingsrapporten og fastlægger en holdning vedrørende opretholdelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, herunder en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning.

2. Hvis de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om de tiltag, der skal gennemføres, fastslår formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne.

Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til opretholdelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af, at der er opnået enighed om en ændring, indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig ansøgning om ændring til medlemsstaternes kompetente myndigheder, som skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Hvis der ikke kan opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 45.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af medlemsstaterne fra den i artikel 114, stk. 3, omhandlede anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. I tilfælde af én enkelt vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med artikel 114, stk. 1, der anbefaler tiltag vedrørende mere end én markedsføringstilladelse, som omfatter mindst én centraliseret markedsføringstilladelse, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, senest 30 dage efter at det har modtaget vurderingsrapporten fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vurderingsrapporten og vedtager en udtalelse om opretholdelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser, inklusive en tidsplan for gennemførelse af udtalelsen.
4. Afviger den i stk. 3 omhandlede udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra den i artikel 114, stk. 3, omhandlede anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.
5. På grundlag af den udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, der er omhandlet i stk. 3, vedtager Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter:
 - a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og er berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling, og
 - b) hvis det i udtalelsen fastslås, at lovgivningsmæssige tiltag vedrørende markedsføringstilladelsen er påkrævede, en afgørelse om ændring, suspension eller tilbagekaldelse af den centraliserede markedsføringstilladelse, der er berørt af den procedure, der er fastsat i denne afdeling.

6. Artikel 45 finder anvendelse på vedtagelsen af den afgørelse, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 5, litra a), og på medlemsstaternes gennemførelse heraf.
7. Artikel 14 i forordning (EU) 2026/...⁺ finder anvendelse på den afgørelse, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 5, litra b). Hvis Kommissionen træffer en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 59 i forordning (EU) 2026/...⁺.

AFDELING 5

SIGNALPÅVISNING

Artikel 117

Overvågning og påvisning af signaler

1. For så vidt angår lægemidler godkendt i overensstemmelse med kapitel III træffer medlemsstaternes kompetente myndigheder i samarbejde med agenturet følgende foranstaltninger:
 - a) De overvåger resultatet af de risikominimeringsforanstaltninger, der indgår i risikostyringsplanerne, samt de betingelser, der er omhandlet i artikel 47, stk. 1, litra a)-g) og i), og i artikel 48, og alle forpligtelser pålagt i overensstemmelse med artikel 89, stk. 1, litra a), b) og c).
 - b) De vurderer ajourføringer af risikostyringssystemet.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- c) De overvåger dataene i Eudravigilance-databasen for at afgøre, om der er nye eller ændrede risici, og om disse risici påvirker forholdet mellem fordele og risici.
2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning foretager den indledende analyse og prioritering af signaler om nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici. Finder udvalget, at opfølgende tiltag kan være nødvendige, skal vurderingen af disse signaler foretages, og enighed om en eventuel opfølgende tiltag vedrørende markedsføringstilladelsen opnås inden for en tidsramme, der står i et rimeligt forhold til sagens omfang og alvorlighed. Vurderingen af signaler kan, hvis det er relevant, indgå i en igangværende vurdering af en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning eller i en igangværende procedure i overensstemmelse med dette direktivs artikel 94-98 og 118-120 eller artikel 57 i forordning (EU) 2026/...⁺.
3. Agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder og indehaveren af markedsføringstilladelsen informerer hinanden, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.
4. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af en markedsføringstilladelse informerer agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder, hvis der påvises nye eller ændrede risici eller ændringer i forholdet mellem fordele og risici.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

AFDELING 6

EU-HASTEPROCEDURE

Artikel 118

Indledning af en EU-hasteprocedure

1. En medlemsstat eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, indleder, på grundlag af bekymringer som følge af evalueringen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter, proceduren i henhold til denne afdeling ("EU-hasteproceduren") ved at underrette de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen i tilfælde, hvor:
 - a) den overvejer at suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse
 - b) den overvejer at forbyde udlevering af et lægemiddel
 - c) den overvejer at afvise fornyelse af en markedsføringstilladelse, eller
 - d) den af indehaveren af markedsføringstilladelsen informeres om, at vedkommende på grund af bekymringer vedrørende sikkerheden har afbrudt markedsføringen af et lægemiddel eller har taget skridt til at få en markedsføringstilladelse trukket tilbage eller agter at tage sådanne skridt eller ikke har ansøgt om fornyelse af en markedsføringstilladelse.

2. En medlemsstat eller Kommissionen underretter, alt efter hvad der er relevant, på grundlag af bekymringer som følge af evalueringen af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter de andre medlemsstater, agenturet og Kommissionen, hvis den finder, at det er nødvendigt med en ny kontraindikation, en nedsættelse af den anbefalede dosis eller en begrænsning af de terapeutiske indikationer for et lægemiddel. Oplysningerne skal beskrive de tiltag, der overvejes, og grundene hertil.

Enhver medlemsstat eller i givet fald Kommissionen indleder, hvor en hurtig indsats vurderes at være nødvendig i hvert af de i første afsnit omhandlede tilfælde, EU-hasteproceduren.

Indledes EU-hasteproceduren ikke for lægemidler godkendt i overensstemmelse med kapitel III, afdeling 3 og 4, gøres koordinationsgruppen opmærksom på sagen.

Artikel 98 finder anvendelse, når Unionens interesser er berørt.

3. Indledes EU-hasteproceduren, undersøger agenturet, om bekymringer vedrørende sikkerheden vedrører andre lægemidler end det, der er omfattet af de oplysninger, der er omhandlet i stk. 1 og 2, eller om bekymringerne er fælles for alle lægemidler, der tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe.

Hvis det pågældende lægemiddel er godkendt i mere end én medlemsstat, underretter agenturet uden unødigt ophold den, der har indledt den EU-hasteprocedure, der er omhandlet i stk. 2, andet afsnit, om resultatet af undersøgelsen, og procedurerne i artikel 119 og 120 finder anvendelse. Er dette ikke tilfældet, tager den berørte medlemsstat sig selv af bekymringerne vedrørende sikkerheden. Agenturet eller medlemsstaten, alt efter hvad der er relevant, stiller oplysninger om, at EU-hasteproceduren er indledt, til rådighed for indehaverne af en markedsføringstilladelse.

4. Uden at det berører denne artikels stk. 1 og 2 eller artikel 119 og 120, kan en medlemsstat, hvor der skal handles hurtigt for at beskytte folkesundheden, suspendere markedsføringstilladelsen for eller forbyde anvendelse af det pågældende lægemiddel på sit område, indtil der er truffet endelig afgørelse efter EU-hasteproceduren. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen, agenturet og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.
5. Kommissionen kan i en hvilken som helst fase af proceduren i artikel 119 og 120 anmode en medlemsstat, i hvilken lægemidlet er godkendt, om omgående at træffe midlertidige foranstaltninger.

Vedrører anvendelsesområdet for en procedure, som fastlagt i overensstemmelse med stk. 1 og 2, lægemidler, der er omfattet af centraliserede markedsføringstilladelser, kan Kommissionen i en hvilken som helst fase af EU-hasteproceduren omgående træffe midlertidige foranstaltninger vedrørende de pågældende markedsføringstilladelser.

6. De i stk. 1 og 2 omhandlede oplysninger kan vedrøre individuelle lægemidler eller et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe.

Hvis agenturet konstaterer, at bekymringer vedrørende sikkerheden vedrører flere lægemidler end dem, der er omfattet af de i stk. 1 og 2 omhandlede oplysninger, eller at bekymringerne er fælles for alle lægemidler, der tilhører samme udvalg eller terapeutiske gruppe, udvider den anvendelsesområdet for proceduren i overensstemmelse hermed.

Hvis anvendelsesområdet for EU-hasteproceduren vedrører et udvalg af lægemidler eller en terapeutisk gruppe, omfattes også lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, og som tilhører dette udvalg af lægemidler eller denne terapeutiske gruppe, af proceduren.

7. Medlemsstaten stiller ved fremlæggelsen af de i stk. 1 og 2 omhandlede oplysninger alle relevante videnskabelige oplysninger, den råder over, samt sine vurderinger til rådighed for agenturet.

Artikel 119

EU-hasteprocedure for videnskabelige vurderinger

1. Efter modtagelsen af de i artikel 118, stk. 1 og 2, omhandlede oplysninger offentliggør agenturet på den europæiske webportal om lægemidler en meddelelse om, at EU-hasteproceduren er blevet indledt. Parallelt hermed kan medlemsstaterne på deres nationale webportaler om lægemidler offentliggøre en meddelelse om, at EU-hasteproceduren er blevet indledt.

I denne meddelelse beskrives de spørgsmål, agenturet er blevet forelagt i overensstemmelse med artikel 118, og de pågældende lægemidler og, hvor det er relevant, de pågældende virksomme stoffer. Meddelelsen skal indeholde oplysninger om den ret, som indehaverne af markedsføringstilladelser, sundhedspersoner og offentligheden har til at forelægge agenturet oplysninger, der er relevante for proceduren, og den skal forklare, hvordan sådanne oplysninger kan forelægges.

2. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning vurderer de spørgsmål, der er blevet forelagt for agenturet i overensstemmelse med artikel 118. Den rapportør, der er udpeget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i overensstemmelse med artikel 159 i forordning (EU) 2026/...⁺, arbejder tæt sammen med den rapportør, der er udpeget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler i overensstemmelse med artikel 159 i forordning (EU) 2026/...⁺, og med referencemedlemsstaten for det pågældende lægemiddel.

Med henblik på den vurdering, der er omhandlet i første afsnit, kan indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsætte skriftlige bemærkninger.

Hvis sagens hastende karakter tillader det, kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning afholde offentlige høringer, når udvalget finder det hensigtsmæssigt af berettigede grunde navnlig med hensyn til omfanget og alvoren af bekymringerne vedrørende sikkerhed. Høringerne afholdes i overensstemmelse med de nærmere ordninger, der er fastsat af agenturet, og meddeles via den europæiske webportal om lægemidler. Under høringen tager Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning også behørigt hensyn til lægemidlets terapeutiske virkning og kliniske kontekst. Meddelelsen skal indeholde de nærmere ordninger for deltagelse i høringer.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Agenturet udarbejder i samråd med de berørte parter procedureregler for tilrettelæggelse og foretagelse af offentlige høringer, i overensstemmelse med artikel 153, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺.

Hvis en indehaver af en markedsføringstilladelse eller en anden person, som ønsker at forelægge oplysninger, har fortrolige data, der er relevante for procedurens genstand, kan vedkommende anmode om at få lov til at forelægge disse data for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i en ikkeoffentlig høring.

3. Senest 60 dage efter forelæggelsen af oplysningerne udsteder Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning en begrundet anbefaling under behørig hensyntagen til lægemidlets terapeutiske virkning. I anbefalingen redegøres der for indbyrdes afvigende holdninger og begrundelserne herfor. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning kan i hastetilfælde og efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist. Anbefalingen skal indeholde en eller flere af følgende konklusioner:
 - a) Der er ikke behov for yderligere evalueringer eller tiltag på EU-plan.
 - b) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør foretage yderligere evaluering af de pågældende data og følge op på resultaterne af denne evaluering.
 - c) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør sponsere en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring og udføre en opfølgende evaluering af resultaterne af denne undersøgelse.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- d) Medlemsstaterne eller indehaveren af markedsføringstilladelsen bør gennemføre risikominimeringsforanstaltninger.
 - e) Markedsføringstilladelsen bør suspenderes, tilbagekaldes eller ikke fornyes.
 - f) Markedsføringstilladelsen bør ændres.
4. Med henblik på stk. 3, litra d), skal anbefalingen præcisere de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger og eventuelle betingelser eller begrænsninger, der bør gælde for markedsføringstilladelsen, herunder en tidsplan for gennemførelsen.
5. Med henblik på stk. 3, litra f), gælder det, at hvis det anbefales at ændre eller tilføje oplysninger i produktresuméet eller indlægssedlen, skal anbefalingen indeholde forslag til, hvordan teksten til en sådan ændring eller tilføjelse skal formuleres, samt angivelse af, hvor i produktresuméet, mærkningen eller indlægssedlen en sådan tekst skal anbringes.

Artikel 120

Opfølgning på anbefalinger udstedt inden for rammerne af EU-hasteproceduren

1. Omfatter anvendelsesområdet for EU-hasteproceduren, som fastlagt i overensstemmelse med artikel 118, stk. 6, ikke nogen centraliserede markedsføringstilladelser, behandler koordinationsgruppen senest 30 dage efter modtagelsen af den i artikel 119, stk. 3, omhandlede anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning anbefalingen og fastlægger en holdning til opretholdelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de pågældende markedsføringstilladelser, inklusive en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning. Koordinationsgruppen kan, hvis det er nødvendigt hurtigt at vedtage en holdning, efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist.
2. Hvis de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om de tiltag, der skal gennemføres, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til opretholdelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af enighed om en ændring indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig ansøgning om ændring til medlemsstaternes kompetente myndigheder, som skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 45.

Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, eller holdningen hos flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, fra den i artikel 119, stk. 3, omhandlede anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

3. Omfatter anvendelsesområdet for proceduren, som fastlagt i overensstemmelse med artikel 118, stk. 6, mindst én centraliseret markedsføringstilladelse, behandler Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, senest 30 dage efter modtagelsen af anbefalingen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning den i artikel 119, stk. 3, omhandlede anbefaling og vedtager en udtalelse om opretholdelse, ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af den eller de pågældende markedsføringstilladelser. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler kan, hvis det er nødvendigt hurtigt at vedtage en udtalelse, efter forslag fra sin formand fastsætte en kortere frist.

Afviger den i dette stykkes første afsnit omhandlede udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler fra den i artikel 119, stk. 3, omhandlede anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler sin udtalelse en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

4. På grundlag af den udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler, der er omhandlet i stk. 3, vedtager Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter:
 - a) en afgørelse rettet til medlemsstaterne om de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til markedsføringstilladelser, der er udstedt af medlemsstaterne og er berørt af EU-hasteproceduren
 - b) hvis det i udtalelsen fastslås, at lovgivningsmæssige tiltag vedrørende markedsføringstilladelsen er nødvendige, en afgørelse om ændring, suspension, tilbagekaldelse eller afvisning af fornyelse af de centraliserede markedsføringstilladelser, der er berørt af EU-hasteproceduren.
5. Artikel 45 finder anvendelse på vedtagelsen af den afgørelse, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 4, litra a), og på medlemsstaternes gennemførelse heraf.
6. Artikel 14 i forordning (EU) 2026/...⁺ finder anvendelse på den afgørelse, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 4, litra b). Hvis Kommissionen træffer en sådan afgørelse, kan den også vedtage en afgørelse rettet til medlemsstaterne i henhold til artikel 59 i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

AFDELING 7

TILSYN MED IKKEINTERVENTIONSSIKKERHEDSUNDERSØGELSER EFTER TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING

Artikel 121

Ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Denne afdeling finder anvendelse på ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, som indledes, gennemføres eller finansieres af indehaveren af markedsføringstilladelsen enten frivilligt eller som følge af forpligtelser pålagt i overensstemmelse med artikel 47 eller 89, og som indebærer indsamling af sikkerhedsoplysninger fra patienter eller sundhedspersoner.
2. Denne afdeling berører ikke krav i medlemsstaterne eller EU-krav vedrørende sikring af velbefindende og rettigheder for deltagere i ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.
3. Undersøgelserne gennemføres ikke, hvis foretagelsen af undersøgelsen fremmer anvendelsen af et lægemiddel.
4. Vederlag til sundhedspersoner, som har deltaget i ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, skal begrænses til kompensation for tidsforbrug og udgifter.
5. Medlemsstatens kompetente myndighed kan pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen at fremlægge protokollen og fremskridtsrapporterne for de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor undersøgelsen foretages.

6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sender, senest 12 måneder efter at indsamlingen af data er afsluttet, slutrapporten om undersøgelsen til de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor undersøgelsen er foretaget
7. Under foretagelsen af en undersøgelse overvåger indehaveren af markedsføringstilladelsen de fremkomne data og undersøger deres konsekvenser for forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel.

Alle nye oplysninger, som vil kunne påvirke evalueringen af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet, meddeles til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt, i overensstemmelse med artikel 92.

Forpligtelsen i dette stykkes andet afsnit berører ikke de oplysninger om undersøgelsesresultaterne, som indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge ved hjælp af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger som fastlagt artikel 111.

8. Artikel 122-125 finder udelukkende anvendelse på undersøgelser omhandlet i nærværende artikels stk. 1, der foretages i medfør af en forpligtelse pålagt i overensstemmelse med artikel 47 eller 89.

Artikel 122

Aftaler om protokoller for ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Inden en undersøgelse foretages, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til en protokol for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, undtagen hvis undersøgelserne kun foretages i én medlemsstat, som kræver undersøgelsen gennemført i overensstemmelse med artikel 89. For så vidt angår sådanne undersøgelser skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge et udkast til protokol for den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor undersøgelsen foretages.
2. Senest 60 dage efter forelæggelsen af det i stk. 1 omhandlede protokoludkast udsender medlemsstatens kompetente myndighed eller i givet fald Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning:
 - a) en skriftlig godkendelse af protokoludkastet
 - b) en skriftlig indsigelse, hvori der udførligt redegøres for grundene til indsigelsen, hvis:
 - i) den eller det er af den opfattelse, at foretagelsen af undersøgelsen fremmer anvendelsen af et lægemiddel
 - ii) den eller det er af den opfattelse, at undersøgelsen er udformet på en sådan måde, at målene med undersøgelsen ikke kan nås, eller
 - c) en skriftlig meddelelse til indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at undersøgelsen er et klinisk forsøg, der er omfattet af anvendelsesområdet for forordning (EU) nr. 536/2014.

3. Undersøgelsen kan først påbegyndes, når medlemsstatens kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning har givet sin skriftlige godkendelse.

Hvis der skriftligt er meddelt godkendelse af protokoludkastet som omhandlet i stk. 2, litra a), sender indehaveren af markedsføringstilladelsen protokollen til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor undersøgelsen skal foretages, hvorefter undersøgelsen kan påbegyndes i henhold til den godkendte protokol.

Artikel 123

Ajourføring af en protokol for ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Efter påbegyndelsen af en undersøgelse skal alle væsentlige ændringer af protokollen inden deres gennemførelse forelægges for medlemsstatens kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Medlemsstatens kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, alt efter hvad der er relevant, vurderer ændringerne og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen om sin godkendelse eller indsigelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter i givet fald de medlemsstater, hvor undersøgelsen foretages.

Artikel 124

Endelige undersøgelsesrapporter om ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. Efter undersøgelsens afslutning forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen den endelige undersøgelsesrapport for medlemsstatens kompetente myndighed eller for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, alt efter hvad der er relevant, senest 12 måneder efter at indsamlingen af data er afsluttet, medmindre medlemsstatens kompetente myndighed eller Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, alt efter hvad der er relevant, skriftligt har givet dispensation herfor.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen evaluerer, om resultaterne af undersøgelsen har konsekvenser for markedsføringstilladelsen, og indgiver om nødvendigt en ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen til medlemsstaternes kompetente myndigheder.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender sammen med den endelige undersøgelsesrapport elektronisk en sammenfatning af undersøgelsens resultater til medlemsstatens kompetente myndighed eller til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, alt efter hvad der er relevant.

Artikel 125

Anbefalinger efter forelæggelse af endelige undersøgelsesrapporter om ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

1. På grundlag af resultaterne af undersøgelsen og efter at have hørt indehaveren af markedsføringstilladelsen kan Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning udstede begrundede anbefalinger vedrørende markedsføringstilladelsen. I anbefalingerne redegøres der for eventuelle indbyrdes afvigende holdninger og begrundelserne herfor.

2. Hvis der i henhold til stk. 1 udstedes anbefalinger vedrørende ændring, suspension eller tilbagekaldelse af en national markedsføringstilladelse, fastlægger de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, en holdning til spørgsmålet, idet de tager hensyn til de i stk. 1 omhandlede anbefalinger og vedlægger en tidsplan for gennemførelse af den fastlagte holdning.

Hvis de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om de tiltag, der skal gennemføres, registrerer formanden, at der er enighed, og sender den fastlagte holdning til indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne. Medlemsstaterne vedtager de fornødne foranstaltninger til ændring, suspension eller tilbagekaldelse af den pågældende markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den gennemførelsestidsplan, der er fastlagt i holdningen.

I tilfælde af enighed om en ændring indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af den fastsatte gennemførelsestidsplan en behørig ansøgning om ændring til medlemsstatens kompetente myndigheder, som skal indeholde et ajourført produktresumé og en ajourført indlægsseddel.

Holdningen gøres offentligt tilgængelig på den europæiske webportal om lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 106 i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Kan der ikke opnås enighed, sendes den holdning, som flertallet af de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, er nået til enighed om, sammen med en detaljeret beskrivelse af de spørgsmål, som medlemsstaterne ikke har kunnet nå til enighed om, alle de indbyrdes afvigende holdninger i medlemsstaterne og de videnskabelige begrundelser herfor, til Kommissionen, som anvender proceduren i artikel 45.
4. Afviger den holdning, som de medlemsstater, der er repræsenteret i koordinationsgruppen, når til enighed om, eller holdningen hos flertallet af medlemsstaterne fra den i stk. 1 omhandlede anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, vedlægger koordinationsgruppen sin holdning eller flertallets holdning en detaljeret redegørelse for det videnskabelige grundlag for forskellene sammen med anbefalingen.

AFDELING 8

GENNEMFØRELSE, VEJLEDNING OG RAPPORTERING

Artikel 126

Gennemførelsesretsakter vedrørende lægemiddelovervågningsaktiviteter

1. Med henblik på at harmonisere udførelsen af de lægemiddelovervågningsaktiviteter, der er fastsat i dette direktiv, vedtager Kommissionen gennemførelsesretsakter for følgende områder, for hvilke der er fastsat lægemiddelovervågningsaktiviteter i artikel 99, 102, 103, 108-111, 117, 122 og 124 og i bilag I, punkt 14, 15 og 16, der fastlægger:
 - a) indholdet af og reglerne for markedsføringstilladelsesindehaverens opretholdelse af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet
 - b) minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for medlemsstaternes kompetente myndigheders og markedsføringstilladelsesindehaverens gennemførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter
 - c) regler for anvendelsen af internationalt anerkendte terminologier, formater og standarder for udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter
 - d) minimumskrav til overvågning af data i Eudragilance-databasen med henblik på at afgøre, om der er nye risici, eller risiciene har ændret sig
 - e) formatet for og indholdet af de elektroniske indberetninger om formodede bivirkninger fra medlemsstaterne og indehaveren af markedsføringstilladelsen

- f) formatet for og indholdet af elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og risikostyringsplaner
 - g) formatet for protokoller, sammenfatninger og endelige undersøgelsesrapporter for ikkeinterventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.
2. De gennemførelsesretsakter, der er omhandlet i stk. 1, skal tage højde for det internationale harmoniseringsarbejde inden for lægemiddelovervågning og revideres om nødvendigt for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

Artikel 127

Vejledning med henblik på at lette udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter

Agenturet udarbejder i samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder og andre berørte parter:

- a) vejledning i god lægemiddelovervågningspraksis for medlemsstaternes kompetente myndigheder, agenturet og indehavere af en markedsføringstilladelse
- b) videnskabelig vejledning i virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

Artikel 128

Rapportering om lægemiddelovervågningsopgaver

Agenturet offentliggør hvert tredje år en rapport om udførelsen af medlemsstaternes og agenturets lægemiddelovervågningsopgaver. Den første rapport offentliggøres senest den ... [fem år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden].

Kapitel X

Homøopatiske lægemidler og traditionelle plantelægemidler

AFDELING 1

SÆRLIGE BESTEMMELSER FOR HOMØOPATISKE LÆGEMIDLER

Artikel 129

Registrering eller godkendelse af homøopatiske lægemidler

1. Medlemsstaterne sikrer, at homøopatiske lægemidler, der fremstilles og markedsføres i Unionen, registreres i overensstemmelse med artikel 130 og 131 eller godkendes i overensstemmelse med 137, stk. 1, bortset fra homøopatiske lægemidler, der er registreret eller godkendt i overensstemmelse med national lovgivning senest den 31. december 1993. For så vidt angår registreringer finder kapitel III, afdeling 3 og 4, og artikel 41, stk. 1, 2 og 3, tilsvarende anvendelse.

2. Medlemsstaterne indfører en særlig, forenklet registreringsprocedure som omhandlet i artikel 130 for homøopatiske lægemidler.

Artikel 130

Forenklet registreringsprocedure for homøopatiske lægemidler

1. Homøopatiske lægemidler, der opfylder alle følgende betingelser, kan gøres til genstand for en forenklet registreringsprocedure:
 - a) De er bestemt til oral indgift eller udvortes brug.
 - b) Der er ikke angivet specifikke terapeutiske indikationer i mærkningen på det homøopatiske lægemiddel, i navnet på det homøopatiske lægemiddel eller i informationen herom.
 - c) Der er en tilstrækkelig fortyndingsgrad til at sikre, at det homøopatiske lægemiddel er sikkert.
2. Med henblik på stk. 1, litra c), gælder det, at det homøopatiske lægemiddel hverken må indeholde mere end én del pr. 10 000 af grundtinkturen eller mere end 1/100 af den laveste dosis, der anvendes inden for traditionel medicin for virksomme stoffer, hvis tilstedeværelse i et traditionelt lægemiddel medfører receptpligt.
3. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 vedrørende ændring af nærværende artikels stk. 2 for at tage hensyn til den videnskabelige udvikling.

Ved registreringen fastsætter medlemsstaterne udleveringsstatussen for det homøopatiske lægemiddel.

4. De kriterier og procedureregler, der er fastsat i artikel 1, stk. 9, artikel 33, kapitel III, afdeling 6, samt artikel 194, 198 og 205, finder tilsvarende anvendelse på den forenklet registreringsprocedure for homøopatiske lægemidler, med undtagelse af dokumentationen for terapeutisk virkning.

Artikel 131

Krav til ansøgninger om forenklet registrering

1. Indehaveren af en forenklet registrering af et homøopatisk lægemiddel skal være etableret i Unionen.
2. En ansøgning om forenklet registrering kan omfatte en række homøopatiske lægemidler fremstillet af samme homøopatiske stamme eller stammer. Ansøgningen vedlægges følgende for at påvise navnlig disse homøopatiske lægemidlers farmaceutiske kvalitet og de fremstillede batchers homogenitet:
 - a) den homøopatiske stammes eller de homøopatiske stammers videnskabelige navn eller en anden benævnelse fra en farmakopé sammen med en angivelse af de forskellige administrationsveje, lægemiddelformer og fortyndingsgrad, der skal registreres

- b) sagsmateriale med beskrivelse af fremstillingen af og kontrollen med den homøopatiske stamme eller de homøopatiske stammer og begrundelse for lægemidlets homøopatiske anvendelse på grundlag af en fyldestgørende bibliografi
- c) fremstillings- og kontrolfil for hver lægemiddelform og beskrivelse af fortyndings- og potenseringsmetoder
- d) dokumentation for de foranstaltninger, der er truffet for at sikre, at det homøopatiske lægemiddel, såfremt det indeholder biologiske stoffer, ikke indeholder patogener
- e) fremstillingstilladelsen for det pågældende homøopatiske lægemiddel
- f) kopi af eller referencer, som kan identificere eventuelle registreringer eller godkendelser for samme homøopatiske lægemiddel i andre medlemsstater
- g) en eller flere modeller af den ydre og indre emballage til de homøopatiske lægemidler, der skal registreres
- h) data vedrørende det homøopatiske lægemiddels stabilitet og det homøopatiske lægemiddels holdbarhed
- i) navn eller firmanavn og fast adresse for ansøgeren og i givet fald for fremstilleren.

Artikel 132

Anvendelse af den decentrale procedure og proceduren for gensidig anerkendelse for homøopatiske lægemidler

1. Artikel 41, stk. 4 og 5, og artikel 42-45 og 98 finder ikke anvendelse på homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 130, stk. 1.
2. Kapitel III, afdeling 3-5, finder ikke anvendelse på homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 137, stk. 1.

Artikel 133

Mærkning af homøopatiske lægemidler

Homøopatiske lægemidler, bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 130, stk. 1, mærkes i overensstemmelse med kapitel VI og bærer en påskrift med klar og læselig skrift om deres homøopatiske natur.

Artikel 134

Særlige krav til mærkning af visse homøopatiske lægemidler

1. Mærkningen og, hvor relevant, indlægssedlen for homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 130, stk. 1, påføres foruden angivelse på meget synlig måde af betegnelsen "homøopatisk lægemiddel" kun følgende oplysninger:
 - a) stammens eller stammernes videnskabelige navn, efterfulgt af fortyndingsgraden angivet med symbolerne i den farmakopé, der anvendes i overensstemmelse med artikel 5, stk. 1, nr. 67)

- b) navn og adresse på indehaveren af registreringen og, hvor det er relevant, på fremstilleren
- c) anvendelsesmåde og om nødvendigt administrationsvej
- d) lægemiddelform og indhold udtrykt i vægt, rumfang eller antal doser af det homøopatiske lægemiddel
- e) angivelse af udløbsdatoen i klart sprog (måned, år)
- f) eventuelle særlige forsigtighedsregler vedrørende opbevaring
- g) om nødvendigt en særlig advarsel for det pågældende homøopatiske lægemiddel
- h) fremstillers batchnummer
- i) registreringsnummer
- j) følgende erklæring: "homøopatisk lægemiddel uden godkendte terapeutiske indikationer"
- k) en henstilling til patienterne om ikke at afbryde en igangværende medicinsk behandling, der er ordineret eller instrueret af sundhedspersoner, når de tager det homøopatiske lægemiddel

- l) for indlægssedlen: dato for seneste ændring af indlægssedlen
- m) liste over hjælpestoffer med en anerkendt virkning, som er omfattet af den detaljerede vejledning, der er offentliggjort i henhold til artikel 80.

Med henblik på første afsnits litra a) gælder det, at hvis det homøopatiske lægemiddel består af to eller flere stammer, kan der ud over stammernes videnskabelige navn anføres et særnavn i mærkningen.

- 2. Uanset stk. 1 kan medlemsstaterne kræve særlig mærkning med henblik på at vise:
 - a) det homøopatiske lægemiddels pris
 - b) betingelserne for refusion.

Artikel 135

Reklame for homøopatiske lægemidler

Kapitel XIII finder anvendelse på alle homøopatiske lægemidler, med undtagelse af artikel 179, stk. 1, som ikke finder anvendelse på homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 130, stk. 1. Dog må kun de i artikel 134, stk. 1, omhandlede oplysninger anvendes i reklamer for homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 130, stk. 1.

Artikel 136

Udveksling af oplysninger om homøopatiske lægemidler

Medlemsstaterne giver hinanden alle de oplysninger, der er nødvendige for at sikre kvaliteten af og sikkerheden ved homøopatiske lægemidler, der fremstilles og markedsføres i Unionen, navnlig de oplysninger, der er omhandlet i artikel 205 og 206.

Artikel 137

Andre krav til homøopatiske lægemidler

1. Markedsføringstilladelser for homøopatiske lægemidler, bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 130, stk. 1, udstedes i overensstemmelse med artikel 7 og 10-15.
2. En medlemsstat kan på sit område indføre eller bibeholde særlige bestemmelser vedrørende ikkekliniske forsøg og kliniske undersøgelser af homøopatiske lægemidler, bortset fra dem, der omhandles i artikel 130, stk. 1, i overensstemmelse med de principper og den karakteristik for homøopati, der praktiseres i den pågældende medlemsstat.

I så fald underretter den berørte medlemsstat Kommissionen om de gældende særregler.
3. Kapitel IX finder anvendelse på homøopatiske lægemidler, bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 130, stk. 1. Kapitel XI, kapitel XII, afdeling 1, og kapitel XIV finder anvendelse på homøopatiske lægemidler.

AFDELING 2

SÆRLIGE BESTEMMELSER FOR TRADITIONELLE PLANTELÆGEMIDLER

Artikel 138

Forenklet registreringsprocedure for traditionelle plantelægemidler

1. Plantelægemidler, der opfylder alle følgende betingelser, kan underkastes en forenklet registreringsprocedure ("registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel"):
 - a) De har terapeutiske indikationer, der udelukkende er passende for traditionelle plantelægemidler, som i kraft af deres sammensætning og formål er beregnet til og udformet med henblik på anvendelse uden en læges tilsyn med henblik på diagnosticering, receptudstedelse eller overvågning af behandlingen.
 - b) De er udelukkende bestemt til behandling i overensstemmelse med en nærmere angiven styrke og dosering.
 - c) De er bestemt til oral indgift, udvortes brug eller inhalering.
 - d) Perioden med traditionel anvendelse som fastlagt i artikel 140, stk. 1, litra c), er udløbet.
 - e) Dataene om den traditionelle anvendelse af plantelægemidlet omhandlet i artikel 140, stk. 1, litra c), er fyldestgørende.

Dataene om et plantelægemiddels traditionelle anvendelse omhandlet i første afsnit, litra e), anses for at være fyldestgørende, hvis det er dokumenteret, at plantelægemidlet ikke er skadeligt ved forskriftsmæssig brug, og det på grundlag af anvendelse over lang tid og erfaring kan antages, at plantelægemidlet har farmakologisk effekt eller virkning.

2. Tilstedeværelsen i et plantelægemiddel af vitaminer eller mineraler, hvis sikkerhed er veldokumenteret, er ikke til hinder for, at plantelægemidlet kan opfylde kriterierne for registrering i overensstemmelse med stk. 1, under forudsætning af at vitaminernes eller mineralernes virkning understøtter de virksomme plantestoffers virkning med hensyn til den eller de angivne terapeutiske indikationer.
3. Bestemmelserne i denne afdeling finder dog ikke anvendelse i tilfælde, hvor medlemsstaternes kompetente myndigheder skønner, at et plantelægemiddel, der opfylder betingelserne i stk. 1 ("traditionelt plantelægemiddel"), opfylder kriterierne for udstedelse af en national markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 6 eller for forenklet registrering i overensstemmelse med artikel 130.

Artikel 139

Indgivelse af ansøgninger for traditionelle plantelægemidler

1. Ansøgeren om og indehaveren af registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel skal være etableret i Unionen.
2. For at et lægemiddel kan registreres som traditionelt anvendt plantelægemiddel indgiver ansøgeren en ansøgning om registrering af et lægemiddel som traditionelt anvendt plantelægemiddel til den berørte medlemsstats kompetente myndighed.

Artikel 140

Krav til ansøgninger om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel

1. En ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel skal ledsages af:
 - a) de oplysninger og dokumenter:
 - i) der er omhandlet i bilag I, punkt 1, 2, 3, 5-11, 16, 17 og 18
 - ii) resultaterne af de farmaceutiske test, der er omhandlet i bilag I, punkt 12, litra a)
 - iii) produktresuméet, uden de farmakologiske egenskaber som angivet i bilag V, medmindre det er nødvendigt for sikker anvendelse af produktet
 - iv) i tilfælde af de sammensætninger som omhandlet i artikel 5, stk. 1, nr. 69), eller artikel 138, stk. 2, de oplysninger, der er omhandlet i artikel 138, stk. 1, første afsnit, litra e), vedrørende sammensætningen som sådan
 - b) enhver national markedsføringstilladelse eller registrering, som ansøgeren har opnået i en anden medlemsstat eller i et tredjeland med henblik på markedsføring af plantelægemidlet, samt nærmere oplysninger om enhver afgørelse om afslag på ansøgning om en national markedsføringstilladelse eller registrering, det være sig i Unionen eller i et tredjeland, og begrundelsen hertil

- c) bibliografisk dokumentation eller ekspertudtalelser, der godtgør, at det pågældende plantelægemiddel eller et tilsvarende produkt har fundet medicinsk anvendelse i mindst 30 år forud for datoen for ansøgningen, herunder mindst 15 år i Unionen
- d) en bibliografisk gennemgang af sikkerhedsdata sammen med en ekspertrapport og, hvis det kræves af medlemsstatens kompetente myndighed efter yderligere anmodning, de nødvendige data til vurdering af plantelægemidlets sikkerhed.

Med henblik på første afsnit, litra a), nr. iv), skal dataene også vedrøre de enkelte virksomme stoffer, hvis de enkelte virksomme stoffer ikke er tilstrækkeligt kendte.

Med henblik på første afsnit, litra c), udarbejder den Arbejdsgruppe for Plantelægemidler, der er omhandlet i artikel 145 ("Arbejdsgruppen for Plantelægemidler"), på anmodning fra den kompetente myndighed i en medlemsstat, hvor ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel er indgivet, en udtalelse om, hvorvidt der er tilstrækkelig dokumentation for, at plantelægemidlet eller det tilsvarende produkt har været anvendt over lang tid som omhandlet i første afsnit, litra c). En medlemsstats kompetente myndighed fremlægger relevant dokumentation til støtte for henvisningen.

Med henblik på første afsnit, litra d), i tilfælde af sammensætninger gælder det, at sikkerhedsdataene, hvis de enkelte virksomme stoffer ikke er tilstrækkeligt kendte, også skal vedrøre de enkelte virksomme stoffer.

Bilag II finder tilsvarende anvendelse på de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i første afsnit, litra a).

2. Kravet om at dokumentere medicinsk anvendelse i hele perioden på mindst 30 år, der er fastsat i stk. 1, første afsnit, litra c), kan betragtes som opfyldt, selv om det tilsvarende produkts markedsføring ikke har været baseret på en særskilt tilladelse. Kravet er ligeledes opfyldt, hvis antallet af eller mængden af ingredienser i det tilsvarende produkt er blevet reduceret i denne periode.
3. Hvis det tilsvarende produkt har været anvendt i Unionen i mindre end 15 år, men i øvrigt opfylder betingelserne for registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel i henhold til stk. 1, henviser den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel er indgivet, ansøgningen vedrørende registrering som traditionelt anvendt lægemiddel til Arbejdsgruppen for Plantelægemidler og fremlægger relevant dokumentation til støtte for henvisningen.

Arbejdsgruppen for Plantelægemidler undersøger, om andre kriterier end perioden med traditionel anvendelse for registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel som omhandlet i artikel 138 er opfyldt. Hvis Arbejdsgruppen for Plantelægemidler finder det muligt, udarbejder den en EU-monografi for plantelægemidler som omhandlet i artikel 145, stk. 3, som medlemsstatens kompetente myndighed skal tage hensyn til, når den træffer sin endelige afgørelse om ansøgningen om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel.

Artikel 141

Anvendelse af markedsføringstilladelsesprocedurer for decentral eller gensidig anerkendelse på traditionelle plantelægemidler

1. Kapitel III, afdeling 3-5, finder tilsvarende anvendelse på registreringer som traditionelt anvendt plantelægemiddel, der er udstedt i overensstemmelse med artikel 138.
2. For så vidt angår traditionelle plantelægemidler, der ikke er omfattet af stk. 1, tager hver medlemsstats kompetente myndighed ved evaluering af en ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel behørigt hensyn til registreringer, der er udstedt af en anden medlemsstats kompetente myndighed i overensstemmelse med denne afdeling.

Artikel 142

Afslag på registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel

1. Der gives afslag på registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel, hvis ansøgningen ikke overholder artikel 138, 139 eller 140, eller hvis mindst én af følgende betingelser er opfyldt:
 - a) Den kvalitative eller kvantitative sammensætning er ikke som angivet.
 - b) De terapeutiske indikationer overholder ikke betingelserne i artikel 138.
 - c) Det traditionelle plantelægemiddel kunne være skadeligt ved forskriftsmæssig brug.

- d) Dataene om traditionel anvendelse er ikke fyldestgørende, navnlig hvis det ikke på grundlag af lang tids anvendelse og erfaring kan antages, at midlet har farmakologisk effekt eller virkning.
 - e) Den farmaceutiske kvalitet er ikke tilstrækkeligt dokumenteret eller er utilstrækkelig.
2. En medlemsstats kompetente myndighed underretter ansøgeren om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel, Kommissionen og enhver kompetent myndighed i en medlemsstat, der anmoder herom, om de afgørelser, de træffer om afslag på registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel, samt om begrundelsen herfor.

Artikel 143

Liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf

1. Kommissionen vedtager gennemførelsesretsakter med henblik på at opstille en liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf til brug i traditionelle plantelægemidler under hensyntagen til det udkast til en liste, som er udarbejdet af Arbejdsgruppen for Plantelægemidler. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2. Denne liste skal, for den enkelte droge, indeholde de terapeutiske indikationer, den nærmere angivne styrke og dosering, administrationsvejen og andre oplysninger, der er nødvendige for sikker anvendelse af drogen som traditionelt plantelægemiddel.

2. Hvis en ansøgning om registrering som traditionelt anvendt plantelægemiddel vedrører en droge, en drogetilberedning eller en sammensætning heraf, der er omfattet af den liste, der er omhandlet i stk. 1, er det ikke nødvendigt at fremlægge de data, der er angivet i artikel 140, stk. 1, litra b), c) og d), og artikel 142, stk. 1, litra c) og d), finder ikke anvendelse.
3. Hvis en droge, en drogetilberedning eller en sammensætning heraf ophører med at være opført på listen i stk. 1, tilbagekaldes registreringer som traditionelt anvendt plantelægemiddel udstedt i henhold til stk. 2 for plantelægemidler indeholdende dette stof, medmindre de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 140, stk. 1, fremlægges inden for tre måneder.

Artikel 144

Andre krav til traditionelle plantelægemidler

1. Dette direktivs artikel 1, stk. 5, litra a) og b), og stk. 9, artikel 6-9, 32, 33, 47, 49, 60, 64, 91, 92, 94, 191, 194, 205, 206, 207 og 209 og kapitel IV, IX, XI, XII og XV samt Kommissionens direktiv (EU) 2017/1572⁵³ finder tilsvarende anvendelse på registreringer som traditionelt anvendt plantelægemiddel, der er udstedt i henhold til denne afdeling.
2. Ud over kravene i artikel 66-69 og 73-82 og bilag IV skal enhver mærkning af og indlægsseddel for et traditionelt plantelægemiddel indeholde en erklæring om, at:
 - a) produktet er et traditionelt plantelægemiddel, som anvendes til den angivne terapeutiske indikation eller de angivne terapeutiske indikationer udelukkende baseret på anvendelse over lang tid, og

⁵³ Kommissionens direktiv (EU) 2017/1572 af 15. september 2017 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF for så vidt angår principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler (EUT L 238 af 16.9.2017, s 44, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj>).

- b) brugeren bør konsultere en læge, hvis symptomerne, trods brug af det traditionelle plantelægemiddel, fortsætter, eller hvis der konstateres bivirkninger, som ikke er nævnt i indlægssedlen.

En medlemsstat kan kræve, at mærkning og indlægsseddel også indeholder oplysninger om den pågældende tradition.

- 3. Ud over kravene i kapitel XIII skal al reklame for et traditionelt plantelægemiddel, der er registreret i henhold til denne afdeling, indeholde følgende erklæring: "Traditionelt plantelægemiddel, som anvendes til den angivne terapeutiske indikation eller de angivne terapeutiske indikationer udelukkende baseret på anvendelse over lang tid".

Artikel 145

Arbejdsgruppen for Plantelægemidler

- 1. Arbejdsgruppen for Plantelægemidler nedsættes herved. Arbejdsgruppen hører under agenturet i henhold til artikel 148, litra g), i forordning (EU) 2026/...⁺ og har følgende beføjelser:
 - a) for så vidt angår registreringer som traditionelt anvendt plantelægemiddel:
 - i) at udføre de opgaver, der følger af artikel 140, stk. 1 og 3
 - ii) at udarbejde et udkast til liste over droger, drogetilberedninger og sammensætninger heraf som omhandlet i artikel 143, stk. 1

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- iii) at udarbejde EU-monografier for traditionelle plantelægemidler som omhandlet i nærværende artikels stk. 3
- b) for så vidt angår markedsføringstilladelser for plantelægemidler at udarbejde EU-monografier for plantelægemidler som omhandlet i nærværende artikels stk. 3
- c) for så vidt angår henvisning af spørgsmål til agenturet i henhold til kapital III, afdeling 5, eller artikel 98 vedrørende traditionelle plantelægemidler som omhandlet i artikel 138 at udføre de opgaver, der fastlægges i artikel 44
- d) når et spørgsmål vedrørende lægemidler, der indeholder andre droger eller drogetilberedninger end traditionelle plantelægemidler, henvises til agenturet i henhold til kapitel III, afdeling 5, eller artikel 98, at afgive udtalelse om drogen, hvis det er relevant.

I overensstemmelse med artikel 151, stk. 10, litra e), i forordning (EU) 2026/...⁺ fastsætter agenturets eksekutivdirektør en procedure, der sikrer en hensigtsmæssig koordinering med Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler.

2. Hver medlemsstat udpeger for en treårig periode, som kan fornyes, et medlem og en suppleant til Arbejdsgruppen for Plantelægemidler.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Suppleanterne repræsenterer og stemmer på vegne af fraværende medlemmer. Medlemmer og suppleanter udvælges på grundlag af deres rolle og erfaring med evaluering af plantelægemidler og repræsenterer medlemsstaternes kompetente myndigheder.

Medlemmerne af Arbejdsgruppen for Plantelægemidler kan bistås af eksperter på særlige videnskabelige eller tekniske områder.

3. Arbejdsgruppen for Plantelægemidler udarbejder EU-monografier for plantelægemidler for så vidt angår ansøgninger, der indgives i overensstemmelse med artikel 14, samt for traditionelle plantelægemidler.

Hvis der er udarbejdet EU-monografier for plantelægemidler, tager medlemsstaternes kompetente myndigheder dem i betragtning ved behandlingen af en ansøgning. Hvis der endnu ikke er udarbejdet en sådan EU-monografi for plantelægemidler, kan der henvises til andre relevante monografier, publikationer eller data.

Når der er udarbejdet nye EU-monografier for plantelægemidler, tager indehaveren af registreringen som traditionelt anvendt plantelægemiddel stilling til, om det er nødvendigt at ændre sagsmaterialet for registreringen i overensstemmelse hermed. Indehaveren af registreringen som traditionelt anvendt plantelægemiddel meddeler sådanne ændringer til den berørte medlemsstats kompetente myndighed.

Monografierne for plantelægemidler offentliggøres.

4. Artikel 153, stk. 3, 4 og 5, i forordning (EU) 2026/...⁺ finder tilsvarende anvendelse på Arbejdsgruppen for Plantelægemidler.
5. Arbejdsgruppen for Plantelægemidler udarbejder selv sin forretningsorden.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel XI

Fremstilling og import

AFDELING 1

FREMSTILLING OG IMPORT AF LÆGEMIDLER

Artikel 146

Fremstillingstilladelse

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at fremstilling af lægemidler på deres område betinges af, at der er udstedt en tilladelse ("fremstillingstilladelse"). Der kræves også en fremstillingstilladelse, hvis de fremstillede lægemidler er bestemt til eksport.
2. En fremstillingstilladelse som omhandlet i stk. 1 kræves for både hel og delvis fremstilling af lægemidler, herunder de forskellige processer for opdeling, emballering eller præsentation.

Fremstillingstilladelsen gælder kun for de lægemiddelkategorier, lægemiddelformer, fremstillingsprocesser og lokaler, der er angivet i ansøgningen.

3. Uanset stk. 2 kræves der ikke fremstillingstilladelse for følgende:
- a) tilberedning og opdeling samt ændring af emballage eller præsentation, for så vidt disse processer udelukkende udføres med henblik på detailudlevering ved farmaceuter på et apotek eller ved andre personer, der i henhold til loven i medlemsstaterne har tilladelse til at udføre de omtalte processer
 - b) fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, som udføres på decentrale fremstillingssteder, i overensstemmelse med artikel 29 og 152, under ansvar af den sagkyndige person på et i artikel 155 omhandlet centralt fremstillingssted.
4. Der kræves også en fremstillingstilladelse for import af lægemidler fra tredjelande til en medlemsstat.
- Dette kapitel, artikel 198, stk. 5, og artikel 201 finder anvendelse på import af lægemidler fra tredjelande.
5. Medlemsstaterne indfører oplysningerne om fremstillingstilladelserne i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15.

Artikel 147

Ansøgning om fremstillingstilladelse

1. Med henblik på at opnå en fremstillingstilladelse indgiver ansøgeren elektronisk en ansøgning til den berørte medlemsstats kompetente myndighed. Medlemsstaterne kan indtil den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] tillade, at ansøgninger indgives i papirform.

Ansøgningen om fremstillingstilladelse skal indeholde følgende oplysninger:

- a) ansøgerens navn eller firmanavn, alt efter hvad der er relevant, og faste adresse
- b) de lægemidler og lægemiddelformer, der skal fremstilles eller importeres, og de fremstillingsprocesser, der skal udføres, samt det sted, hvor aktiviteterne skal finde sted
- c) dokumentation for, at ansøgeren råder over lokaler, teknisk udstyr og kontrolmuligheder, der er egnede og tilstrækkelige til de i litra b) omhandlede formål, og som opfylder de lovmæssige krav, som den berørte medlemsstat stiller, med hensyn til fremstilling af lægemidler, herunder opbevaring, og kontrol, i overensstemmelse med dette direktiv
- d) dokumentation for, at ansøgeren råder over mindst én sagkyndig person som omhandlet i artikel 155.

2. I tilfælde af en ansøgning om fremstillingstilladelse for et centralt fremstillingssted med ansvar for tilsyn med decentraliseret fremstilling skal ansøgningen også omfatte:
- a) en beskrivelse af alle lægemidler, der er genstand for fremstillingstrin på de decentrale fremstillingssteder, herunder de fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, der skal udføres i forbindelse med disse lægemidler på de decentrale fremstillingssteder
 - b) dokumentation for, at ansøgerne råder over passende procedurer og ressourcer til at føre tilsyn med decentrale fremstillingssteder i overensstemmelse med artikel 151, stk. 1, første afsnit, litra e)
 - c) for hvert decentralt fremstillingssted på ansøgningstidspunktet en skriftlig bekræftelse fra den sagkyndige person, der er omhandlet i artikel 155, på, at ansøgeren ved at foretage en audit har kontrolleret, at vedkommende overholder de principper for god fremstillingspraksis, der er omhandlet i artikel 163.
3. Ansøgeren indgiver elektronisk oplysninger til støtte for sin ansøgning. Medlemsstaterne kan indtil den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] tillade, at oplysninger indgives i papirform.

Artikel 148

Udstedelse af fremstillingstilladelser

1. Medlemsstatens kompetente myndighed foretager inspektion for at bekræfte, at oplysningerne i den ansøgning, der er indgivet i overensstemmelse med artikel 147, er korrekte.

Hvis korrektheden af oplysningerne bekræftes i overensstemmelse med første afsnit eller under alle omstændigheder senest 90 dage efter modtagelsen af den ansøgning, der er indgivet i henhold til artikel 147, udsteder medlemsstatens kompetente myndighed fremstillingstilladelsen eller afslår at udstede en sådan.

Uanset andet afsnit kan inspektion i begrundede tilfælde foretages, efter at fremstillingstilladelsen er udstedt.

2. For at sikre at de oplysninger, der er omhandlet i artikel 147, indgives på behørig vis, kan medlemsstatens kompetente myndighed udstede en betinget fremstillingstilladelse.

Artikel 149

Ændring af fremstillingstilladelser

Hvis indehaveren af en fremstillingstilladelse anmoder om en ændring af oplysninger omhandlet i artikel 147, stk. 1, andet afsnit, og stk. 2, litra a) og b), træffer medlemsstatens kompetente myndighed afgørelse om den anmodede ændring af fremstillingstilladelsen senest 30 dage efter modtagelsen af en sådan anmodning. Denne frist kan i særlige tilfælde forlænges til 90 dage.

Artikel 150

Anmodning om yderligere oplysninger

Medlemsstatens kompetente myndighed kan anmode ansøgeren om at levere yderligere oplysninger vedrørende de oplysninger, der er indgivet i henhold til artikel 147, samt om den sagkyndige person, der er omhandlet i artikel 155.

Hvis medlemsstatens kompetente myndighed anmoder om yderligere oplysninger i henhold til første afsnit, suspenderes de frister, der er omhandlet i artikel 148, stk. 1, andet afsnit, og artikel 149, indtil de yderligere oplysninger foreligger.

Artikel 151

Forpligtelser for indehavere af fremstillingstilladelser

1. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af fremstillingstilladelser:
 - a) råder over personale, der opfylder de i den pågældende medlemsstat gældende lovmæssige krav med hensyn til både fremstilling og kontrol
 - b) kun udleverer lægemidler i overensstemmelse med medlemsstaternes nationale lovgivning
 - c) på forhånd underretter medlemsstatens kompetente myndighed om enhver ændring, som vedkommende ønsker at foretage i en af de oplysninger, der er givet i henhold til artikel 147
 - d) til enhver tid giver medlemsstatens kompetente myndighed adgang til deres lokaler

- e) sætter de sagkyndige personer, der er omhandlet i artikel 155, i stand til at udføre deres opgaver, hvor det er relevant også på decentrale fremstillingssteder, f.eks. ved at stille alle nødvendige ressourcer til deres rådighed og sikre deres adgang til lokalerne, herunder relevante elektroniske systemer og dokumentation for det eller de decentrale fremstillingssteder
- f) på ethvert relevant sted og til enhver tid overholder de principper for god fremstillingspraksis for lægemidler, der er omhandlet i artikel 163
- g) kun anvender virksomme stoffer, der er fremstillet i overensstemmelse med de principper for god fremstillingspraksis for virksomme stoffer der er omhandlet i artikel 163, og distribueret i overensstemmelse med de principper for god distributionspraksis for virksomme stoffer, der er omhandlet i artikel 163
- h) omgående underretter medlemsstatens kompetente myndighed og indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis de får kendskab til, at lægemidler, der er omfattet af deres fremstillingstilladelse, er eller mistænkes for at være forfalskede, uanset hvordan lægemidlerne er distribueret
- i) kontrollerer, at fremstillere, importører eller distributører, fra hvilke de aftager virksomme stoffer, er registreret hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de er etableret, og
- j) kontrollerer de virksomme stoffers og hjælpestoffernes ægthed og kvalitet.

For så vidt angår første afsnits litra c) underrettes medlemsstatens kompetente myndighed under alle omstændigheder omgående i tilfælde af uforudset udskiftning af den sagkyndige person, der er omhandlet i artikel 155.

Med henblik på første afsnit, litra f) og g), kontrollerer indehaveren af fremstillingstilladelsen, at fremstilleren og distributørerne af virksomme stoffer overholder de principper for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, der er omhandlet i artikel 163, ved regelmæssigt at foretage audit på fremstillers og distributørernes af de virksomme stoffers fremstillings- og distributionssteder. Indehaveren af fremstillingstilladelsen kontrollerer denne overensstemmelse, enten selv eller gennem en enhed, som den pågældende har indgået aftale med.

2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen sikrer, at hjælpestofferne er egnede til anvendelse i lægemidler, ved på grundlag af en formaliseret risikovurdering som omhandlet i artikel 164 at fastlægge, hvad der er passende god fremstillingspraksis.
3. Indehaveren af fremstillingstilladelsen sikrer, at der anvendes passende god fremstillingspraksis som fastlagt i overensstemmelse med stk. 2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen dokumenterer de foranstaltninger, der er truffet i overensstemmelse med stk. 1 og 2.

Artikel 152

Registrering af og tilsyn med decentrale fremstillingssteder

1. Indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted registrerer alle sine decentrale fremstillingssteder i overensstemmelse med denne artikel.

2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted anmoder den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er beliggende, om at registrere det decentrale fremstillingssted.
3. Med henblik på stk. 2 indgiver indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted en registreringsformular, der skal indeholde følgende oplysninger:
 - a) det decentrale fremstillingssteds navn eller firmanavn og adresse samt dokumentation for etablering i Unionen og navn og kontaktoplysninger på en person, der er udpeget som lokal kontaktperson for det decentrale fremstillingssted, og en skriftlig bekræftelse fra det decentrale fremstillingssted om, at det støtter ansøgningen om registrering
 - b) de lægemiddelformer og lægemidler, der er genstand for fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, på det decentrale fremstillingssted, de fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, der skal udføres for disse lægemidler, og, hvis det er relevant, henvisningen til den relevante markedsføringstilladelse eller ansøgningen om markedsføringstilladelse, der er omhandlet i artikel 29
 - c) oplysninger om det decentrale fremstillingssteds lokaler og det tekniske udstyr til udførelse af de relevante aktiviteter
 - d) henvisning til fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted

- e) den skriftlige bekræftelse fra den sagkyndige person, der er omhandlet i artikel 155, af, at indehaveren af en fremstillingstilladelse for lægemidlet har kontrolleret, at det decentrale fremstillingssted overholder de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis, ved at foretage audit, og når den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er beliggende, anmoder herom, den seneste auditrapport for det berørte decentrale fremstillingssted
 - f) dokumentation for, at der på det centrale fremstillingssted er passende ressourcer til rådighed for den sagkyndige person, der er omhandlet i artikel 155, til at udføre de opgaver, der er omhandlet i artikel 157, stk. 4, vedrørende tilsyn med det decentrale fremstillingssted.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at alle aktiviteter på de centrale og decentrale fremstillingssteder udføres i overensstemmelse med de principper for god fremstillingspraksis, der er omhandlet i artikel 163 og 164, og den markedsføringstilladelse, der er omhandlet i artikel 29.
5. Indehaveren af fremstillingstilladelse for det centrale fremstillingssted må først påbegynde aktiviteterne på et decentralt fremstillingssted, når anvendelsen af decentraliseret fremstilling er blevet godkendt i henhold til artikel 29, stk. 1, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har kontrolleret, at:
- a) det tilsvarende centrale fremstillingssted er godkendt af den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det er beliggende

- b) det decentrale fremstillingssted er registreret af den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det er beliggende, og
 - c) der i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15, er skabt en forbindelse mellem registreringen af det decentrale fremstillingssted og godkendelsen af det tilsvarende centrale fremstillingssted fra den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det centrale fremstillingssted er beliggende.
6. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er beliggende, fører i overensstemmelse med artikel 191 tilsyn med fremstillingsaktiviteterne, herunder afprøvning, på det decentrale fremstillingssted.
7. Registreringen af et decentralt fremstillingssted omfatter, hvor det er relevant, registrering af fremstillingsstedet som et fremstillingssted for det virksomme stof, der vedrører det lægemiddel, det omfatter.
8. Når fremstillingsaktiviteter på et decentralt fremstillingssted omfatter trin, der vedrører fremstillingen af det virksomme stof i det lægemiddel, der er genstand for decentraliseret fremstilling, medtages disse trin i de oplysninger, der indgives i henhold til stk. 3, litra b), c), e) og f).

9. Medlemsstatens kompetente myndighed, der fører tilsyn med det decentrale fremstillingssted i henhold til denne artikels stk. 6, kan foretage inspektion som omhandlet i artikel 191, stk. 1, andet afsnit, litra a). I sådanne tilfælde samarbejder den pågældende kompetente myndighed med den kompetente myndighed i den medlemsstat, der fører tilsynet med det centrale fremstillingssted. Hvis resultatet af inspektionen viser, at ansøgeren ikke overholder de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis, registrerer medlemsstatens kompetente myndighed, der fører tilsyn med det decentrale fremstillingssted, ikke den pågældende enhed i den artikel 191, stk. 15, omhandlede EU-database, eller hvis den pågældende enhed allerede er registreret i den i artikel 191, stk. 15, omhandlede EU-database, fjerner den enheden fra denne database.
10. Medlemsstatens kompetente myndighed, der fører tilsyn med det decentrale fremstillingssted i henhold til stk. 6, samarbejder med de relevante myndigheder, der er ansvarlige for tilsynet med fremstillingsaktiviteterne, herunder afprøvning, i henhold til andre EU-retsakter, for så vidt angår lægemidler fremstillet på et decentralt fremstillingssted, for hvilke afprøvningen eller fremstillingen omfatter anvendelse af råvarer, lægemidler, der er omfattet af anden relevant EU-ret, eller lægemidler, der er beregnet til at blive kombineret med medicinsk udstyr eller medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik.

I situationer, hvor der anvendes bestemte fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, for lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af SoHO'er, for hvilke der udføres bestemte fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, på et decentralt fremstillingssted, der også er godkendt i henhold til forordning (EU) 2024/1938, omfatter det i første afsnit omhandlede samarbejde udveksling af oplysninger om ethvert tiltag, som de berørte kompetente myndigheder gennemfører med hensyn til det decentrale fremstillingssted i forbindelse med udøvelsen af deres respektive beføjelser.

Medlemsstaternes respektive kompetente myndigheder, der fører tilsyn med de centrale og decentrale fremstillingssteder, samarbejder og udveksler oplysninger om tilladelsen for det centrale fremstillingssted, registreringen af de decentrale fremstillingssteder og tilsynet med de pågældende fremstillingssteder.

11. Hvis det er relevant, samarbejder medlemsstaternes kompetente myndigheder, der fører tilsyn med de centrale og decentrale fremstillingssteder, og agenturet eller den kompetente myndighed i den medlemsstat, der fører tilsyn med markedsføringstilladelsen, og udveksler oplysninger. Hvis de opdager mangler på det centrale eller decentrale fremstillingssted, der kan indvirke på det pågældende lægemiddels kvalitet eller sikkerhed, underretter de uden unødigt ophold de relevante kompetente myndigheder i medlemsstaterne eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, herom.
12. Hvis der opstår en situation, der har indvirkning på kvaliteten eller sikkerheden af de lægemidler, der fremstilles eller afprøves på det decentrale fremstillingssted, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen og den sagkyndige person på det centrale fremstillingssted uden unødigt ophold henholdsvis medlemsstatens kompetente myndigheder, der fører tilsyn med det centrale og decentrale fremstillingssted, og medlemsstatens kompetente myndighed, der fører tilsyn med markedsføringstilladelsen, eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, som gennemfører passende tiltag.
13. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er beliggende, kan suspendere eller tilbagekalde registreringen af det decentrale fremstillingssted helt eller delvis, alt efter hvad der er relevant, hvis betingelserne i denne artikels stk. 2-7 ikke længere er opfyldt. I så fald underretter denne kompetente myndighed uden unødigt ophold alle de kompetente myndigheder, der er omhandlet i stk. 11, og indfører oplysningerne om suspensionen eller tilbagekaldelsen i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15.

Artikel 153

Betingelser vedrørende sikkerhedselementer

1. De sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p), må ikke fjernes eller tildækkes helt eller delvist, medmindre følgende betingelser er opfyldt:
 - a) indehaveren af fremstillingstilladelsen har først kontrolleret lægemidlets ægthed, og at emballagen er ubrudt
 - b) indehaveren af fremstillingstilladelsen overholder bilag IV ved uden at åbne den indre emballage at udskifte disse sikkerhedselementer med tilsvarende sikkerhedselementer
 - c) udskiftningen af sikkerhedselementerne foregår i overensstemmelse med de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis for lægemidler, og
 - d) udskiftningen af sikkerhedselementerne foregår under tilsyn af medlemsstatens kompetente myndighed.

Med henblik på litra b) betragtes sikkerhedselementer som svarende til de oprindelige, hvis de:

- a) overholder kravene i de delegerede retsakter, der er vedtaget i henhold til artikel 70, stk. 2, og

- b) er lige så effektive for så vidt angår identifikation af lægemidlet, kontrol af dets ægthed og tilvejebringelse af dokumentation for, at lægemidlets emballage er ubrudt.
- 2. Indehavere af fremstillingstilladelser, herunder sådanne, der udøver de i stk. 1 omhandlede aktiviteter, betragtes som fabrikanter og hæfter derfor for skader i de tilfælde og på de betingelser, der er fastsat i direktiv (EU) 2024/2853.

Artikel 154

Potentielt forfalskede lægemidler

- 1. Uanset artikel 1, stk. 2, og uden at det berører kapitel XII, afdeling 1, træffer medlemsstaterne de nødvendige foranstaltninger til at forhindre, at lægemidler, der føres ind i Unionen, men ikke påtænkes at blive markedsført i Unionen, kommer i omsætning på EU-markedet, hvis der er begrundet mistanke om, at de pågældende lægemidler er forfalskede.
- 2. Medlemsstaterne formidler offentlig information om de tiltag, de har gennemført for at forhindre og bekæmpe forfalskning af lægemidler, herunder håndhævelsesforanstaltninger. Med henblik herpå involverer de patient- og forbrugerorganisationer og, hvor det er nødvendigt, medlemsstaternes retshåndhævende myndigheder.

3. Med henblik på at fastsætte, hvad der er de nødvendige foranstaltninger, der er omhandlet i denne artikels stk. 1, tillægges Kommissionen beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere nærværende artikels stk. 1 ved at præcisere de kriterier, der skal tages hensyn til, og den kontrol, der skal foretages ved vurderingen af den potentielt forfalskede karakter af lægemidler, der føres ind i Unionen, men ikke påtænkes at blive markedsført.

Artikel 155

Tilgængelighed af den sagkyndige person

1. Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger til at sikre, at indehaveren af fremstillingstilladelsen til stadighed råder over mindst én sagkyndig person i overensstemmelse med de i artikel 156 fastsatte betingelser, som er bosiddende og udfører sit arbejde i Unionen, og som navnlig er ansvarlig for udførelsen af de i artikel 157 beskrevne opgaver.
2. En indehaver af en fremstillingstilladelse, som er en fysisk person og personligt opfylder de i bilag III fastlagte krav til kvalifikationer, kan påtage sig det ansvar, der er omhandlet i stk. 1.
3. Hvis fremstillingstilladelsen udstedes til et centralt fremstillingssted, der er angivet i ansøgningen i henhold til artikel 148, er den sagkyndige person, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 1, også ansvarlig for udførelsen af de opgaver, der er angivet i artikel 157, stk. 4, for så vidt angår de decentrale fremstillingssteder. Med henblik herpå skal de ressourcer, der er til rådighed for de tjenester, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 1, på et centralt fremstillingssted, stå i et rimeligt forhold til antallet af decentrale fremstillingssteder og de aktiviteter, der udføres på disse fremstillingssteder.

Artikel 156

Den sagkyndige persons kvalifikationer

1. Medlemsstaterne sikrer, at den sagkyndige person, der er omhandlet i artikel 155, opfylder de i bilag III fastlagte krav til kvalifikationer.
2. Indehaveren af fremstillingstilladelsen og den sagkyndige person sikrer, at den praktiske erfaring, der opnås af den sagkyndige person, passer til de typer produkter, der skal certificeres.
3. Medlemsstatens kompetente myndighed kan fastlægge passende administrative procedurer til at kontrollere, at den sagkyndige person, der omhandlet i artikel 155, opfylder de i bilag III fastlagte krav.

Artikel 157

Den sagkyndige persons ansvarsområder

1. Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger til at sikre, at den i artikel 155 omhandlede sagkyndige person, uden at det berører den pågældendes forhold til indehaveren af fremstillingstilladelsen, inden for rammerne af de procedurer, der er omhandlet i artikel 158, er ansvarlig for at sikre:
 - a) for så vidt angår lægemidler, der er fremstillet i den berørte medlemsstat, at enhver produktionsbatch af lægemidler er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med de gældende retsregler i denne medlemsstat og i overensstemmelse med kravene i markedsføringstilladelsen

- b) for så vidt angår lægemidler, der er importeret fra tredjelande, uanset om de er fremstillet i Unionen, at enhver produktionsbatch af lægemidler i en medlemsstat har været underkastet en fuldstændig kvalitativ analyse, en kvantitativ analyse af i det mindste alle virksomme stoffer og enhver anden prøve eller kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af lægemidlerne i overensstemmelse med kravene i markedsføringstilladelsen.

For så vidt angår lægemidler, der påtænkes at blive markedsført i Unionen, sikrer den i artikel 155 omhandlede sagkyndige person at de sikkerhedselementer, der er omhandlet i bilag IV, litra p), er anbragt på emballagen.

Batcher af lægemidler, der er blevet underkastet kontrol omhandlet i første afsnits litra b), i en medlemsstat, fritages fra ovennævnte kontrol, når de markedsføres i en anden medlemsstat ledsaget af kontrolbeviser underskrevet af den sagkyndige person.

2. For så vidt angår lægemidler, der er importeres fra et tredjeland, hvor Unionen har truffet passende ordninger med eksportlandet for at sikre, at fremstilleren anvender standarder for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Unionen fastsatte standarder, og for at sikre, at den i stk. 1, første afsnit, litra b), omhandlede kontrol er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person fritages for ansvaret for at gennemføre denne kontrol.

3. I alle tilfælde, og navnlig når lægemidlerne frigives til salg, attesterer den sagkyndige person i et dertil bestemt register eller tilsvarende format, at hver produktionsbatch opfylder bestemmelserne i denne artikel; dette register eller tilsvarende format ajourføres, så længe arbejdsprocesser pågår, og stilles til rådighed for medlemsstatens kompetente myndighed i en periode, der er angivet i den berørte medlemsstats nationale ret og i hvert fald mindst fem år.
4. Med henblik på artikel 155, stk. 3, skal den sagkyndige person desuden:
 - a) føre tilsyn med de fremstillingsaktiviteter, herunder afprøvning, der udføres på de decentrale fremstillingssteder, for at sikre, at de overholder de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis og er i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen
 - b) regelmæssigt foretage audit, herunder periodiske besøg på stedet, på de decentrale fremstillingssteder og fremlægge en skriftlig bekræftelse af, at indehaveren af fremstillingstilladelsen for det centrale fremstillingssted har kontrolleret, at det decentrale fremstillingssted overholder de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis
 - c) årligt meddele den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det decentrale fremstillingssted er beliggende, en oversigt over de ændringer, der har fundet sted for så vidt angår oplysningerne i den registreringsformular, der er indgivet i henhold til artikel 152, stk. 3.

Enhver ændring, der kan indvirke på kvaliteten eller sikkerheden af de lægemidler, der fremstilles eller afprøves på det decentrale fremstillingssted, skal meddeles omgående.

Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage en delegeret retsakt i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere første afsnit, litra c), med nærmere regler for meddelelsen fra den sagkyndige person.

Artikel 158

Faglig adfærdskodeks

1. Medlemsstaterne sikrer, at opgaverne for de i artikel 155 omhandlede sagkyndige personer, opfyldes, enten ved hjælp af egnede administrative foranstaltninger eller ved, at sådanne personer underlægges en faglig adfærdskodeks.
2. Medlemsstaterne kan bestemme, at en sagkyndig person omhandlet i artikel 155 midlertidigt suspenderes, hvis der indledes en administrativ eller disciplinær procedure mod den sagkyndige person for pligtforsømmelse i forhold til den pågældendes opgaver fastsat i artikel 157. Suspensionen af en sagkyndig person gælder for alle berørte fremstillingstilladelser.
3. I tilfælde af decentraliseret fremstilling samarbejder medlemsstaternes kompetente myndigheder, der fører tilsyn med det centrale fremstillingssted og de decentrale fremstillingssteder, hvis de er forskellige, om at gennemføre de foranstaltninger, der er omhandlet i stk. 1 og 2.

Artikel 159

Certifikater til lægemidler, der er bestemt til eksport

1. Efter anmodning fra fremstilleren, eksportøren eller de kompetente myndigheder i et importerende tredjeland udsteder medlemsstatens kompetente myndighed et certifikat til brug ved eksport for at attestere, at en fremstiller af lægemidler er i besiddelse af en fremstillingstilladelse, eller henviser til fremstillingstilladelsen og certifikatet om overholdelse af god fremstillingspraksis, der er tilgængeligt i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15.
2. Med henblik på stk. 1 afgiver fremstilleren, hvis vedkommende ikke er i besiddelse af en markedsføringstilladelse, over for medlemsstatens kompetente myndighed, som er ansvarlig for at udstede det certifikat, der er omhandlet i stk. 1, en erklæring med forklaring på, hvorfor der ikke foreligger en markedsføringstilladelse.
3. Efter anmodning fra en indehaver af en markedsføringstilladelse eller en ansøger om markedsføringstilladelse udsteder medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, et certifikat for et lægemiddel under overholdelse af med Verdenssundhedsorganisationen gældende administrative ordninger.
4. Med henblik på denne artikels stk. 3 fremlægger medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, for lægemidler, der er bestemt til eksport og allerede er tilladt på dens område, produktresuméet som godkendt af den eller det i overensstemmelse med artikel 46 eller henviser, alt efter hvad der er relevant, til det produktresumé, den eller det har gjort offentligt tilgængeligt.

AFDELING 2

FREMSTILLING, IMPORT OG DISTRIBUTION AF VIRKSOMME STOFFER

Artikel 160

Registrering af importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer

1. Importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer, som er etableret i Unionen, registrerer deres aktivitet hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de er etableret.
2. De i stk. 1 omhandlede importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer ansøger om registrering ved elektronisk at indgive en registreringsformular til medlemsstatens kompetente myndighed senest 60 dage inden den planlagte påbegyndelse af deres aktivitet. Medlemsstaterne kan indtil den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] tillade, at registreringsformularer indgives i papirform.
3. Registreringsformularen skal som minimum indeholde følgende oplysninger:
 - a) navn eller firmanavn og fast adresse
 - b) angivelse af de virksomme stoffer, der skal importeres, fremstilles eller distribueres
 - c) oplysninger om lokaler og teknisk udstyr, der skal benyttes til deres aktivitet.

4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan på grundlag af en risikovurdering beslutte at foretage inspektion. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed inden for en frist på 60 dage efter modtagelsen af registreringsformularen underretter ansøgeren om registrering om, at der vil blive foretaget inspektion, påbegyndes aktiviteten ikke, før medlemsstatens kompetente myndighed har underrettet ansøgeren om registrering om, at vedkommende kan påbegynde sin aktivitet. Hvis medlemsstatens kompetente myndighed ikke inden for en frist på 60 dage efter modtagelsen af registreringsformularen har underrettet ansøgeren om registrering om, at der vil blive foretaget inspektion, kan ansøgeren påbegynde sin aktivitet.
5. Hvis resultatet af den inspektion, der foretages i overensstemmelse med denne artikels stk. 4, viser, at ansøgeren ikke overholder de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis for virksomme stoffer, registrerer den kompetente myndighed ikke den pågældende enhed i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15.
6. De i stk. 1 omhandlede importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer sender hvert år elektronisk medlemsstatens kompetente myndighed en oversigt over ændringer, som har fundet sted for så vidt angår de oplysninger, der er givet i registreringsformularen omhandlet i stk. 3. Enhver ændring, der kan indvirke på kvaliteten eller sikkerheden af de virksomme stoffer, der fremstilles, importeres eller distribueres, skal meddeles omgående.
7. Medlemsstatens kompetente myndighed indfører de oplysninger, der er givet i o henhold til denne artikels stk. 3, i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15.

8. Medlemsstatens kompetente myndighed kan suspendere eller tilbagekalde registreringen af enheden helt eller delvist, alt efter hvad der er relevant, hvis betingelserne i denne artikels stk. 3 og artikel 161 ikke længere er opfyldt. I så fald underretter medlemsstatens kompetente myndighed uden unødigt ophold de kompetente myndigheder i andre medlemsstater og agenturet og indfører oplysningerne om suspensionen eller tilbagekaldelsen i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15.

Artikel 161

Betingelser for import af virksomme stoffer

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at fremstilling, import og distribution på deres område af virksomme stoffer, herunder virksomme stoffer bestemt til eksport, overholder de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for virksomme stoffer.
2. Virksomme stoffer må kun importeres, hvis følgende betingelser er opfyldt:
 - a) de virksomme stoffer er fremstillet i overensstemmelse med principper for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de principper, der er omhandlet i artikel 163, og
 - b) de virksomme stoffer ledsages af en skriftlig bekræftelse udstedt af det eksporterende tredjelandets kompetente myndighed på:
 - i) at de principper for god fremstillingspraksis, der finder anvendelse på det fremstillingssted, hvor det eksporterede virksomme stof er fremstillet, mindst svarer til de principper, der er omhandlet i artikel 163

- ii) at det pågældende fremstillingssted er underkastet regelmæssig, streng og gennemsigtig kontrol og effektiv håndhævelse af god fremstillingspraksis, herunder gentagne og uanmeldte inspektioner, med henblik på at sikre et niveau for beskyttelse af folkesundheden, som mindst svarer til det, der gælder i Unionen, og
- iii) at det eksporterende tredjeland i tilfælde af konstateringer vedrørende manglende overholdelse uden unødigt ophold fremsender oplysninger om sådanne konstateringer til Unionen.

3. Betingelserne i denne artikels stk. 2, litra b), finder ikke anvendelse, hvis eksportlandet er opført på den liste, der er omhandlet i artikel 162, stk. 2.

4. Betingelserne i denne artikels stk. 2, litra b), kan fraviges af enhver kompetent myndighed i en medlemsstat for en periode, der ikke overstiger gyldigheden af certifikatet om overholdelse af god fremstillingspraksis, som er udstedt i overensstemmelse med artikel 191, stk. 13, hvis et fremstillingssted, hvor der fremstilles et virksomt stof til eksport, er blevet inspiceret af en medlemsstats kompetente myndighed eller agenturet og er fundet at overholde de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis.

Artikel 162

Virksomme stoffer, der importeres fra tredjelande

1. Efter anmodning fra et tredjeland vurderer Kommissionen, hvorvidt tredjelandets gældende lovgivningsmæssige ramme vedrørende virksomme stoffer, der eksporteres til Unionen, og de respektive kontrol- og håndhævelsesaktiviteter sikrer et beskyttelsesniveau af folkesundheden, der svarer til Unionens.

Vurderingen skal bestå i en gennemgang af den ved brug af elektroniske midler fremlagte relevante dokumentation og skal, medmindre der eksisterer ordninger som omhandlet i artikel 157, stk. 2, der dækker dette aktivitetsområde, omfatte en gennemgang på stedet af tredjelandets regelsæt og om nødvendigt en observeret inspektion af en eller flere af tredjelandets fremstillingssteder, hvor der fremstilles virksomme stoffer.

2. Kommissionen kan på grundlag af den vurdering, der er omhandlet i denne artikels stk. 1, vedtage gennemførelsesretsakter med henblik på at opføre tredjelandet på en liste og anvende kravene i nærværende stykkes andet afsnit. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

Ved vurderingen af tredjelandets lovgivningsmæssige ramme i henhold til stk. 1 tager Kommissionen hensyn til følgende:

- a) tredjelandets regler vedrørende god fremstillingspraksis
- b) hvor hyppigt der foretages inspektioner til kontrol af overholdelse af god fremstillingspraksis

- c) hvor effektiv håndhævelsen af god fremstillingspraksis er
 - d) hvor hyppigt og hvor hurtigt tredjelandet forelægger oplysninger om fremstillere af virksomme stoffer, der ikke overholder kravene.
3. Kommissionen kontrollerer regelmæssigt, om betingelserne i stk. 1 er opfyldt. Første kontrol finder sted, senest tre år efter at det pågældende tredjeland er blevet opført på den i stk. 2 omhandlede liste.
4. Kommissionen foretager vurderingen i henhold til stk. 1 og kontrollen i henhold til stk. 3 i samarbejde med agenturet og medlemsstaternes kompetente myndigheder.

AFDELING 3

PRINCIPPER FOR GOD FREMSTILLINGSPRAKSIS OG GOD DISTRIBUTIONSPRAKSIS

Artikel 163

Regler for lægemidler og virksomme stoffer

Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere dette direktiv ved at præcisere:

- a) principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for lægemidler, hvor det er relevant suppleret med særlige foranstaltninger vedrørende navnlig lægemiddelformer, lægemidler eller fremstillingsaktiviteter, i overensstemmelse med principper for god fremstilling

- b) principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis for virksomme stoffer.

De principper, der skal præciseres i medfør af første afsnit, litra a), skal omfatte specifikke bestemmelser om formidling.

De principper, der skal præciseres i medfør af stk. 1, skal, hvor det er relevant, være i overensstemmelse med øvrige principper for god praksis fastsat i henhold til andre EU-retlige rammer.

Agenturet udarbejder, navnlig gennem sin inspektionsarbejdsgruppe, der er omhandlet i artikel 148, litra k), i forordning (EU) 2026/...⁺, efter aftale med Kommissionen retningslinjer god fremstillings- og distributionspraksis, herunder specifikke retningslinjer for ATMP'er.

Artikel 164

Regler vedrørende hjælpestoffer

Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere dette direktiv for så vidt angår den formaliserede risikovurdering til fastlæggelse af, hvad der er passende god fremstillingspraksis for hjælpestoffer omhandlet i artikel 151, stk. 2. En sådan risikovurdering sker under hensyntagen til kravene ifølge andre passende kvalitetssystemer samt hjælpestoffernes oprindelse og deres tilsigtede anvendelse samt tidligere tilfælde af kvalitetsdefekter.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel XII

Engrosforhandling og fjernsalg

AFDELING 1

ENGROSFORHANDLING OG FORMIDLING AF LÆGEMIDLER

Artikel 165

Tilladelse til engrosforhandling af lægemidler

1. Uden at det berører artikel 6, gennemfører medlemsstaterne alle passende tiltag for at sikre, at der på deres område kun forhandles lægemidler, for hvilke der er udstedt markedsføringstilladelse i overensstemmelse med EU-retten.
2. I tilfælde af engrosforhandling, herunder opbevaring, skal de pågældende lægemidler være omfattet af enten en centraliseret markedsføringstilladelse eller en national markedsføringstilladelse.
3. Engrosforhandlere, som har til hensigt at erhverve et lægemiddel fra en anden medlemsstat ("kildemedlemsstaten"), underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen og den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvortil lægemidlet skal distribueres ("bestemmelsesmedlemsstaten"), om deres hensigt om at distribuere det pågældende lægemiddel i bestemmelsesmedlemsstaten.

4. Medlemsstaterne sikrer, at engrosforhandleren dokumenterer, at lægemidlet, der er erhvervet fra en kildemedlemsstat og distribueret i bestemmelsesmedlemsstaten, allerede er omfattet af en markedsføringstilladelse i bestemmelsesmedlemsstaten, herunder at lægemidlerne har samme oprindelse. En medlemsstat kan fastsætte yderligere krav, hvis opfyldelse den finder nødvendig for at dokumentere, at det lægemiddel, der er godkendt i kildemedlemsstaten, og det lægemiddel, der er godkendt i bestemmelsesmedlemsstaten, med rimelighed kan anses for at være det samme lægemiddel.

Bestemmelsesmedlemsstaten afviser at tillade en engrosforhandlers parallelhandel med et lægemiddel fra kildemedlemsstaten, hvis bestemmelsesmedlemsstaten finder, at tilladelse til sådan parallelhandel vil omgå proceduren for gensidig anerkendelse som fastsat i artikel 39.

5. For så vidt angår lægemidler, der er omfattet af en national markedsføringstilladelse, foretages den i denne artikels stk. 3 omhandlede underretning af bestemmelsesmedlemsstatens kompetente myndighed, uden at det berører yderligere procedurer, der måtte være fastsat i den pågældende medlemsstats nationale lovgivning, og uden at det berører gebyrer til den pågældende kompetente myndighed for behandling af underretningen. En medlemsstat kan kræve, at det berørte lægemiddel mærkes i overensstemmelse med artikel 77. Medlemsstaten kan også kræve, at den elektroniske produktinformation stilles til rådighed i overensstemmelse med artikel 66, stk. 3.

6. For så vidt angår lægemidler, der er omfattet af en centraliseret markedsføringstilladelse, foretager engrosforhandleren den samme underretning omhandlet i stk. 3 til agenturet, som har ansvaret for at kontrollere, at de betingelser, der er fastsat i EU-retten om lægemidler og i markedsføringstilladelserne, er overholdt. For denne kontrol betales der et gebyr til agenturet.

Artikel 166

Tilladelse til engrosforhandling af lægemidler

1. Hver medlemsstat træffer alle passende foranstaltninger til at sikre, at engrosforhandling af lægemidler på dens område er betinget af, at der er meddelt tilladelse ("engrosforhandlingstilladelse"). Engrosforhandlingstilladelsen skal indeholde oplysninger om de lokaler, lægemiddelkategorier og engrosforhandlingsaktiviteter, som tilladelsen gælder for.
2. Når personer, som har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, også kan udøve engrosforhandling af lægemidler i henhold til national ret, er de omfattet af kravet om den tilladelse, der fremgår af stk. 1.
3. En fremstillingstilladelse, der udstedes i henhold til artikel 148, skal indeholde en tilladelse til engrosforhandling af de lægemidler, som fremstillingstilladelsen omfatter. En engrosforhandlingstilladelse medfører ikke fritagelse for forpligtelserne i artikel 146 til at have tilladelse til fremstilling eller til at opfylde enhver betingelse fastsat heri, heller ikke når fremstillings- eller importaktiviteterne sker som bierhverv i forhold til engrosforhandlingen.

4. Medlemsstatens kompetente myndighed indfører oplysningerne vedrørende engrosforhandlingstilladelserne i den EU-database, der er omhandlet i artikel 191, stk. 15.
5. Når en medlemsstats kompetente myndighed udsteder en engrosforhandlingstilladelse, sikrer den, at der med passende hyppighed foretages kontrol i forbindelse med personer, der har tilladelse til at udøve engrosforhandling af lægemidler, og inspektion af deres lokaler.

Den kan suspendere eller tilbagekalde engrosforhandlingstilladelsen, hvis betingelserne i artikel 165 og 167 ikke længere er opfyldt, eller hvis forpligtelserne i artikel 169 ikke længere er opfyldt. I så fald underretter medlemsstaten uden unødigt ophold de øvrige medlemsstater og Kommissionen herom.

6. Finder medlemsstatens kompetente myndighed, at betingelserne for udstedelse af en engrosforhandlingstilladelse i artikel 165 og 167 ikke er overholdt og forpligtelserne i artikel 169 ikke er opfyldt for en engrosforhandlingstilladelse, der er udstedt af en anden medlemsstats kompetente myndighed, underretter den uden unødigt ophold Kommissionen og den anden medlemsstats kompetente myndighed herom. Den anden medlemsstats kompetente myndighed træffer de foranstaltninger, den finder nødvendige, og underretter Kommissionen og den første medlemsstats kompetente myndighed om disse foranstaltninger og begrundelsen herfor.

Artikel 167

Ansøgning om engrosforhandlingstilladelse

1. For at opnå en engrosforhandlingstilladelse indgiver ansøgerne elektronisk en ansøgning til den berørte medlemsstats kompetente myndighed. Medlemsstaterne kan indtil den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] tillade, at ansøgninger indgives i papirform.
2. Den i stk. 1 omhandlede ansøgning skal indeholde følgende oplysninger:
 - a) bekræftelse af og dokumentation for, at ansøgeren har en fast adresse i medlemsstaten og råder over velegnede og tilstrækkelige lokaler og installationer og velegnet og tilstrækkeligt udstyr, således at lægemidlerne kan opbevares og udleveres korrekt
 - b) bekræftelse af og dokumentation for, at ansøgeren råder over tilstrækkeligt uddannet personale, især en ansvarlig person, der opfylder kvalifikationerne og betingelserne i medlemsstatens nationale lovgivning
 - c) tilsagn om at ville opfylde de forpligtelser, der påhviler den pågældende i henhold til artikel 169.

Artikel 168

Udstedelse af engrosforhandlingstilladelser

1. De officielle repræsentanter for medlemsstatens kompetente myndighed foretager inspektion for at bekræfte, at de oplysninger, der er indeholdt i ansøgningen indgivet i overensstemmelse med artikel 167, er korrekte.

Hvis korrektheden af oplysningerne bekræftes i overensstemmelse med første afsnit, eller under alle omstændigheder senest 90 dage efter modtagelsen af den ansøgning, der er indgivet i henhold til artikel 167, udsteder medlemsstatens kompetente myndighed engrosforhandlingstilladelsen eller afslår at udstede en sådan.

Uanset andet afsnit kan inspektionen i begrundede tilfælde foretages, efter at engrosforhandlingstilladelsen er udstedt.

2. Medlemsstatens kompetente myndighed kan kræve, at ansøgeren elektronisk indgiver alle yderligere oplysninger om det fremlagte, der er nødvendige for at kunne udstede engrosforhandlingstilladelsen. I så fald suspenderes den i stk. 1 fastsatte frist, indtil de nødvendige yderligere oplysninger foreligger.
3. Medlemsstaterne kan indtil den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] tillade, at de i stk. 2 omhandlede oplysninger indgives i papirform.
4. Medlemsstatens kompetente myndighed kan udstede en betinget engrosforhandlingstilladelse.

5. Engrosforhandlingstilladelsen omfatter kun de engrosforhandlingsaktiviteter, lægemiddelkategorier og lokaler, der er angivet i tilladelsen.

Artikel 169

Forpligtelser for indehaveren af engrosforhandlingstilladelsen

1. Medlemsstaterne sikrer, at indehavere af en engrosforhandlingstilladelse er forpligtet til:
 - a) at råde over personale, der opfylder de gældende lovmæssige krav med hensyn til engrosforhandling i den pågældende medlemsstat
 - b) til enhver tid at give medlemsstatens kompetente myndighed adgang til deres lokaler, installationer og udstyr omhandlet i artikel 167, stk. 2, litra a)
 - c) kun, herunder hvis der udelukkende er tale om finansielle transaktioner, at indkøbe deres forsyninger af lægemidler af personer, der selv er i besiddelse af en engrosforhandlingstilladelse i Unionen eller en fremstillingstilladelse omhandlet i artikel 166, stk. 3
 - d) kun, også hvis der udelukkende er tale om finansielle transaktioner, at levere lægemidler til personer, der selv er indehavere af en engrosforhandlingstilladelse, eller som har tilladelse eller bemyndigelse til at levere lægemidler til offentligheden

- e) at kontrollere, at de modtagne lægemidler ikke er forfalskede, ved at kontrollere sikkerhedselementerne på den ydre emballage i overensstemmelse med kravene i de delegerede retsakter, der er vedtaget i artikel 70, stk. 2, andet afsnit
- f) at have udarbejdet en beredskabsplan, som sikrer effektiv gennemførelse af en tilbagekaldelse fra markedet efter ordre fra medlemsstaternes kompetente myndigheder eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, eller i samarbejde med fremstilleren af det pågældende lægemiddel eller indehaveren af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel
- g) for alle modtagne, afsendte eller formidlede lægemidler at føre fortegnelser, der som minimum indeholder følgende oplysninger:
 - i) datoen for modtagelse, afsendelse eller formidling af lægemidlet
 - ii) lægemidlets navn
 - iii) den modtagne, afsendte eller formidlede mængde af lægemidlet
 - iv) navn og adresse på leverandøren eller modtageren af lægemidlet, alt efter hvad der er relevant
 - v) lægemidlets batchnummer, i det mindste for lægemidler, der er forsynet med de sikkerhedselementer, der er omhandlet i artikel 70
- h) at stille de fortegnelser, der er omhandlet i litra g), til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder med henblik på tilsyn i en periode på fem år

- i) at overholde de i artikel 163 omhandlede principper for god distributionspraksis for lægemidler
- j) at råde over et kvalitetssystem med en beskrivelse af ansvarsområder, arbejdsgange og risikostyringsforanstaltninger i tilknytning til deres aktiviteter
- k) omgående at underrette medlemsstatens kompetente myndighed og, hvis det er relevant, indehaveren af markedsføringstilladelsen, om lægemidler, de modtager eller får tilbudt, og som de identificerer som forfalskede eller mistænker for at være forfalskede
- l) løbende at garantere, inden for rammerne af deres ansvar, tilstrækkelige og vedvarende forsyninger af et passende udvalg af lægemidler til imødekommelse af behovene i et bestemt geografisk område og leverer de produkter, der anmodes om, i hele det pågældende område inden for en rimelig tidsfrist i overensstemmelse med kravene i den nationale lovgivning
- m) at samarbejde med indehavere af en markedsføringstilladelse, medlemsstaternes kompetente myndigheder og agenturet om forsyningssikkerhedsforanstaltningerne omhandlet i kapitel X i forordning (EU) 2026/...⁺
- n) at samarbejde med indehavere af en markedsføringstilladelse og medlemsstaternes kompetente myndigheder om overvågning og håndtering af mangler og kritiske mangler omhandlet i kapitel X i forordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Såfremt lægemidlet er erhvervet hos en anden engrosforhandler, skal de indehavere af en engrosforhandlingstilladelse, der erhverver lægemidlet, kontrollere, at den leverende engrosforhandler overholder principperne for god distributionspraksis. Dette omfatter kontrol af, om den leverende engrosforhandler er indehaver af en engrosforhandlingstilladelse eller en fremstillingstilladelse omhandlet i artikel 166, stk. 3.
3. Hvis lægemidlet er modtaget fra en fremstiller eller en importør, kontrollerer indehaverne af engrosforhandlingstilladelser, at fremstilleren eller importøren er indehaver af en fremstillingstilladelse.
4. Hvis lægemidlet er modtaget gennem formidling af lægemidler, kontrollerer indehaverne af engrosforhandlingstilladelser, at den person, der formidler lægemidlerne, opfylder kravene i artikel 174.
5. For så vidt angår et lægemiddel, for hvilket den regulatoriske markedsbeskyttelse, der er omhandlet i dette direktivs artikel 83, stk. 2, eller forlængelsen af eneretten til markedsføring, der er omhandlet i artikel 74, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺, ikke finder anvendelse i en medlemsstat i henhold til dette direktivs artikel 59, stk. 5, må indehaveren af engrosforhandlingstilladelsen eller enhver person eller enhed, der udøver fjernsalg af lægemidler, ikke gøre det generiske, biosimilære, hybride eller biohybride lægemiddel tilgængeligt på markedet i en anden medlemsstat, hvor den regulatoriske markedsbeskyttelse, der er omhandlet i dette direktivs artikel 83, stk. 2, og, hvis det er relevant, den forlængelse af eneretten til markedsføring, der er omhandlet i artikel 74, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺, finder anvendelse, i den regulatoriske markedsbeskyttelsesperiode eller den regulatoriske periode med eneret til markedsføring.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Hvis et sådant generisk, biosimilært, hybridt eller biohybridt lægemiddel er bestemt til eksport til en anden medlemsstat, hvor de regulatoriske markedsbeskyttelsesperioder og regulatoriske perioder med eneret til markedsføring ikke finder anvendelse i henhold til dette direktivs artikel 59, stk. 5, opbevarer indehaveren af engrosforhandlingstilladelsen specifikke fortegnelser, der er tilgængelige for medlemsstaternes kompetente myndigheder i en periode på tre år.

Artikel 170

Forpligtelse til levering af lægemidler

1. For så vidt angår leverancer af lægemidler til apotekere og andre personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden må medlemsstaterne ikke pålægge indehaveren af en engrosforhandlingstilladelse udstedt af en anden medlemsstat forpligtelser, navnlig forpligtelser til offentlig tjeneste, der er strengere end dem, de pålægger personer, som de selv har givet tilladelse til at drive en tilsvarende form for virksomhed.
2. Engrosforhandlere af et lægemiddel, der markedsføres i en medlemsstat, sikrer inden for rammerne af deres ansvar passende og fortsat levering af det pågældende lægemiddel til apotekere og andre personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, således at behovet hos patienterne i den pågældende medlemsstat er opfyldt.
3. De nærmere ordninger til gennemførelse af denne artikel skal endvidere begrundes i beskyttelsen af folkesundheden og stå i rimeligt forhold til målet med en sådan beskyttelse under overholdelse af TEUF, navnlig hvad angår fri bevægelighed for varer og konkurrence.

Artikel 171

Dokumentation, som skal ledsage leverede lægemidler

1. For alle leverancer af lægemidler til en person, der i den berørte medlemsstat har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden, vedlægger indehaveren af en engrosforhandlingstilladelse dokumentation, der kan indgives i elektronisk format, hvilket gør det muligt at fastslå følgende:
 - a) leveringsdatoen
 - b) lægemidlets navn og lægemiddelform
 - c) den leverede mængde af lægemidlet
 - d) navn og adresse på leverandøren og modtageren af lægemidlet
 - e) lægemidlets batchnummer, i det mindste for lægemidler, der er forsynet med de sikkerhedselementer, der er omhandlet i artikel 70.
2. Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger til at sikre, at personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne er i stand til at fremlægge oplysninger, der gør det muligt at følge den kæde af distributionsled, som hvert lægemiddel har været igennem.

Artikel 172

Nationale krav til engrosforhandling

Dette kapitel er ikke til hinder for, at en medlemsstat kan anvende strengere bestemmelser for engrosforhandling af:

- a) narkotiske eller psykotrope stoffer
- b) lægemidler fremstillet på basis af blod
- c) immunologiske lægemidler, og
- d) radioaktive lægemidler.

Artikel 173

Engrosforhandling til tredjelande

Artikel 165 og artikel 169, stk. 1, litra d), finder ikke anvendelse på engrosforhandling af lægemidler til tredjelande.

Leverer engrosforhandlere lægemidler til personer i tredjelande, sikrer de, at disse leverancer kun sker til personer, der har tilladelse eller ret til at modtage lægemidler til engrosforhandling eller udlevering til offentligheden i overensstemmelse med de gældende retsforskrifter og administrative bestemmelser i det pågældende tredjeland.

Artikel 171 finder anvendelse på levering af lægemidler til personer i tredjelande, som har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden.

Artikel 174
Formidling af lægemidler

1. Personer, der formidler lægemidler, sikrer, at de formidlede lægemidler er omfattet af en gyldig markedsføringstilladelse, der er udstedt i overensstemmelse med EU-retten.

Personer, der formidler lægemidler, skal have en fast adresse og kontaktoplysninger i Unionen for at sikre en nøjagtig identifikation, lokalisering og kommunikation samt for at muliggøre medlemsstaternes kompetente myndigheds tilsyn med deres virksomhed.

Kravene i artikel 169, stk. 1, litra f)-k), finder tilsvarende anvendelse på formidling af lægemidler.

2. Kun personer, der er registreret af den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de har deres faste adresse, jf. stk. 1, andet afsnit, må formidle lægemidler. Disse personer oplyser elektronisk medlemsstatens kompetente myndighed om som minimum deres navn, firmanavn og faste adresse med henblik på registrering. De underretter uden unødigt ophold elektronisk medlemsstatens kompetente myndighed om enhver ændring i disse oplysninger.

Medlemsstaterne kan indtil den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] tillade, at de i første afsnit omhandlede oplysninger indgives i papirform.

Medlemsstatens kompetente myndighed indfører de i første afsnit omhandlede oplysninger i et offentligt tilgængeligt register.

3. De inspektionsbesøg, der er omhandlet i artikel 191, gennemføres under ansvar af den medlemsstat, hvor den person, der formidler lægemidler, er registreret.

Overholder en person, der formidler lægemidler, ikke kravene i denne artikel, kan medlemsstatens kompetente myndighed beslutte at fjerne den pågældende fra det register, der er omhandlet i stk. 2. I så fald underretter medlemsstatens kompetente myndighed denne person herom.

AFDELING 2

FJERNALG TIL OFFENTLIGHEDEN

Artikel 175

Generelle krav vedrørende fjernsalg

1. Uden at det berører forbud i henhold til national lovgivning mod fjernsalg af receptpligtige lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet, sikrer medlemsstaterne, at fjernsalg af lægemidler til offentligheden, som tilbydes gennem tjenester som defineret i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2015/1535⁵⁴, er underlagt følgende betingelser:
- a) den fysiske eller juridiske person, som tilbyder lægemidlerne, har tilladelse eller bemyndigelse til at levere lægemidler til offentligheden, også ved fjernsalg, i overensstemmelse med national lovgivning i den medlemsstat, hvor personen er etableret

⁵⁴ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2015/1535 af 9. september 2015 om en informationsprocedure med hensyn til tekniske forskrifter samt forskrifter for informationssamfundets tjenester (EUT L 241 af 17.9.2015, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/1535/oj>).

- b) den person, der er omhandlet i litra a), har som minimum meddelt den medlemsstat, hvor personen er etableret, følgende oplysninger:
- i) navn eller firmanavn og fast adresse på det forretningssted, hvorfra disse lægemidler leveres
 - ii) datoen for påbegyndelse af den aktivitet, der består i at tilbyde fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet
 - iii) adressen på det websted, der benyttes til dette formål, og alle relevante oplysninger, der er nødvendige til identifikation af dette websted
 - iv) hvis det er relevant, udleveringsstatussen i overensstemmelse med kapitel IV for de lægemidler, der tilbydes til offentligheden ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet
- c) lægemidlerne overholder den nationale lovgivning i bestemmelsesmedlemsstaten i overensstemmelse med artikel 6, stk. 1
- d) uden at det berører oplysningskravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/31/EF⁵⁵, indeholder det websted, der tilbyder lægemidler ved fjernsalg til offentligheden, som minimum:
- i) kontaktoplysninger på medlemsstatens kompetente myndighed eller den myndighed, der har modtaget underretningen i henhold til litra b)

⁵⁵ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/31/EF af 8. juni 2000 om visse retlige aspekter af informationssamfundstjenester, navnlig elektronisk handel, i det indre marked ("Direktivet om elektronisk handel") (EFT L 178 af 17.7.2000, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/31/oj>).

- ii) et hyperlink til det websted, der er omhandlet i artikel 177, i etableringsmedlemsstaten
- iii) det fælles logo, der er omhandlet i artikel 176, tydeligt anbragt på hver side på det websted, der vedrører tilbuddet om fjernsalg til offentligheden af lægemidler.

Hvis det er relevant, ajourføres de oplysninger, der er omhandlet i første afsnit, litra b).

Det fælles logo, der er omhandlet i første afsnit, litra d), nr. iii), skal indeholde et hyperlink til oplysningerne om personen på den liste, der er omhandlet i artikel 177, stk. 1, litra c).

- 2. Medlemsstaterne kan, når det er begrundet i hensynet til beskyttelse af folkesundheden, indføre betingelser for detailsalg på deres område ved fjernsalg af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet.
- 3. Uden at det berører direktiv 2000/31/EF og kravene i denne afdeling, træffer medlemsstaterne de nødvendige foranstaltninger til at sikre, at andre personer end de i stk. 1 omhandlede, som tilbyder offentligheden lægemidler ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet, og som driver virksomhed på deres område, underlægges sanktioner, der er effektive, står i et rimeligt forhold til overtrædelsen og har afskrækkende virkning.

Artikel 176

Krav vedrørende det fælles logo

1. Der skal indføres et fælles logo, som er genkendeligt i hele Unionen, og som samtidig gør det muligt at identificere den medlemsstat, hvor den person, der tilbyder fjernsalg af lægemidler til offentligheden, er etableret. Logoet skal være tydeligt anbragt på websteder, der udbyder lægemidler til offentligheden ved fjernsalg i overensstemmelse med artikel 175, stk. 1, litra d).
2. For at harmonisere den måde, hvorpå det fælles logo fungerer, vedtager Kommissionen gennemførelsesretsakter vedrørende:
 - a) de tekniske, elektroniske og kryptografiske krav til kontrol af det fælles logos ægthed
 - b) udformningen af det fælles logo.

Disse gennemførelsesretsakter skal om nødvendigt ændres for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 217, stk. 2.

Artikel 177

Oplysninger om fjernsalg til offentligheden

1. Hver medlemsstat opretter et websted, der som minimum indeholder følgende:
 - a) oplysninger om gældende national lovgivning vedrørende udbud af lægemidler til offentligheden ved fjernsalg gennem tjenester i informationssamfundet, herunder oplysninger om, at der kan være forskelle mellem medlemsstaterne, når det gælder klassificering af lægemidler og betingelserne for levering af disse
 - b) oplysning om formålet med det fælles logo
 - c) listen over personer, der tilbyder fjernsalg af lægemidler til offentligheden i denne medlemsstat gennem tjenester i informationssamfundet i overensstemmelse med artikel 175, samt adresserne på deres websteder
 - d) baggrundsinformation om de risici, der er forbundet med ulovlig levering af lægemidler til offentligheden gennem tjenester i informationssamfundet.

Det websted, der er omhandlet i første afsnit, skal indeholde et hyperlink til det i stk. 2 omhandlede websted.

2. Agenturet opretter et websted, der giver de oplysninger, der er omhandlet i stk. 1, første afsnit, litra b) og d), samt oplysninger om gældende EU-ret vedrørende forfalskede lægemidler og hyperlinks til medlemsstaternes websteder omhandlet i stk. 1. Agenturets websted skal udtrykkeligt nævne, at medlemsstaternes websteder indeholder oplysninger om personer, der har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden via fjernsalg i den berørte medlemsstat.
3. Kommissionen foretager eller fremmer i samarbejde med medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, oplysningskampagner rettet mod den brede offentlighed om farerne ved forfalskede lægemidler. Disse kampagner skal øge forbrugernes bevidsthed om risiciene ved lægemidler, der leveres ulovligt ved fjernsalg, samt om, hvordan det fælles logo og de i stk. 1 og 2 omhandlede websteder fungerer.

Kapitel XIII

Reklame

Artikel 178

Definition af reklame for lægemidler

1. I dette kapitel forstås ved "reklame for lægemidler": enhver form for informationsvirksomhed eller holdningspåvirkning, der tager sigte på at fremme ordinerings, udlevering, salg eller forbrug af lægemidler.

Dette omfatter navnlig:

- a) reklame for lægemidler over for offentligheden
- b) reklame for lægemidler over for personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere lægemidler, i dette kapitel benævnt sundhedspersoner
- c) lægemiddelkonsulenters besøg hos sundhedspersoner
- d) gratis udlevering af prøver af lægemidler
- e) tilskyndelse til at ordinere eller udlevere lægemidler ved at yde, tilbyde eller love pekuniære fordele eller fordele i form af naturalier

- f) sponsorering af reklamemøder, hvori der deltager sundhedspersoner
- g) sponsorering eller enhver form for finansielt bidrag til videnskabelige arrangementer, hvori der deltager sundhedspersoner, herunder betaling til arrangøren og betaling af deltagernes udgifter til transport, ophold og forplejning i forbindelse med sådanne arrangementer
- h) reklame vedrørende lægemidler, hvor der ikke henvises til specifikke lægemidler.

2. Dette kapitel omfatter ikke:

- a) mærkning og indlægssedler, der er omfattet af kapitel VI
- b) korrespondance, uanset om den er ledsaget af et dokument af ikkereklamemæssig art, der er nødvendig for at besvare et bestemt spørgsmål om et specifikt lægemiddel, forudsat at den ikke fremmer ordinering eller forbrug af lægemidlet
- c) konkrete oplysninger og dokumentation vedrørende f.eks. ændringer i emballagen, advarsler mod bivirkninger som led i generelle forsigtighedsregler vedrørende lægemidler samt salgskataloger og prislister, forudsat de ikke indeholder nogen anprisning af lægemidlerne
- d) oplysninger om sundhed og sygdomme hos mennesker, forudsat at der heri hverken direkte eller indirekte henvises til lægemidler.

Artikel 179

Almindelige bestemmelser om reklame for lægemidler

1. Medlemsstaterne forbyder enhver form for reklame for et lægemiddel, for hvilket der ikke er udstedt markedsføringstilladelse.
2. Alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de oplysninger, der er anført i produktresuméet.
3. Reklamer for et lægemiddel:
 - a) skal fremme rationel brug af lægemidlet ved at præsentere det objektivt og uden at overdrive dets egenskaber
 - b) skal være nøjagtige og dokumenterbare og må ikke være vildledende
 - c) må ikke tilskynde til overdreven brug eller misbrug af lægemidlet.
4. Enhver form for reklame, der har til formål at fremhæve et andet lægemiddel negativt, er forbudt. Reklamer, der antyder, at et lægemiddel er mere sikkert eller effektivt end et andet lægemiddel, er også forbudt, medmindre sammenligningen af kvalitet, sikkerhed eller virkning er underbygget objektivt af produktresuméerne.

Artikel 180

Begrænsninger for reklame for lægemidler

1. Medlemsstaterne forbyder reklame over for offentligheden for lægemidler, der:
 - a) er receptpligtige i overensstemmelse med kapitel IV
 - b) indeholder stoffer, der er klassificeret som psykotrope eller narkotiske stoffer i henhold til i internationale konventioner.
2. Reklame over for offentligheden er tilladt for lægemidler, som i kraft af deres sammensætning og formål er beregnet til og udformet med henblik på anvendelse uden en sundhedspersons forudgående diagnosticering, receptudstedelse eller overvågning af behandlingen, men om nødvendigt efter vejledning fra en farmaceut.
3. Medlemsstaterne kan på deres område forbyde:
 - a) reklame over for offentligheden for refusionsberettigede lægemidler
 - b) reklame vedrørende lægemidler, hvor der ikke henvises til et specifikt lægemiddel.
4. Forbuddet i stk. 1 gælder ikke for kampagner, der fremmer vaccination, når disse kampagner gennemføres eller er godkendt af medlemsstaterne.

5. Forbuddet i stk. 1 finder anvendelse, uden at det berører artikel 21 i direktiv 2010/13/EU.
6. Medlemsstaterne forbyder industrien at foretage direkte uddeling af lægemidler til offentligheden i reklameøjemed.
7. Medlemsstaterne kan suspendere reklame for et lægemiddel i tilfælde af mangel på eller risiko for mangel på dette lægemiddel. Suspensionen trækkes tilbage, så snart manglen eller risikoen for mangel ophører.
8. Medlemsstaterne kan anvende strengere foranstaltninger med hensyn til reklame for lægemidler over for sundhedspersoner, der er beføjet til at administrere lægemidler.

Artikel 181

Reklame over for offentligheden

1. Uden at det berører artikel 180, skal enhver reklame for et lægemiddel over for offentligheden:
 - a) udformes på en sådan måde, at budskabets karakter af reklame er åbenbar og produktet klart identificeres som lægemiddel, og
 - b) som minimum indeholde følgende oplysninger:
 - i) lægemidlets navn samt fællesnavnet, hvis lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof

- ii) de oplysninger, der er nødvendige for korrekt brug og bortskaffelse af lægemidlet
- iii) en udtrykkelig og læselig opfordring til omhyggeligt at læse den vejledning, der alt efter omstændighederne er anført på indlægssedlen eller på den ydre emballage, og til at konsultere en læge eller en farmaceut for at få flere oplysninger.

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at reklame for et lægemiddel over for offentligheden uanset stk. 1 kan begrænses til navnet på lægemidlet eller dets virksomme stof eller varemærket, når reklamen udelukkende har til formål at fungere som en påmindelse.

Artikel 182

Begrænsninger for reklame over for offentligheden

1. Reklame for et lægemiddel over for offentligheden må ikke indeholde enkeltheder, som:
- a) giver indtryk af, at det er overflødigt at konsultere en læge eller at få foretaget et kirurgisk indgreb, navnlig ved tilbud om diagnose eller anbefaling af behandling ved hjælp af enhver form for kommunikationsmiddel
 - b) antyder, at virkningen af lægemidlet er sikker, er uden bivirkninger og er bedre eller lige så god som virkningen af en anden behandling eller et andet lægemiddel

- c) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende kan forbedres ved brug af lægemidlet
- d) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende kan blive påvirket, hvis den pågældende ikke anvender lægemidlet
- e) udelukkende eller hovedsageligt henvender sig til børn
- f) direkte eller indirekte henviser til en anbefaling fra forskere, sundhedspersoner, sundhedsfaciliteter eller personer, der, selv om de ikke er sådanne, i kraft af deres anseelse eller erhvervsaktivitet kan tilskynde til forbrug af lægemidler
- g) sidestiller lægemidlet med en fødevare, et kosmetisk produkt eller en anden forbrugsvare
- h) antyder, at lægemidlets sikkerhed eller virkning skyldes det forhold, at det er af naturlig oprindelse
- i) ved en beskrivelse eller detaljeret fremstilling af en sygehistorie kan forlede målpersonen til selv at stille en forkert diagnose
- j) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde henviser til udsagn om helbredelse
- k) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde gør brug af visuelle fremstillinger af ændringer i den menneskelige krop, der skyldes sygdomme eller læsioner, eller af et lægemiddels indvirkning på den menneskelige krop eller dele heraf.

2. Forbuddet i denne artikels stk. 1, litra d), gælder ikke for de i artikel 180, stk. 4, omhandlede kampagner til fremme af vaccination.

Artikel 183

Reklame over for sundhedspersoner

1. Reklame for et lægemiddel over for sundhedspersoner skal omfatte begge af følgende:
 - a) væsentlige oplysninger, som er forenelige med produktresuméet
 - b) lægemidlets udleveringsstatus.

Medlemsstaterne kan desuden kræve, at sådan reklame skal indeholde salgsprisen eller den vejledende pris for de forskellige pakninger og betingelserne for refusion.

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at reklame over for sundhedspersoner for et lægemiddel uanset stk. 1 kan begrænses til lægemidlets navn eller det internationale fællesnavn, såfremt et sådant findes, eller varemærket, når reklamen udelukkende har til formål at fungere som en påmindelse.

Artikel 184

Oplysningsmateriale til støtte for reklame over for sundhedspersoner

1. Alt oplysningsmateriale om et lægemiddel, som i salgsfremmende øjemed sendes til personer, der er beføjet til at ordinere, administrere eller udlevere dette lægemiddel, skal som minimum indeholde de oplysninger, der er nævnt i artikel 183, stk. 1, og angive datoen for, hvornår det er udarbejdet eller senest ændret.
2. Alle oplysningerne i det materiale, der er omhandlet i stk. 1, skal være nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig sin egen mening om det pågældende lægemiddels terapeutiske værdi.
3. Citater, tabeller og andre illustrationer hentet fra medicinske tidsskrifter eller videnskabelige værker, som benyttes i det i stk. 1 omhandlede oplysningsmateriale, skal gengives loyalt, og den nøjagtige kilde skal oplyses.

Artikel 185

Forpligtelser i relation til lægemiddelkonsulenter

1. Lægemiddelkonsulenter skal have fået en passende uddannelse hos deres arbejdsgiver og være i besiddelse af den fornødne faglige viden, således at de kan give oplysninger, der er præcise og så fyldestgørende som muligt, om de lægemidler, som de søger at fremme salget af. De oplysninger, der gives af lægemiddelkonsulenter, skal være i overensstemmelse med artikel 179.

2. Under hvert besøg giver lægemiddelkonsulenter for hvert enkelt af de foreviste lægemidler den person, hos hvem der aflægges besøg, et produktresumé eller stiller et sådant til den besøgtes disposition, ledsaget, hvis medlemsstatens lovgivning tillader det, af nærmere oplysninger om priser og refusionsbetingelser omhandlet i artikel 183, stk. 1, andet afsnit.
3. Lægemiddelkonsulenterne giver den videnskabelige tjeneste, der er omhandlet i artikel 190, stk. 1, alle oplysninger om anvendelsen af de lægemidler, som de reklamerer for, med særlig henvisning til eventuelle bivirkninger, som de orienteres om fra de personer, de besøger.

Artikel 186

Fremme af salg af lægemidler

1. Ved fremme af salg af lægemidler over for sundhedspersoner er det forbudt at yde, tilbyde eller love disse personer gaver, pekuniære fordele eller naturalydelser.
2. Stk. 1 er ikke til hinder for, at der tilbydes repræsentation i forbindelse med reklamearrangementer. Sådant repræsentation skal altid være nøje begrænset til hovedformålet med det pågældende arrangement. Repræsentationen må ikke udvides til at omfatte andre personer end sundhedspersoner.
3. Sundhedspersoner må ikke anmode om eller modtage ydelser, der er forbudt i henhold til stk. 1, eller som strider imod stk. 2.
4. Gældende foranstaltninger eller handelspraksis i medlemsstaterne vedrørende priser, fortjenstmargener og rabatter berøres ikke af stk. 1, 2 og 3.

Artikel 187

Repræsentation i forbindelse med videnskabelige arrangementer

Artikel 186, stk. 1, er ikke til hinder for direkte eller indirekte repræsentation i forbindelse med arrangementer af rent faglig og videnskabelig karakter. Sådan repræsentation skal være nøje begrænset til det videnskabelige hovedformål med det pågældende arrangement og skal være af ubetydelig værdi. Repræsentationen må ikke udvides til at omfatte andre personer end sundhedspersoner.

Artikel 188

Udlevering af gratis prøver af lægemidler

1. Gratis prøver af lægemidler til personer, der er beføjet til at ordinere lægemidler, må kun udleveres undtagelsesvis og på følgende betingelser:
 - a) Der må kun udleveres et begrænset antal prøver af hvert receptpligtigt lægemiddel om året.
 - b) Enhver udlevering af prøver forudsætter, at de personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, har fremsat en skriftlig, dateret og underskrevet anmodning herom.
 - c) De personer, der udleverer prøver, skal opretholde et passende system for kontrol og ansvar.
 - d) Hver prøve må ikke være større end den mindste pakning på markedet.
 - e) Hver prøve skal bære påskriften "gratis medicinprøve – ikke til salg" eller en anden påskrift med tilsvarende betydning.

- f) Hver prøve skal ledsages af en kopi af produktresuméet.
 - g) Der må ikke udleveres prøver af lægemidler indeholdende stoffer, der er klassificeret som psykotrope eller narkotiske stoffer i henhold til internationale konventioner, eller antibiotika.
- 2. Medlemsstaterne kan beslutte, at der også undtagelsesvis kan udleveres gratis prøver af ikkerekceptpligtige lægemidler til personer, der er beføjet til at udlevere dem, idet betingelserne i stk. 1 skal finde anvendelse.
 - 3. Medlemsstaterne kan yderligere begrænse uddelingen af gratis prøver af visse lægemidler.

Artikel 189

Medlemsstaternes gennemførelse af bestemmelserne om reklame

- 1. Medlemsstaterne sikrer, at der findes egnede og effektive midler til overvågning af reklame for lægemidler. Sådanne midler, som kan være baseret på et system med forudgående kontrol, skal under alle omstændigheder omfatte retsfor skrifter, hvorefter personer eller organisationer, der i henhold til national ret betragtes som havende en berettiget interesse i at få nedlagt forbud mod enhver reklame, som er uforenelig med dette kapitel, kan tage retlige skridt mod sådan reklame eller indbringe sådan reklame for medlemsstatens kompetente myndighed med henblik på enten at træffe afgørelse om indgivne klager eller at indlede passende retsforfølgning.

2. Inden for rammerne af de i stk. 1 omhandlede retsforskrifter tillægger medlemsstaterne domstolene eller deres kompetente myndigheder beføjelser til, såfremt de finder, at sådanne foranstaltninger er nødvendige under hensyntagen til alle berørte interesser og navnlig samfundets interesse:
- a) at påbyde indstilling af vildledende reklame eller at indlede passende retsforfølgning for at få påbudt indstilling af sådan reklame, eller
 - b) dersom en vildledende reklame endnu ikke er nået ud til offentligheden, men offentliggørelsen heraf er umiddelbart forestående, at forbyde denne offentliggørelse eller indlede passende retsforfølgning for at få sådan reklame forbudt.

Medlemsstaterne tillægger deres domstole eller kompetente myndigheder de beføjelser, der er omhandlet i første afsnits litra a) og b), også hvis der ikke er ført bevis for, at der faktisk er lidt tab eller skade, eller at der er tale om forsæt eller uagtsomhed fra annoncørens side.

3. Medlemsstaterne træffer bestemmelse om, at de foranstaltninger, der er omhandlet i stk. 2, kan træffes som led i en fremskyndet procedure, enten med foreløbig virkning eller med endelig virkning.

Det tilkommer hver medlemsstat at afgøre, hvilken af de to muligheder, der er nævnt i første afsnit, den vil vælge.

4. Medlemsstaterne kan med henblik på at fjerne eftervirkningerne af en vildledende reklame, der er påbudt indstillet ved en endelig afgørelse, tillægge domstolene eller de kompetente myndigheder i medlemsstaterne beføjelser til:
 - a) at kræve denne afgørelse offentliggjort, enten i sin helhed eller i uddrag og i en form, som domstolen eller myndighederne finder passende
 - b) at kræve, at der ydermere offentliggøres en berigtigelse.
5. I mangel af nationale regler for offentliggørelse af værdioverførsler opretter og fører medlemsstaterne på den nationale webportal om lægemidler, der er omhandlet i artikel 105, en offentligt tilgængelig liste over links til de offentliggørelsesplatforme, der drives af brancheorganisationer eller indehavere af en markedsføringstilladelse med henblik på indberetning af værdioverførsler i forbindelse med de reklameaktiviteter, der er omhandlet i artikel 185-188, alt efter hvad der er relevant. Indehavere af en markedsføringstilladelse stiller de nødvendige weblinks til rådighed og er fortsat ansvarlige for at sikre nøjagtigheden og den rettidige offentliggørelse af de videregivne oplysninger.
6. Stk. 1-4 udelukker ikke, at frivillig kontrol med reklamer for lægemidler kan udøves af selvregulerende organer og at der gives klageadgang til sådanne organer, hvis proceduren ved sådanne organer er til rådighed ud over de retslige og administrative procedurer, der er omhandlet i stk. 1.

Artikel 190

Markedsføringstilladelsesindehaverens gennemførelse af bestemmelserne om reklame

1. Indehaverne af en markedsføringstilladelse opretter inden for deres organisation en videnskabelig tjeneste, som har til opgave at informere om de lægemidler, som de markedsfører.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal:
 - a) påse, at et eksemplar af alle reklamer, der udgår fra deres virksomhed eller almennyttige enheder, tillige med et oplysningsblad med angivelse af modtagerne, distributionsmåden og datoen for den første distribution, er til rådighed for medlemsstaternes kompetente myndigheder eller organer med ansvar for overvågning af reklame for lægemidler eller kommunikeres til disse
 - b) sikre, at deres virksomheds eller almennyttige enheders reklame for lægemidler er i overensstemmelse med kravene i dette kapitel
 - c) kontrollere, at de af deres virksomhed eller almennyttige enheder ansatte lægemiddelkonsulenter har en passende uddannelse og opfylder de forpligtelser, der påhviler dem i henhold til artikel 185, stk. 2 og 3
 - d) give medlemsstaternes kompetente myndigheder eller organer med ansvar for overvågning af reklame for lægemidler de oplysninger og den bistand, de anmoder om med henblik på udøvelsen af deres beføjelser

- e) sikre, at afgørelser truffet af medlemsstaternes kompetente myndigheder eller organer med ansvar for overvågning af reklame for lægemidler, efterkommes omgående og fuldstændigt.
3. Medlemsstaterne må ikke forbyde, at indehavere af en markedsføringstilladelse i fællesskab med en eller flere virksomheder udpeget af dem gennemfører salgsfremmende aktiviteter for lægemidler.

Kapitel XIV

Tilsyn og kontrol

AFDELING 1

TILSYN

Artikel 191

Tilsyns- og inspektionsordning

1. Den berørte medlemsstats kompetente myndighed sikrer i samarbejde med agenturet og, hvor det er relevant, andre medlemsstater, at dette direktiv overholdes, herunder de i artikel 163 og 164 omhandlede principper for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis.

Med henblik på første afsnit indfører medlemsstatens kompetente myndighed en tilsynsordning, der omfatter følgende foranstaltninger:

- a) anmeldte og, hvor det er relevant, uanmeldte inspektioner på stedet
 - b) fjernkontrol, hvor det er berettiget
 - c) overholdelseskontrolforanstaltninger
 - d) effektiv opfølgning på foranstaltninger, der er omhandlet i litra a), b) og c).
2. Medlemsstatens kompetente myndighed og agenturet udveksler oplysninger om planlagte eller foretagne inspektioner omhandlet i stk. 1, andet afsnit, litra a) og b), og samarbejder om koordineringen af sådanne inspektioner.
3. Medlemsstatens kompetente myndighed sikrer, at de foranstaltninger, der er omhandlet i stk. 1, andet afsnit, gennemføres af de officielle repræsentanter for den berørte medlemsstats kompetente myndighed med en passende hyppighed, som fastsættes ved en risikobaseret tilgang, i lokalerne hos eller vedrørende aktiviteterne hos følgende:
- a) fremstillere af lægemidler beliggende i Unionen eller i tredjelande, herunder, hvor det er relevant, på centrale eller decentrale fremstillingssteder, og engrosforhandlere af lægemidler beliggende i Unionen

- b) fremstillere af virksomme stoffer beliggende i Unionen eller i tredjelande og importører og distributører af virksomme stoffer beliggende i Unionen.
4. For at gennemføre den risikobaserede tilgang, der er omhandlet stk. 3, kan medlemsstatens kompetente myndighed:
- a) basere sig på inspektionsrapporter fra betroede ikke-EU-reguleringsmyndigheder
 - b) tage hensyn til, om fremstilleren af det virksomme stof er beliggende i et tredjeland, der er opført på den i artikel 162, stk. 2, omhandlede liste.
5. Finder medlemsstatens kompetente myndighed det nødvendigt, herunder hvis der er begrundet mistanke om manglende overholdelse af dette direktiv, herunder de i artikel 163 og 164 omhandlede principper for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, kan den lade sine officielle repræsentanter gennemføre de foranstaltninger, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 1, andet afsnit, i lokalerne hos eller vedrørende aktiviteterne hos følgende:
- a) ansøgere om en fremstillingstilladelse eller engrosforhandlingstilladelse for lægemidler
 - b) ansøgere om registrering af fremstilling, import og distribution af virksomme stoffer
 - c) decentrale fremstillingssteder, der er omfattet af en anmodning om registrering, og registrerede decentrale fremstillingssteder

- d) indehavere af en markedsføringstilladelse
 - e) fremstillere og engrosforhandlere af lægemidler, fremstillere og distributører af virksomme stoffer beliggende i Unionen eller i tredjelande og importører af lægemidler eller virksomme stoffer beliggende i Unionen, uden at det berører stk. 3
 - f) fremstillere af hjælpestoffer, funktionelle hjælpestoffer, udgangsmaterialer eller mellemprodukter beliggende på den berørte medlemsstats område eller i et tredjeland
 - g) importører af hjælpestoffer, funktionelle hjælpestoffer, udgangsmaterialer eller mellemprodukter beliggende på den berørte medlemsstats område
 - h) personer på den berørte medlemsstats område, der formidler lægemidler.
 - i) tredjeparter, som indehaveren af markedsføringstilladelsen eller en ansøger om markedsføringstilladelse har indgået kontrakt med om udførelse af visse af opgaverne eller udarbejdelsen af dokumentation eller data indgivet i overensstemmelse med bilag II.
6. De foranstaltninger, der er omhandlet i stk. 1, andet afsnit, kan også gennemføres i Unionen eller i tredjelande efter anmodning fra en kompetent myndighed i en medlemsstat, Kommissionen eller agenturet eller, hvor det er relevant, ved anmodning til et officielt lægemiddelkontrol-laboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål, om at udføre stikprøvekontrol.

7. Hver medlemsstat sikrer, at officielle repræsentanter for dens kompetente myndigheder har beføjelser og pligt til at udføre en eller flere af følgende aktiviteter:
- a) foretage inspektion i fremstillings- og handelsafdelinger hos fremstillere af lægemidler, virksomme stoffer eller hjælpestoffer samt i eventuelle laboratorier, der af indehaveren af fremstillingstilladelsen har fået overdraget kontrolopgaver i henhold til artikel 9
 - b) undersøge ethvert dokument og enhver optegnelse for at kontrollere overholdelse af dette direktiv og indhente dokumentation såsom kopier af dokumenter, fotografier eller videoer
 - c) udtage stikprøver under en inspektion eller anmode om stikprøver som led i de i stk. 1, andet afsnit, omhandlede foranstaltninger, herunder ethvert påkrævet væsentligt testmateriale eller reagens, med henblik på at et officielt lægemiddelkontrol-laboratorium eller et laboratorium, som en medlemsstat har udpeget til dette formål, foretager uafhængige undersøgelser
 - d) foretage inspektion af lokaler, optegnelser, dokumenter og masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet hos indehavere af en markedsføringstilladelse og hos eventuelle virksomheder, der af indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået til opgave at udføre de aktiviteter, der er omhandlet i kapitel IX.
8. De inspektioner, der er omhandlet i denne artikels stk. 1, andet afsnit, litra a) og b), gennemføres i overensstemmelse med principperne i artikel 193.

9. Efter enhver inspektion foretaget i overensstemmelse med denne artikels stk. 3 og 5 udsteder den berørte medlemsstats kompetente myndighed en rapport om, hvorvidt de inspicerede aktiviteter er i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis, der er omhandlet i artikel 163 og 164, alt efter hvad der er relevant.
10. Den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvis officielle repræsentanter foretager inspektioner i overensstemmelse med stk. 3 og 5, deler sin foreløbige rapport med den inspicerede enhed.
11. Inden rapporten vedtages, giver medlemsstatens kompetente myndighed den inspicerede enhed mulighed for at fremsætte bemærkninger.
12. Uden at det berører eventuelle aftaler mellem Unionen og tredjelande, kan en medlemsstat, Kommissionen eller agenturet kræve, at en fremstiller af et lægemiddel eller et virksomt stof, der er etableret i et tredjeland, underkaster sig inspektion som omhandlet i denne artikel.
13. Senest 90 dage efter at en inspektion er foretaget i overensstemmelse med denne artikels stk. 3 og 5, udsteder den berørte medlemsstats kompetente myndighed et certifikat om overholdelse af god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis til den inspicerede enhed, hvis konklusionen af inspektionen er, at den inspicerede enhed overholder de i artikel 163 og 164 omhandlede principper for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis.

14. Hvis konklusionen af en inspektion foretaget i overensstemmelse med denne artikels stk. 3 og 5 er, at den inspicerede enhed ikke overholder de i artikel 163 og 164 omhandlede principper for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis, udsteder den berørte medlemsstats kompetente myndighed en erklæring om manglende overholdelse og tilbagekalder certifikatet om overholdelse af god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis helt eller delvist, alt efter hvad der er relevant.
15. Medlemsstatens kompetente myndighed indfører certifikaterne om overholdelse af god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis i den relevante EU-database, som agenturet forvalter på Unionens vegne. I den pågældende database indfører Medlemsstaternes kompetente myndighed tillige oplysninger vedrørende registrering af decentrale fremstillingssteder, der udfører decentraliserede fremstillingsaktiviteter, og importører, fremstillere og distributører af virksomme stoffer i henhold til henholdsvis artikel 152, stk. 5, litra b) og c), og stk. 9 og 13, og artikel 160, stk. 7 og 8.
16. Hvis konklusionen af en inspektion foretaget i henhold til denne artikels stk. 3 og 5 er, at den inspicerede enhed ikke overholder de lovmæssige krav eller de i artikel 163 og 164 omhandlede principper for god fremstillingspraksis eller god distributionspraksis, registreres oplysningerne i den EU-database, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 15, alt efter hvad der er relevant.

17. Hvis konklusionen af aktiviteter udført i henhold til stk. 7, litra c), er, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke følger lægemiddelovervågningssystemet som beskrevet i masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet og kapitel IX, gør den berørte medlemsstats kompetente myndighed indehaveren af markedsføringstilladelsen opmærksom på disse mangler og giver vedkommende mulighed for at fremsætte bemærkninger.

Den berørte medlemsstat underretter i sådanne tilfælde de øvrige medlemsstater, agenturet og Kommissionen herom.

Den berørte medlemsstat træffer i givet fald de nødvendige foranstaltninger til at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse underlægges sanktioner, der er effektive, står i et rimeligt forhold til overtrædelsen og har afskrækkende virkning som fastlagt i artikel 209.

Artikel 192

Samarbejde om inspektioner

1. Efter anmodning fra en eller flere af medlemsstaternes kompetente myndigheder kan inspektioner omhandlet i dette direktivs artikel 191, stk. 3 og 5, foretages af officielle repræsentanter fra mere end én medlemsstat sammen med agenturets inspektører, hvis disse kompetente myndigheder i medlemsstaterne specifikt anmoder herom i overensstemmelse med artikel 54, stk. 1, i forordning (EU) 2026/...⁺ ("den fælles myndighedsinspektion").

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Den kompetente myndighed i en medlemsstat, der modtager en anmodning om en fælles myndighedsinspektion, udfolder alle rimelige bestræbelser, idet den tager hensyn til sine tilgængelige ressourcer, til at imødekomme anmodningen og koordinere og bistå ved den pågældende inspektion i tilfælde, hvor:

- a) det er påvist, eller der er begrundet mistanke om, at de aktiviteter, der udføres i den medlemsstat, der modtager anmodningen, udgør en risiko for lægemidlets sikkerheds- og kvalitetsniveau i den medlemsstat, hvis kompetente myndighed anmoder om den fælles myndighedsinspektion, og den pågældende medlemsstats kompetente myndigheder er enige om, at der er behov for en inspektion
- b) den kompetente myndighed i den medlemsstat, der anmoder om den fælles myndighedsinspektion, kræver specialiseret teknisk ekspertise i den medlemsstat, der modtager anmodningen
- c) den kompetente myndighed i den medlemsstat, der modtager anmodningen, er enig i, at der er andre rimelige grunde såsom vedrørende inspektørernes uddannelse eller udveksling af god praksis, til at foretage en fælles myndighedsinspektion.

2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder, der deltager i en fælles myndighedsinspektion, og agenturet, alt efter hvad der er relevant, indgår forud for inspektionen en aftale, der som minimum fastsætter følgende:

- a) omfanget af og formålet med den fælles myndighedsinspektion
- b) de deltagende inspektørers rolle under og efter inspektionen, herunder udpegelse af en myndighed, der skal lede inspektionen
- c) de enkelte kompetente myndigheders beføjelser og opgaver.

Hvis den fælles myndighedsinspektion foretages på en af medlemsstaternes område, fungerer den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat som den ledende myndighed for den fælles myndighedsinspektion, medmindre andet er aftalt mellem medlemsstaterne.

3. Medlemsstaternes kompetente myndigheder, der deltager i den fælles myndighedsinspektion, og agenturet, alt efter hvad der er relevant, forpligter sig ved denne aftale til som gruppe at acceptere resultaterne af inspektionen.
4. Hvis den fælles myndighedsinspektion foretages i en af medlemsstaterne, sikrer den kompetente myndighed i den medlemsstat, at den fælles myndighedsinspektion foretages i overensstemmelse med den nationale lovgivning i den medlemsstat, hvor den fælles myndighedsinspektion finder sted.
5. Medlemsstaterne kan indføre programmer for fælles myndighedsinspektioner med henblik på at lette rutinemæssige fælles myndighedsinspektioner. Medlemsstaterne kan benytte sig af sådanne programmer inden for rammerne af en aftale som omhandlet i stk. 2 og 3.
6. En kompetent myndighed i en medlemsstat kan anmode en anden medlemsstats kompetente myndighed om at overtage ansvaret for at foretage en af sine inspektioner omhandlet i artikel 191, stk. 3 og 5.
7. Den kompetente myndighed, som har modtaget anmodningen, meddeler inden for ti dage efter modtagelse af en anmodning i henhold til stk. 6 den anmodende kompetente myndighed, om den accepterer anmodningen om at foretage inspektionen. Hvis den accepterer anmodningen, er den den kompetente myndighed, der er ansvarlig for at foretage inspektionen i henhold til denne afdeling.

8. Med henblik på stk. 6 og hvis anmodningen er accepteret, sender den anmodende kompetente myndighed rettidigt de relevante oplysninger, der er nødvendige for at kunne foretage inspektionen, til den kompetente medlemsstatsmyndighed, der har accepteret anmodningen.

Artikel 193

Principper for tilsyn og inspektion

1. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 med henblik på at supplere dette direktiv ved at fastlægge principperne for:
- a) den i artikel 191, stk. 1, omhandlede tilsynsordning
 - b) den i artikel 192, stk. 1, omhandlede fælles myndighedsinspektioner
 - c) udveksling af oplysninger og samarbejde om koordinering af inspektioner inden for rammerne af tilsynsordningen mellem medlemsstaterne og agenturet, der er omhandlet i artikel 191, stk. 2
 - d) de i artikel 191, stk. 4, litra a), omhandlede betroede ikke-EU-reguleringsmyndigheder, og
 - e) udveksling af oplysninger og samarbejde vedrørende decentraliseret fremstilling mellem de kompetente myndigheder i medlemsstaterne, der fører tilsyn med det centrale fremstillingssted og de decentrale fremstillingssteder, og medlemsstatens kompetente myndighed, der fører tilsyn med markedsføringstilladelsen, eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, jf. artikel 152, stk. 11.

2. Medlemsstaterne fastsætter i samarbejde med agenturet formen og indholdet af den fremstillingstilladelse, der er omhandlet i artikel 146, stk. 1, den engrosforhandlingstilladelse, der er omhandlet i artikel 166, stk. 1, den rapport, der er omhandlet i artikel 191, stk. 9, de certifikater for overholdelse af god fremstillingspraksis og certifikater for overholdelse af god distributionspraksis, der er omhandlet i artikel 191, stk. 13, og erklæringen om manglende overholdelse som omhandlet i artikel 191, stk. 14.

AFDELING 2

KONTROL

Artikel 194

Kontrol af lægemidler

Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger til at sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen og, hvor det er relevant, indehaveren af fremstillingstilladelsen for et lægemiddel giver medlemsstatens kompetente myndighed dokumentation for den kontrol, der er udført i overensstemmelse med de metoder, der er fastlagt i bilag II, for så vidt angår lægemidlet eller bestanddelene og for den kontrol, der er udført på et mellemtrin i fremstillingsprocessen.

Artikel 195

Forelæggelse af kontrolbeviser for immunologiske lægemidler og for lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker

Med henblik på gennemførelsen af artikel 194 kan medlemsstaterne kræve, at fremstillerne af immunologiske lægemidler og af lægemidler fremstillet på basis af blod og plasma fra mennesker skal forelægge en kompetent myndighed i medlemsstaten kopier af alle de kontrolbeviser, der er underskrevet af den sagkyndige person i overensstemmelse med artikel 157.

Artikel 196

Batchkontrol af bestemte lægemidler i medlemsstaterne

1. En medlemsstat kan, såfremt den finder det nødvendigt af hensyn til folkesundheden, kræve forelæggelse af prøver fra hver batch af lægemidler og om nødvendigt fra bulkvaren til undersøgelse i et officielt lægemiddelkontrollaboratorium, eller et laboratorium, der er udpeget af den pågældende medlemsstat til dette formål, inden frigivelsen på markedet fra indehavere af markedsføringstilladelser for følgende lægemidler:
 - a) levende vacciner
 - b) immunologiske lægemidler, der anvendes ved den primære immunisering af småbørn eller andre grupper, der er udsat for risici
 - c) immunologiske lægemidler, der anvendes ved offentlige immuniseringsprogrammer

- d) immunologiske lægemidler, der er nye, eller som er fremstillet ved hjælp af ny eller ændret teknik eller som har karakter af en nyhed for en given fremstiller, i en overgangsperiode, som normalt vil være fastsat i markedsføringstilladelsen.

Såfremt en anden medlemsstat tidligere har undersøgt en batch af lægemidlet og erklæret, at den er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer, må den i første afsnit omhandlede medlemsstat imidlertid ikke kræve, at indehaveren af en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel forelægger prøver fra den pågældende batch. I så fald anerkender den i første afsnit omhandlede medlemsstat den overensstemmelseserklæring, der er udstedt af nævnte anden medlemsstat.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gør i samråd med det officielle lægemiddelkontrollaboratorium en rimelig indsats for at indsende prøver til den i første afsnit omhandlede undersøgelse ved begyndelsen af vedkommendes egen kontrol. Medlemsstaterne sikrer, at sådanne undersøgelser er afsluttet senest 30 dage efter modtagelsen af både prøverne og dokumentationen af den kontrol, som er udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 194. Denne periode forlænges om nødvendigt til 60 dage for at afslutte undersøgelsen.

2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan, såfremt en medlemsstats nationale ret af hensyn til folkesundheden indeholder bestemmelser herom, kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, der er fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, inden frigivelsen på markedet skal forelægge prøver fra hver batch af lægemidlet og om nødvendigt fra bulkvaren til undersøgelse i et officielt lægemiddelkontrollaboratorium, eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål, medmindre de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat allerede har undersøgt den pågældende batch og erklæret, at den er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer, i hvilket fald den overensstemmelseserklæring, der er udstedt af nævnte anden medlemsstat, anerkendes.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gør i samråd med det officielle lægemiddelkontrollaboratorium en rimelig indsats for at indsende prøver til den i første afsnit omhandlede undersøgelse ved begyndelsen af vedkommendes egen kontrol. Medlemsstaterne sikrer, at sådanne undersøgelser er afsluttet senest 30 dage efter modtagelsen af både prøverne og dokumentationen af den kontrol, som er udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 194. Denne periode forlænges om nødvendigt til 60 dage for at afslutte undersøgelsen.

Artikel 197

Processer for tilberedning af lægemidler

fremstillet på basis af substanser af menneskelig oprindelse

1. Medlemsstaterne træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at de fremstillings- og rensningsprocesser, der anvendes ved tilberedning af lægemidler på basis af substanser af menneskelig oprindelse, i den udstrækning det teknologiske stade tillader det, kontrolleres behørigt, samt at de til stadighed sikrer ensartethed mellem partierne og fravær af specifik viral eller anden kontamination med fremmede agenser.
2. Med henblik på stk. 1 skal fremstillere meddele medlemsstaternes kompetente myndigheder, hvilke metoder der anvendes for at begrænse eller fjerne de sygdomsfremkaldende virus eller andre fremmede agenser, der kan overføres gennem lægemidler fremstillet på basis af substanser fra mennesker. Medlemsstatens kompetente myndighed kan forelægge prøver af lægemidlet og om nødvendigt fra bulkvaren til afprøvning i et statsligt laboratorium eller et laboratorium, der er udpeget til dette formål, enten under behandlingen af ansøgningen i henhold til artikel 32 eller efter udstedelse af markedsføringstilladelsen.

Kapitel XV

Begrænsninger for markedsføringstilladelser

Artikel 198

Suspension, tilbagekaldelse eller ændring af markedsføringstilladelser

1. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen suspenderer, tilbagekalder eller ændrer en markedsføringstilladelse, hvis det vurderes, at lægemidlet er skadeligt, at det er uden terapeutisk virkning, at forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt, eller at det ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning. Terapeutisk virkning anses for at mangle, hvis det vurderes, at der ikke kan opnås terapeutiske resultater med lægemidlet.
2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen kan suspendere, tilbagekalde eller ændre en markedsføringstilladelse, hvis der er konstateret en alvorlig risiko for miljøet eller folkesundheden, som indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke i tilstrækkelig grad har imødegået.
3. Markedsføringstilladelsen kan ligeledes suspenderes, tilbagekaldes eller ændres, hvis de oplysninger og dokumenter, der er fremlagt til støtte for ansøgningen som fastsat i artikel 7 og 10-15 eller bilag I-V, er urigtige eller ikke er blevet ændret i overensstemmelse med artikel 92, eller hvis eventuelle betingelser omhandlet i dette direktivs artikel 47, 48 og 89 eller i artikel 19, 20 og 21 i forordning (EU) 2026/...⁺ ikke er opfyldt, eller hvis kontrollen omhandlet i artikel 194 ikke har fundet sted.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Stk. 3 finder også anvendelse i tilfælde, hvor fremstillingen af lægemidlet ikke foregår under overholdelse af de oplysninger, der er givet i henhold til bilag I, eller hvor der ikke udføres kontrol under overholdelse af de kontrolmetoder, der er fastlagt i bilag II.
5. Medlemsstatens kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen kan suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, hvis kravene i artikel 147 ikke længere er opfyldt.

Artikel 199

Forbud mod udlevering af eller tilbagetrækning af et lægemiddel fra markedet

1. Uden at det berører de foranstaltninger, der er fastsat i artikel 198, træffer medlemsstaternes kompetente myndigheder og, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommission alle passende foranstaltninger til at sikre, at udlevering af et lægemiddel forbydes, og at dette trækkes tilbage fra markedet, hvis det vurderes at:
 - a) lægemidlet er skadeligt
 - b) lægemidlet mangler terapeutisk virkning
 - c) forholdet mellem fordele og risici ikke er gunstigt
 - d) lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning

- e) den kontrol, der kræves i henhold til artikel 194, ikke har fundet sted
 - f) et andet krav eller en anden forpligtelse i forbindelse med udstedelse af fremstillingstilladelsen for lægemidlet ikke er opfyldt, eller
 - g) der er konstateret en alvorlig risiko for miljøet eller folkesundheden som følge af udledning af lægemidlet til miljøet, som indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke i tilstrækkelig grad har imødegået.
2. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen kan begrænse forbuddet mod udlevering eller dets tilbagetrækning fra markedet til kun at gælde for de batcher, der er gjort indsigelse imod.
3. Medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen kan for så vidt angår et lægemiddel, for hvilket udlevering er blevet forbudt, eller som er trukket tilbage fra markedet i overensstemmelse med stk. 1 og 2, under særlige omstændigheder i en overgangsperiode tillade udlevering af lægemidlet til patienter, der allerede behandles med det pågældende lægemiddel.

Artikel 200

Formodede forfalskede lægemidler og lægemidler med formodede kvalitetsmangler

1. Medlemsstaterne skal have et system, der tager sigte på at forhindre, at lægemidler, der mistænkes for at udgøre en sundhedsfare, når ud til patienterne.

2. Det i stk. 1 nævnte system skal dække modtagelse og håndtering af underretninger om formodede forfalskede lægemidler samt om lægemidler med formodede kvalitetsmangler. Systemet skal også dække tilbagekaldelser af lægemidler på foranledning af indehavere af en markedsføringstilladelse og tilbagetrækninger af lægemidler fra markedet beordret af medlemsstaternes kompetente myndigheder eller, hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, Kommissionen fra alle relevante aktører i forsyningskæden både inden for og uden for normal arbejdstid. Systemet skal også give mulighed for at tilbagekalde lægemidler fra patienter, der har modtaget sådanne lægemidler, om nødvendigt med bistand fra sundhedspersonale.
3. Hvis det pågældende lægemiddel er mistænkt for at udgøre en alvorlig risiko for folkesundheden, sender den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor lægemidlet først blev identificeret, uden unødigt ophold en hurtig advarsel til alle medlemsstater og alle aktører i forsyningskæden i den pågældende medlemsstat. I tilfælde af at sådanne lægemidler antages at være nået frem til patienter, skal der omgående udstedes offentlige meddelelser inden for 24 timer for at tilbagekalde disse lægemidler fra patienterne. Disse meddelelser skal indeholde tilstrækkelige oplysninger om den formodede kvalitetsmangel eller forfalskning og de involverede risici.

Artikel 201

Suspension eller tilbagekaldelse af en fremstillingstilladelse eller importen af lægemidler fra tredjelande

Medlemsstatens kompetente myndighed kan foruden at træffe de foranstaltninger, der er fastsat i artikel 199, enten suspendere fremstillingen af lægemidler eller importen af lægemidler fra tredjelande eller suspendere eller tilbagekalde fremstillingstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, hvis artikel 148, 151, 157 og 194 ikke overholdes.

Artikel 202

Afslag, suspension eller tilbagekaldelse inden for dette direktivs rammer

1. En markedsføringstilladelse for et lægemiddel må kun afslås, suspenderes eller tilbagekaldes af de grunde, der er nævnt i dette direktiv.
2. Enhver afgørelse om suspension af fremstilling eller af import af lægemidler fra tredjelande eller forbud mod udlevering af eller tilbagetrækning af et lægemiddel fra markedet må kun træffes med de begrundelser, der er omhandlet i artikel 198, stk. 5, og artikel 199 og 201.

Kapitel XVI

Almindelige bestemmelser

Artikel 203

Medlemsstaternes kompetente myndigheder

1. Medlemsstaterne udpeger de kompetente myndigheder, der skal varetage opgaverne i henhold til dette direktiv.
2. Medlemsstaterne sikrer, at der er tilstrækkelige finansielle ressourcer til at stille det fornødne personale og andre fornødne ressourcer til rådighed for de kompetente myndigheder, så de kan udføre de aktiviteter, der er påkrævet i henhold til dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺.
3. Medlemsstaternes kompetente myndigheder samarbejder med hinanden og med agenturet og Kommissionen om udførelsen af deres opgaver i henhold til dette direktiv og forordning (EU) 2026/...⁺ med henblik på at sikre korrekt anvendelse og behørig håndhævelse. Medlemsstaternes kompetente myndigheder giver hinanden alle relevante oplysninger inden for en rimelig frist.
4. Medlemsstaternes kompetente myndigheder kan til støtte for deres folkesundhedsmæssige opgaver, navnlig lægemiddelevaluering og -overvågning, behandle personlige sundhedsdata fra kliniske forsøg og andre kilder, herunder real world-data, med henblik på at forbedre robustheden af den videnskabelige evaluering eller efterprøve oplysninger fra ansøgere eller indehavere af en markedsføringstilladelse.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Behandling af personoplysninger i henhold til dette direktiv er omfattet af forordning (EU) 2016/679 og (EU) 2018/1725.

Artikel 204

Samarbejde med andre myndigheder

1. Medlemsstaterne sikrer ved gennemførelsen af dette direktiv, at medlemsstaternes kompetente myndigheder, når der opstår tvivlsspørgsmål vedrørende et lægemiddels regulatoriske status i relation til dets forbindelse til substanser af menneskelig oprindelse som omhandlet i forordning (EU) 2024/1938, hører agenturet og de relevante myndigheder, der er etableret i henhold til nævnte forordning.
2. Ved gennemførelsen af dette direktiv træffer medlemsstaterne de fornødne foranstaltninger til at sikre samarbejde mellem de kompetente myndigheder med ansvar for lægemidler og toldmyndighederne.

3. Med henblik på at forbedre retssikkerheden og det tværsektorielle samarbejde kan medlemsstaterne og agenturet anmode Kommissionen om, hvis det er nødvendigt, at tilrettelægge fælles møder mellem agenturet og de relevante rådgivningsorganer og reguleringsorganer, som er etableret i henhold til andre EU-retsakter, for med henblik på dette direktiv at vurdere nye udviklingstendenser og spørgsmål vedrørende midlers eller stoffers regulatoriske status og for at blive enige om fælles principper for regulatorisk status. Sammenfatningerne og konklusionerne fra disse fælles møder offentliggøres, herunder udtalelser og konklusioner fra hvert af de respektive organer. Kommissionen kan også tilrettelægge sådanne fælles møder på eget initiativ.

Artikel 205

Medlemsstaternes udveksling af oplysninger om fremstillings- eller engrosforhandlingstilladelser for lægemidler

1. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder udveksler relevante oplysninger med henblik på at sikre, at betingelserne knyttet til de tilladelser, der er omhandlet i artikel 146 og 166, de certifikater, der er omhandlet i artikel 191, stk. 13, og markedsføringstilladelserne overholdes.
2. På begrundet anmodning sender medlemsstaterne elektronisk den rapport, der er omhandlet i artikel 191, stk. 9, til de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat eller til agenturet.

3. Konklusioner draget i overensstemmelse med artikel 191, stk. 13 eller 14, gælder i hele Unionen.
4. Hvis en medlemsstat undtagelsesvis af grunde, der vedrører folkesundheden, imidlertid ikke kan acceptere konklusionerne af en inspektion i henhold til artikel 191, stk. 1, underretter den uden unødigt ophold Kommissionen og agenturet herom. Agenturet underretter de berørte medlemsstater.
5. Bliver Kommissionen underrettet om disse afvigende opfattelser, kan den efter samråd med de berørte medlemsstater anmode den inspektør, der foretog den første inspektion, om at foretage en ny inspektion; inspektøren kan være ledsaget af to andre inspektører fra medlemsstater, der ikke er part i uenigheden.

Artikel 206

Oplysninger om udleveringsforbud eller andre tiltag vedrørende en markedsføringstilladelse

1. Hver medlemsstat træffer passende foranstaltninger til at sikre, at afgørelser om udstedelse, afslag på udstedelse af eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse, om tilbagetrækning af en afgørelse om afslag på udstedelse af eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse, om udleveringsforbud eller om tilbagetrækning fra markedet samt begrundelserne herfor uden unødigt ophold bringes til agenturets kundskab.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal uden unødigt ophold underrette medlemsstatens kompetente myndighed om alle tiltag, som vedkommende gennemfører til at indstille markedsføringen af et lægemiddel, til at trække et lægemiddel tilbage fra markedet, til at anmode om, at en markedsføringstilladelse trækkes tilbage, eller til ikke at ansøge om fornyelse af markedsføringstilladelsen, sammen med begrundelserne herfor.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal erklære, hvorvidt tiltaget omhandlet i dette stykkes første afsnit er baseret på nogen af de grunde, der er fastsat i artikel 198 eller artikel 199, stk. 1, og angive grundene til et sådant tiltag.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også foretage den i denne artikels stk. 2 omhandlede underretning i tilfælde, hvor tiltaget gennemføres i et tredjeland, og hvor et sådant tiltag er baseret på nogen af de grunde, der er fastsat i artikel 198 eller artikel 199, stk. 1.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også underrette agenturet, hvis tiltaget omhandlet i denne artikels stk. 2 eller 3 er baseret på nogen af de grunde, der er fastsat i artikel 198 eller artikel 199, stk. 1.
5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager den i denne artikel omhandlede underretning elektronisk og i de formater, som agenturet stiller til rådighed. Agenturet hører medlemsstaterne, når det udarbejder formaterne.
6. Agenturet videresender underretninger, som det har modtaget i overensstemmelse med stk. 4, til alle medlemsstater uden unødigt ophold.

7. Medlemsstaterne sikrer, at fyldestgørende oplysninger om tiltag gennemført i henhold til stk. 1 og 2, som kunne påvirke folkesundheden i tredjelande, uden unødigt ophold meddeles til Verdenssundhedsorganisationen, og at en kopi af disse oplysninger sendes til agenturet.
8. Agenturet offentliggør hvert år en liste over lægemidler, for hvilke en markedsføringstilladelse er blevet afslået, tilbagekaldt eller suspenderet i Unionen, eller som er trukket tilbage fra markedet, eller for hvilke udlevering er blevet forbudt, herunder grundene hertil.

Artikel 207

Underretning om afgørelser

1. Enhver af de i dette direktiv omhandlede afgørelser, der træffes af medlemsstaternes kompetente myndigheder, skal nøje begrundes.
2. Enhver sådan afgørelse skal meddeles til den berørte part, med angivelse af klagemuligheder i henhold til gældende ret og klagefrister i forbindelse hermed.
3. Afgørelser om udstedelse eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse gøres offentligt tilgængelige.

Artikel 208

Godkendelse af lægemidler af hensyn til folkesundheden

1. En medlemsstat kan, selv om der ikke foreligger en markedsføringstilladelse eller en igangværende ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel, der er godkendt i en anden medlemsstat i overensstemmelse med kapitel III, tillade, at det pågældende lægemiddel markedsføres, når det er berettiget af hensyn til folkesundheden såsom behovet for at sikre adgang, tilgængelighed eller forsyningssikkerhed i forbindelse med det pågældende lægemiddel.
2. Når en medlemsstat gør brug af den i stk. 1 fastsatte mulighed, vedtager den de foranstaltninger, der er nødvendige for at sikre, at kravene i dette direktiv, navnlig dem, der er omhandlet i kapitel IV, VI, IX, XIII og XIV samt i artikel 209, er opfyldt. Medlemsstaterne kan beslutte at undtage lægemidler, der er godkendt i henhold til stk. 1, fra forpligtelserne i artikel 77, stk. 1 og 2.
3. Inden en medlemsstat udsteder en markedsføringstilladelse i medfør af stk. 1:
 - a) skal den underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen i den medlemsstat, hvor det pågældende lægemiddel er godkendt, om forslaget om at udstede en markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i henhold til denne artikel

b) kan den anmode den kompetente myndighed i den i litra a) omhandlede medlemsstat om at fremlægge et eksemplar af den i artikel 46, stk. 3, omhandlede vurderingsrapport og af den markedsføringstilladelse, der gælder for det pågældende lægemiddel. Modtager den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat en sådan anmodning, skal den senest 30 dage efter modtagelsen af anmodningen fremsende et eksemplar af vurderingsrapporten og af markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel.

4. Kommissionen opretter et offentligt tilgængeligt register over lægemidler, der er godkendt i henhold til stk. 1. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om enhver godkendelse af et lægemiddel i henhold til stk. 1 og om en sådan godkendelses udløb, med angivelse af navn eller firmanavn på indehaveren af markedsføringstilladelsen samt dennes faste adresse.

Kommissionen foretager de nødvendige ændringer i det i første afsnit omhandlede lægemiddelregister og gør dette register tilgængeligt på sit websted.

Artikel 209

Sanktioner

1. Medlemsstaterne fastsætter regler om sanktioner, der skal anvendes i tilfælde af overtrædelser af de nationale regler, der er vedtaget i medfør af dette direktiv, og træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at de gennemføres. Sanktionerne skal være effektive, stå i et rimeligt forhold til overtrædelsen og have afskrækkende virkning. Medlemsstaterne giver straks Kommissionen meddelelse om disse regler og foranstaltninger, og underretter den straks om alle senere ændringer, der berører dem.

Sanktioner må ikke være mildere end dem, der gælder for overtrædelser af national ret af lignende art og betydning.

2. De i stk. 1, første afsnit, omhandlede regler skal bl.a. rette sig mod:
 - a) fremstilling, distribution, formidling, import og eksport af forfalskede lægemidler samt fjernsalg af forfalskede lægemidler til offentligheden
 - b) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om fremstilling, distribution, import og eksport af virksomme stoffer
 - c) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om anvendelse af hjælpestoffer
 - d) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om lægemiddelovervågning
 - e) manglende overholdelse af bestemmelserne i dette direktiv om reklame.
3. Sanktioner skal, hvor det er relevant, tage hensyn til den risiko for folkesundheden, som forfalskning af lægemidler udgør.

Artikel 210

Indsamling og håndtering af ubrugte eller udløbne lægemidler

Medlemsstaterne sikrer, at der etableres en hensigtsmæssig og tilgængelig ordning for indsamling af lægemidler, der ikke er anvendt, eller hvor fristen for sidste anvendelse af overskredet, og at de indsamlede lægemidler håndteres korrekt i overensstemmelse med gældende EU-miljøret og national miljøret under hensyntagen til de bedste tilgængelige teknikker.

Artikel 211

Genudlevering af ubrugte lægemidler til offentligheden

1. Et lægemiddel, der er indsamlet i overensstemmelse med artikel 210, må ikke genudleveres til patienter.
2. Uanset stk. 1 kan medlemsstaterne tillade, at specifikke ubrugte receptpligtige lægemidler, som allerede er blevet udleveret til patienter, indsamles og genudleveres af et apotek til patienter, som dette apotek betjener, hvis alle følgende betingelser er opfyldt:
 - a) Lægemidlet indsamles og genudleveres af det samme apotek, som oprindeligt udleverede det.
 - b) Apoteket har efter egen anmodning tilladelse fra medlemsstatens kompetente myndighed til at genudlevere lægemidler.

- c) Indsamlingen af det ubrugte lægemiddel må ikke være til skade for den patient, som det oprindeligt blev udleveret til.
- d) Det indsamlede lægemiddel har ikke allerede været genudleveret.
- e) Lægemidlet blev oprindeligt udleveret med henblik på potentiel genudlevering, og apoteket traf de nødvendige sikkerhedsforanstaltninger for at sikre, at lægemidlet ikke ville blive manipuleret, og at opbevarings- og transportbetingelserne herfor ville blive overholdt.
- f) Det genudleverede lægemiddel er beregnet til anvendelse af en individuel patient, der er identificeret ved navn.
- g) Den patient, der er omhandlet i litra f), har skriftligt givet sit udtrykkelige samtykke til at få udleveret et genudleveret lægemiddel, efter at være blevet informeret af apoteket om anvendelsen af et genudleveret lægemiddel og de regler om genudlevering, der er fastsat i gældende national ret i overensstemmelse med denne artikel.

3. Medlemsstaterne sikrer, at et apotek, inden det genudleverer lægemidler til patienter i overensstemmelse med stk. 2:

- a) kontrollerer, at det pågældende lægemiddel ikke er et forfalsket lægemiddel
- b) kontrollerer, at lægemidlets udløbsdato ikke er overskredet, og at lægemidlet er blevet opbevaret og transporteret under passende forhold

- c) registrerer lægemidlets navn og batchnummer, navnet på den patient, som lægemidlet er indsamlet fra, og navnet på den modtagende patient med henblik på tilbagekaldelse, undersøgelse og tilsyn.
- 4. Medlemsstaterne kan fastsætte yderligere restriktive betingelser for genudlevering af lægemidler til patienter på deres område.
- 5. Medlemsstaterne sikrer, at indsamling og genudlevering af lægemidler ikke anvendes til at opnå økonomiske gevinster, og at de genudleverede lægemidler ikke kommer ind i forsyningskæden på ny.
- 6. Medlemsstaterne fastsætter regler om ansvar for eventuelle skader, der kan opstå som følge af anvendelsen af de genudleverede lægemidler, hvis sådanne skader skyldes, at der ikke er sikret passende opbevarings- eller transportbetingelser mellem den oprindelige udlevering og returneringen af lægemidlet til apoteket, eller det ikke er sikret, at det genudleverede produkt ikke er blevet forfalsket.
- 7. Oplysningerne om sikkerhedselementerne i det datalagringsystem, der er omhandlet i artikel 70, stk. 2, litra e), må ikke ændres ved indsamling eller genudlevering af et lægemiddel.
- 8. Denne artikel finder ikke anvendelse på lægemidler, der tilbydes ved fjernsalg.

9. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om de nationale regler, som de gennemfører inden for denne artikels anvendelsesområde. Medlemsstaterne underretter navnlig om:
- a) de typer lægemidler, for hvilke genudlevering er tilladt i overensstemmelse med denne artikel
 - b) de kategorier af apoteker, der har bemyndigelse til at genudlevere lægemidler
 - c) de yderligere sikkerhedsforanstaltninger og de yderligere restriktive betingelser, der er indført i overensstemmelse med stk. 2, litra e), og stk. 4.

Artikel 212

Interesseerklæring

1. For at sikre uafhængighed og gennemsigtighed sikrer medlemsstaterne, at ansatte i deres kompetente myndigheder med ansvar for godkendelser, rapportører og eksperter, der beskæftiger sig med godkendelse og overvågning af lægemidler, ikke har direkte eller indirekte økonomiske eller andre interesser i medicinalindustrien, som kan indvirke på deres upartiskhed og uafhængighed.

Ansatte i den kompetente myndighed med ansvar for godkendelser, rapportører og eksperter, der beskæftiger sig med godkendelse og overvågning af lægemidler, afgiver hvert år en erklæring om deres økonomiske interesser og ajourfører denne erklæring, når det er nødvendigt.

2. Desuden sikrer medlemsstaterne, at deres kompetente myndighed gør sin egen og sine lægemiddelgodkendelsesudvalgs interne forretningsorden, mødedagsordener og mødereferater, ledsaget af de afgørelser, der er truffet, herunder mindretalsudtalelser, offentligt tilgængelige.

Kapitel XVII

Særlige bestemmelser vedrørende

Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland

Artikel 213

Bestemmelser af relevans for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland

1. Uanset artikel 58, stk. 7, kan de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland udstede markedsføringstilladelser:
 - a) til ansøgere om markedsføringstilladelse, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland
 - b) til indehavere af en markedsføringstilladelse, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, i overensstemmelse med proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentrale procedure fastsat i kapitel III, afdeling 3 og 4.

De kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland kan forlænge markedsføringstilladelser, der er udstedt inden den 20. april 2022 til indehavere af en markedsføringstilladelse, der er etableret i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland.

2. Uanset artikel 32, stk. 7 og 8, artikel 36, stk. 1, og artikel 38, stk. 1, gælder det, at hvis der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse i en eller flere medlemsstater og i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, eller hvis der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland for et lægemiddel, der allerede er ved at blive undersøgt, eller som allerede er godkendt i en medlemsstat, indgives ansøgningen vedrørende Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland ikke i overensstemmelse med kapitel III, afdeling 3 og 4, forudsat at følgende betingelser alle er opfyldt:
 - a) Markedsføringstilladelsen for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland udstedes af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland i overensstemmelse med EU-retten, og en sådan overensstemmelse med EU-retten sikres i den pågældende markedsføringstilladelses gyldighedsperiode.
 - b) De lægemidler, der er godkendt af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, gøres kun tilgængelige for patienter eller endelige forbrugere på Nordirlands område, og de gøres ikke tilgængelige i nogen medlemsstat.

3. Artikel 54, stk. 1, litra e), finder ikke anvendelse på eller i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland.
4. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, for hvilket der er udstedt en markedsføringstilladelse for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland i overensstemmelse med kapitel III, afdeling 3 og 4, allerede inden den 20. april 2022, skal have mulighed for at trække markedsføringstilladelsen for Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland tilbage fra proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentrale procedure og indgive en ansøgning om markedsføringstilladelse for dette lægemiddel til de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland i overensstemmelse med stk. 2.
5. Med hensyn til kvalitetskontrol omhandlet i artikel 9, der udføres i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, vedrørende lægemidler, der er opført på den liste, der er omhandlet i nærværende artikels stk. 10, bortset fra dem, der er godkendt af Kommissionen, kan de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland vurdere, at der foreligger et begrundet tilfælde som omhandlet i artikel 9, litra b), uden at foretage en vurdering fra sag til sag, forudsat at:
 - a) hver batch af de pågældende lægemidler frigives af en sagkyndig person på et sted i Unionen eller Nordirland eller af en sagkyndig person på et sted i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland under anvendelse af kvalitetsstandarder, der svarer til dem, der er fastsat i artikel 157

- b) den virksomhed, der er udpeget af den tredjepart, der foretager kvalitetskontrollen, overvåges af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige, herunder ved kontrol på stedet
- c) hvis batchfrigivelsen foretages af en sagkyndig person, der er bosiddende og udfører sit arbejde i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, indehaveren af fremstillingstilladelsen erklærer, at vedkommende ikke har en sagkyndig person, der var bosiddende og udførte sit arbejde i Unionen, til sin rådighed pr. 20. april 2022.

6. Uanset artikel 146, stk. 1, tillader de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, at lægemidler importeres fra andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland af indehavere af engrosforhandlingstilladelsen som omhandlet i artikel 166, stk. 1, som ikke har en relevant fremstillingstilladelse, forudsat at følgende betingelser alle er opfyldt:

- a) Lægemidlerne er blevet underkastet kvalitetskontrol enten i Unionen som fastsat i artikel 157, stk. 3, eller i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland under overholdelse af artikel 9, litra b).
- b) Lægemidlerne har været underkastet en batchfrigivelse af en sagkyndig person i Unionen i overensstemmelse med artikel 157, stk. 1, eller, hvis der er tale om lægemidler, der er godkendt af de kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland under anvendelse af kvalitetsstandarder, der svarer til dem, der er fastsat i artikel 157, stk. 1.

- c) Markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel er udstedt i overensstemmelse med EU-retten af en medlemsstats kompetente myndighed eller af Kommissionen eller, hvis der er tale om lægemidler, der markedsføres i Nordirland, af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland.
 - d) Lægemidlerne gøres kun tilgængelige for patienter eller endelige forbrugere i Nordirland.
7. For batcher af lægemidler, der eksporteres til andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland fra en medlemsstat og efterfølgende importeres til Nordirland, kræves der ikke importkontrol omhandlet i artikel 157, stk. 1, første og andet afsnit, forudsat at de pågældende batcher har været underkastet en sådan kontrol i en medlemsstat forud for eksporten til andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, og at de ledsages af de i artikel 157, stk. 1, tredje afsnit, omhandlede kontrolbeviser.
8. Hvis fremstillingstilladelsen udstedes af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland, kan den i artikel 155 omhandlede sagkyndige person være bosiddende i og udføre sit arbejde i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland. Nærværende stykke finder ikke anvendelse, hvis indehaveren af fremstillingstilladelsen allerede har en sagkyndig person, der var bosiddende i og udførte sit arbejde i Unionen, til sin rådighed pr. 20. april 2022.

9. Uanset artikel 102, stk. 5, kan den i artikel 102, stk. 4, litra a), omhandlede sagkyndige person være bosiddende i og udføre sit arbejde i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, når markedsføringstilladelsen udstedes af den kompetente myndighed i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland. Nærværende stykke finder ikke anvendelse, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen allerede har en sagkyndig person, der var bosiddende i og udførte sit arbejde i Unionen, til sin rådighed pr. 20. april 2022.
10. De kompetente myndigheder i Det Forenede Kongerige for så vidt angår Nordirland offentliggør på deres websted en liste over lægemidler, som de har anvendt eller agter at anvende denne artikels undtagelser på, og sikrer, at listen ajourføres mindst hver sjette måned og forvaltes på uafhængig vis.

Artikel 214

Reguleringsfunktioner, der udføres i Det Forenede Kongerige

1. Kommissionen overvåger løbende enhver udvikling i Det Forenede Kongerige, der kan påvirke beskyttelsesniveauet for de reguleringsfunktioner, der er omhandlet i artikel 102, stk. 4, artikel 155 stk. 3, og artikel 213, stk. 6 og 7, og som udføres i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland, idet der navnlig tages hensyn til følgende elementer:
 - a) reglerne for udstedelsen af markedsføringstilladelser, forpligtelserne for indehaveren af markedsføringstilladelsen, udstedelsen af fremstillingstilladelser, forpligtelserne for indehaveren af fremstillingstilladelsen, de sagkyndige personer og disses forpligtelser, kvalitetskontrol, batchfrigivelse og lægemiddelovervågning som fastsat i Det Forenede Kongeriges ret
 - b) om Det Forenede Kongeriges kompetente myndigheder sikrer effektiv håndhævelse på deres område af de i litra a) omhandlede regler gennem bl.a. inspektioner og audit hos indehavere af en markedsføringstilladelse, indehavere af en fremstillingstilladelse og engrosforhandlere på deres område og kontrol på stedet i deres lokaler af udøvelsen af de i litra a) omhandlede reguleringsfunktioner.

2. Hvis Kommissionen finder, at det niveau af beskyttelse af folkesundheden, som Det Forenede Kongerige sikrer gennem regler for produktion, distribution og anvendelse af lægemidler samt effektiv håndhævelse af disse regler, ikke længere i det væsentlige svarer til det niveau, der er sikret i Unionen, eller hvis Kommissionen ikke har tilstrækkelige oplysninger tilgængelige til at kunne vurdere, om Det Forenede Kongerige har sikret et i det væsentlige tilsvarende niveau af beskyttelse af folkesundheden, informerer Kommissionen Det Forenede Kongerige i en skriftlig meddelelse om den pågældende konstatering, med en detaljeret begrundelse herfor.

I op til seks måneder efter en skriftlig meddelelse udarbejdet i henhold til første afsnit indleder Kommissionen konsultationer med Det Forenede Kongerige med henblik på at afhjælpe den situation, der gav anledning til den skriftlige meddelelse. I begrundede tilfælde kan Kommissionen forlænge denne frist med tre måneder.

3. Hvis den situation, der har givet anledning til den skriftlige meddelelse i henhold til stk. 2, første afsnit, ikke afhjælpes inden for den frist, der er omhandlet i stk. 2, andet afsnit, tillægges Kommissionen beføjelse til at vedtage en delegeret retsakt, der ændrer eller supplerer de bestemmelser i stk. 1, som anvendelsen suspenderes for.
4. Når en delegeret retsakt i henhold til stk. 3 er vedtaget, ophører de bestemmelser, der er omhandlet i indledningen til stk. 1, som fastsat i den delegerede retsakt, med at finde anvendelse den første dag i måneden efter den delegerede retsakts ikrafttræden.

5. Hvis den situation, der har givet anledning til vedtagelsen af den delegerede retsakt i henhold til stk. 3, er blevet afhjulpet, vedtager Kommissionen en delegeret retsakt, der præciserer, hvilke af de suspenderede bestemmelser der finder anvendelse igen. I så fald finder bestemmelserne i den delegerede retsakt, der vedtages i henhold til nærværende stykke, igen anvendelse på den første dag i måneden efter ikrafttrædelsen af den delegerede retsakt, der vedtages i henhold til nærværende stykke.

Artikel 215

Undtagelser for lægemidler, der er markedsført i Nordirland

Undtagelserne i artikel 213, stk. 2, 6, 7 og 8, berører ikke de forpligtelser fastsat i dette direktiv, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har til at sikre kvaliteten, sikkerheden og virkningen af det lægemiddel, der markedsføres i Nordirland.

Kapitel XVIII

Afsluttende bestemmelser

Artikel 216

Ændring af bilagene

Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 218 om ændring af bilag I-VI med henblik på at tilpasse dem til den videnskabelige og tekniske udvikling og om ændring af artikel 23 for så vidt angår MRV-kravene i nævnte artikels stk. 2, 3, 4 og 6.

Artikel 217

Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler

1. Kommissionen bistås af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Dette udvalg er et udvalg som omhandlet i forordning (EU) nr. 182/2011.
2. Når der henvises til dette stykke, finder artikel 5 i forordning (EU) nr. 182/2011 anvendelse.
3. Når udtalelsen fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler skal indhentes ved skriftlig procedure, og der henvises til dette stykke, afsluttes proceduren uden resultat, hvis udvalgets formandskab træffer beslutning herom inden for fristen for afgivelse af udtalelsen.
4. Forretningsordenen for Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler gøres offentligt tilgængelig.
5. Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler sikrer, at dets forretningsorden er tilpasset behovet for hurtigt at stille lægemidler til rådighed for patienterne og tager hensyn til de opgaver, der påhviler det i henhold til kapitel III og proceduren i artikel 45.

Artikel 218

Udøvelse af de delegerede beføjelser

1. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter tillægges Kommissionen på de i denne artikel fastlagte betingelser.
2. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 5, stk. 2, artikel 25, stk. 5, artikel 26, stk. 9, artikel 27, stk. 3 og 4, artikel 31, stk. 2 og 3, artikel 68, stk. 2, artikel 70, stk. 2, artikel 90, artikel 94, stk. 4, artikel 130, stk. 3, artikel 154, stk. 3, artikel 157, stk. 4, artikel 163 og 164, artikel 193, stk. 1, og artikel 216, tillægges Kommissionen for en periode på fem år fra den ... [datoen for dette direktivs ikrafttræden]. Kommissionen udarbejder en rapport vedrørende delegationen af beføjelser senest ni måneder inden udløbet af femårsperioden. Delegationen af beføjelser forlænges stiltiende for perioder af samme varighed, medmindre Europa-Parlamentet eller Rådet modsætter sig en sådan forlængelse senest tre måneder inden udløbet af hver periode.

Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 214, stk. 3 og 5, tillægges Kommissionen for en ubegrænset periode fra den ... [datoen for dette direktivs ikrafttræden].

3. Den i artikel 5, stk. 2, artikel 25, stk. 5, artikel 26, stk. 9, artikel 27, stk. 3 og 4, artikel 31, stk. 2 og 3, artikel 68, stk. 2, artikel 70, stk. 2, artikel 90, artikel 94, stk. 4, artikel 130, stk. 3, artikel 154, stk. 3, artikel 157, stk. 4, artikel 163 og 164, artikel 193, stk. 1, artikel 214, stk. 3 og 5, og artikel 216 omhandlede delegation af beføjelser kan til enhver tid tilbagekaldes af Europa-Parlamentet eller Rådet. En afgørelse om tilbagekaldelse bringer delegationen af de beføjelser, der er angivet i den pågældende afgørelse, til ophør. Den får virkning dagen efter offentliggørelsen af afgørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende* eller på et senere tidspunkt, der angives i afgørelsen. Den berører ikke gyldigheden af delegerede retsakter, der allerede er i kraft.
4. Inden vedtagelsen af en delegeret retsakt hører Kommissionen eksperter, som er udpeget af hver enkelt medlemsstat, i overensstemmelse med principperne i den interinstitutionelle aftale af 13. april 2016 om bedre lovgivning.
5. Så snart Kommissionen vedtager en delegeret retsakt, giver den samtidigt Europa-Parlamentet og Rådet meddelelse herom.
6. En delegeret retsakt vedtaget i henhold til artikel 5, stk. 2, artikel 25, stk. 5, artikel 26, stk. 9, artikel 27, stk. 3 og 4, artikel 31, stk. 2 og 3, artikel 68, stk. 2, artikel 70, stk. 2, artikel 90, artikel 94, stk. 4, artikel 130, stk. 3, artikel 154, stk. 3, artikel 157, stk. 4, artikel 163 og 164, artikel 193, stk. 1, artikel 214, stk. 3 og 5, eller artikel 216 træder kun i kraft, hvis hverken Europa-Parlamentet eller Rådet har gjort indsigelse inden for en frist på to måneder fra meddelelsen af den pågældende retsakt til Europa-Parlamentet og Rådet, eller hvis Europa-Parlamentet og Rådet inden udløbet af denne frist begge har underrettet Kommissionen om, at de ikke agter at gøre indsigelse. Fristen forlænges med to måneder på Europa-Parlamentets eller Rådets initiativ.

Artikel 219

Rapport

1. Kommissionen forelægger senest den ... [12 år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om anvendelsen af dette direktiv, herunder en vurdering af opfyldelsen af dets mål og af de fornødne ressourcer til gennemførelse af det. Rapporten skal navnlig omfatte en vurdering af:
 - a) den reviderede ramme for regulatoriske beskyttelsesperioder
 - b) de bestemmelser, der skal lette adgangen til de lægemidler, som er fastsat i artikel 59
 - c) hensigtsmæssigheden af rammen for homøopatiske lægemidler
 - d) anvendelsen af den tilpassede ramme i henhold til artikel 31.

Rapporten baseres bl.a. på oplysninger fra medlemsstaterne.

Hvis en medlemsstat har anvendt artikel 59, skal de oplysninger, der forelægges Kommissionen, omfatte en vurdering af, om reglerne i nævnte artikel sikrer rettidig tilgængelighed og kontinuerlig forsyning af tilstrækkelige mængder af det pågældende lægemiddel i den pågældende medlemsstat.

2. Senest den ... [12 år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] forelægger Kommissionen Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om anvendelsen af kapitel VI. Rapporten baseres bl.a. på oplysninger fra medlemsstaterne og indehavere af en markedsføringstilladelse, og den skal indeholde en vurdering af, om det digitaliseringsniveau, der er fastsat i nævnte kapitel, fortsat er hensigtsmæssigt. Kommissionen forelægger, hvis det er relevant, lovgivningsmæssige forslag på grundlag af denne vurdering med henblik på at ændre dette direktiv eller fremsætte yderligere forslag, herunder om krav om, at oplysningskortet kun stilles til rådighed i elektronisk format.
3. Senest den ... [syv år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] forelægger Kommissionen Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om anvendelsen af artikel 23 og indvirkningen af MRV'en for lægemidler på beskyttelsen af menneskers sundhed og miljøet. Rapporten baseres bl.a. på oplysninger fra agenturet, medlemsstaternes kompetente myndigheder og indehaverne af markedsføringstilladelser. Den skal omfatte en vurdering af, om reglerne i artikel 23 på passende vis bidrager til risikobegrænsning for miljøet og folkesundheden. Når Kommissionen foretager vurderingen, tager den hensyn til eksisterende forpligtelser på miljøbeskyttelsesområdet for økonomiske aktører, der allerede er fastsat i EU-retten. Kommissionen forelægger, hvis det er relevant, lovgivningsmæssige forslag på grundlag af denne vurdering med henblik på at ændre dette direktiv eller fremsætte yderligere forslag, herunder om udvidelse af anvendelsesområdet for MRV'en til fremstillingsfasen for alle lægemidler.

Artikel 220

Ophævelse

1. Direktiv 2001/83/EF ophæves med virkning fra den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].
2. Direktiv 2009/35/EF ophæves med virkning fra den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].
3. Henvisninger til de ophævede direktiver 2001/83/EF og 2009/35/EF gælder som henvisninger til nærværende direktiv. Henvisninger til det ophævede direktiv 2001/83/EF læses efter sammenligningstabellen i bilag VIII.

Artikel 221

Overgangsbestemmelser

1. Procedurerne vedrørende ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, der er indgivet i overensstemmelse med artikel 19 i direktiv 2001/83/EF før den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden] og endnu ikke er færdigbehandlet den ... [dagen før 24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden], afsluttes i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF.

2. Procedurer, der er indledt på grundlag af artikel 29, 30, 31 og 107i i direktiv 2001/83/EF før den ... [18 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden] og endnu ikke er færdigbehandlet den ... [dagen før 24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden], afsluttes i overensstemmelse med nævnte direktivs artikel 32-34 eller 107k, alt efter hvad der er relevant, som gældende den ... [dagen før 24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].
3. Dette direktiv finder også anvendelse på lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].

Nærværende direktiv finder også anvendelse på registreringer af homøopatiske lægemidler og traditionelle plantelægemidler, der er foretaget i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].
4. Uanset dette direktivs kapitel VI kan lægemidler, der er markedsført i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden], fortsat gøres tilgængelige på markedet indtil den ... [7 år fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden], forudsat at de overholder bestemmelserne om mærkning og indlægsseddel i afsnit V i direktiv 2001/83/EF som gældende den ... [dagen fra 24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].

5. Uanset dette direktivs artikel 84 er referencelægemidler, for hvilke ansøgningen om markedsføringstilladelse er indgivet før den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden], omfattet af bestemmelserne om databeskyttelsesperioder i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF som gældende den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].
6. Uanset denne artikels stk. 3 omfatter indberetningsforpligtelserne i dette direktivs artikel 60 ikke lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF før den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].
7. For lægemidler, der er godkendt før den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden], og for hvilke markedsføringstilladelsens gyldighed udløber efter denne dato, skal fornyelsen af markedsføringstilladelsen følge de i artikel 49 omhandlede procedurer.
8. Lægemidler, der er markedsført inden den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden], og som ikke opfylder kravene i dette direktiv, kan markedsføres, indtil lagrene af lægemidlerne er opbrugt.

9. Kravet om at gøre indlægssedlen tilgængelig elektronisk i henhold til artikel 66, stk. 1, gælder som følger:
- a) for lægemidler, for hvilke ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet efter den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden], finder den straks anvendelse, forudsat at de i artikel 66, stk. 6, omhandlede gennemførelsesretsakter er vedtaget
 - b) for lægemidler, der er godkendt før den ... [datoen for dette direktivs ikrafttræden], og lægemidler, for hvilke ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet før den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden], finder den anvendelse den ... [fem år fra datoen for dette direktivs ikrafttræden], medmindre indehaveren af markedsføringstilladelsen vælger at opfylde kravet tidligere, og forudsat at de i artikel 66, stk. 6, omhandlede gennemførelsesretsakter er vedtaget.
10. Lægemidler, der er godkendt før den ... [datoen for dette direktivs ikrafttræden], og som ikke opfylder kravet i artikel 66, stk. 1, om at gøre indlægssedlen tilgængelig elektronisk, kan fortsat markedsføres, distribueres, udleveres, sælges og anvendes, indtil lagrene af disse lægemidler er opbrugt.
11. Maltas kompetente myndigheder kan opretholde markedsføringstilladelser, der er udstedt, forlænget eller opretholdt i overensstemmelse med artikel 126c i direktiv 2001/83/EF, og som er gyldige på tidspunktet for nærværende direktivs ikrafttræden, indtil den ... [fem år og seks måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden].

Artikel 222
Gennemførelse

1. Medlemsstaterne sætter de love og administrative bestemmelser i kraft, der er nødvendige for at efterkomme dette direktiv senest den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden]. De meddeler straks Kommissionen teksten til disse love og bestemmelser. Medlemsstaterne anvender disse love og bestemmelser fra den ... [24 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden].

2. Medlemsstaterne kan dog anvende dette direktivs artikel 59 fra den ... [12 måneder fra datoen for dette direktivs ikrafttræden] for lægemidler, der er godkendt efter datoen for dette direktivs ikrafttræden. For så vidt angår et lægemiddel, for hvilket der er udstedt en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004 eller direktiv 2001/83/EF mellem den ... [datoen for nærværende direktivs ikrafttræden] og den ... [24 måneder fra datoen for nærværende direktivs ikrafttræden], finder artikel 10, stk. 1, andet afsnit, i direktiv 2001/83/EF ikke anvendelse i den medlemsstat, der har indgivet en anmodning i henhold til nærværende direktivs artikel 59, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har gjort lægemidlet tilgængeligt og ikke kontinuerligt har leveret det i den pågældende medlemsstat i overensstemmelse med nærværende direktivs artikel 59.

3. Disse love og bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De skal ligeledes indeholde oplysning om, at henvisninger i gældende love og administrative bestemmelser til de direktiver, der ophæves ved nærværende direktiv, gælder som henvisninger til nærværende direktiv. Medlemsstaterne fastsætter de nærmere regler for henvisningen og træffer bestemmelse om affattelsen af den nævnte oplysning.
4. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen teksten til de vigtigste nationale love og bestemmelser, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 223
Ikrafttræden

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 224
Adressater

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i ..., den ...

På Europa-Parlamentets vegne
Formand

På Rådets vegne
Formand

BILAG I

Oplysninger, som ansøgningen om markedsføringstilladelsen skal indeholde

- 1) Navn eller firma og bopæl eller hovedsæde for ansøgeren og i givet fald for fremstilleren.
- 2) Lægemidlets navn.
- 3) Kvalitativ og kvantitativ oplysning om alle lægemidlets bestanddele, herunder en henvisning til det internationale fællesnavn (INN), der anbefales af Verdenssundhedsorganisationen, såfremt et sådant INN-navn for lægemidlet findes, eller en henvisning til det kemiske navn (betegnelse).
- 4) En miljørisikovurdering (MRV) i overensstemmelse med kravene i artikel 23 og 24.
- 5) For lægemidler, der består af eller indeholder genetisk modificerede organismer, en MRV, der identificerer og karakteriserer mulige farer for menneskers sundhed, dyr og miljøet. MRV'en skal foretages i overensstemmelse med de elementer, der er beskrevet i artikel 8 i forordning (EU) 2026/...⁺ samt kravene i dette direktivs bilag II, baseret på principperne i bilag II til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF¹, under hensyntagen til lægemidlers særlige karakteristika.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

¹ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF (EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj>).

- 6) Beskrivelse af fremstillingsmåden.
- 7) Terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger.
- 8) Dosering, lægemiddelform, anvendelsesmåde og administrationsvej samt forventet holdbarhed.
- 9) Angivelse af de forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger, som skal træffes ved oplagring af lægemidlet, når det gives til patienter og ved bortskaffelse af affaldsprodukter samt en angivelse af mulige miljøfarer ved lægemidlet.
- 10) Beskrivelse af kontrolmetoder anvendt af fremstilleren.
- 11) En skriftlig bekræftelse på, at fremstilleren af lægemidlet ved at foretage audit har kontrolleret, at fremstilleren af det virksomme stof har overholdt de i artikel 163 omhandlede principper for god fremstillingspraksis, i overensstemmelse med artikel 151. Den skriftlige bekræftelse skal indeholde en henvisning til datoen for audittene og en erklæring om, at resultatet af auditten bekræfter, at fremstillingen overholder principperne for god fremstillingspraksis.
- 12) Resultater af:
 - a) farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) forsøg
 - b) ikkekliniske (toksikologiske og farmakologiske) forsøg
 - c) kliniske forsøg.

- 13) Hvor det er relevant, evidens fra andre kilder til kliniske data (ikkeinterventionelle kliniske undersøgelser, registre).
- 14) En sammenfatning af ansøgerens lægemiddelovervågningssystem, herunder følgende elementer:
 - a) dokumentation for, at ansøgeren råder over en sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning
 - b) navnet på de medlemsstater, hvor den sagkyndige person er bosiddende og udfører sit arbejde
 - c) den sagkyndige persons kontaktoplysninger
 - d) en af ansøgeren underskrevet erklæring om, at vedkommende har de nødvendige midler til at varetage de opgaver og det ansvar, der er beskrevet i kapitel VI
 - e) en henvisning til det sted, hvor masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares.
- 15) Den risikostyringsplan, som beskriver det risikostyringssystem, som ansøgeren vil indføre for det pågældende lægemiddel, samt en sammenfatning heraf.
- 16) En erklæring om, at kliniske forsøg gennemført uden for Unionen opfylder de etiske krav i forordning (EU) nr. 536/2014.
- 17) Et produktresumé i overensstemmelse med artikel 65 samt en model af den ydre emballage med de oplysninger, der er omhandlet i bilag IV, og af lægemidlets indre emballage med de oplysninger, der fremgår af artikel 69, sammen med indlægssedlen i overensstemmelse med artikel 67.

- 18) Et dokument, hvoraf det fremgår, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af lægemidler i sit hjemland.
- 19) Genparter af følgende:
- a) enhver markedsføringstilladelse, hvorvidt den er opnået i en anden medlemsstat eller i et tredjeland, til markedsføring af lægemidlet, en sammenfatning af sikkerhedsdataene, herunder dataene i de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, hvor sådanne indberetninger foreligger, og indberetninger om formodede bivirkninger, sammen med en liste over medlemsstater, hvor en ansøgning om markedsføringstilladelse indgivet i overensstemmelse med dette direktiv er til behandling
 - b) produktresuméet, som foreslået af ansøgeren i overensstemmelse med artikel 65 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i overensstemmelse med artikel 46, og indlægssedlen, som foreslået i overensstemmelse med artikel 67 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i overensstemmelse med artikel 79
 - c) nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om afslag på ansøgninger af markedsføringstilladelse, det være sig i Unionen eller i et tredjeland, og grundene hertil.

- 20) En genpart af agenturets afgørelse om udpegelse som lægemiddel til sjældne sygdomme omhandlet i artikel 66 i forordning (EU) 2026/...⁺, ledsaget af en kopi af agenturets relevante videnskabelige konklusioner, der begrundet dets afgørelse
- 21) Hvis ansøgningen om markedsføringstilladelse vedrører et antimikrobielt lægemiddel, skal den desuden indeholde:
- a) en plan for antimikrobiel forvaltning, herunder navnlig:
 - i) oplysninger om risikobegrænsende foranstaltninger med henblik på at begrænse risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens ved anvendelse, ordinerings og administration af lægemidlet
 - ii) oplysninger om, hvordan indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at overvåge og indberette resistens over for det antimikrobielle lægemiddel til medlemsstatens kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant
 - iii) oplysninger om foranstaltninger til overvågning af effektiviteten af forvaltning
 - b) en beskrivelse af de særlige oplysningskrav, der er beskrevet i artikel 72
 - c) nærmere oplysninger om pakningsstørrelsen, som skal svare til sædvanlig dosering og behandlingsvarighed.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- 22) Ansøgningen om markedsføringstilladelsen for en radionuklidgenerator skal, ud over at opfylde kravene i artikel 7 og 10, indeholde:
- a) en almindelig beskrivelse af systemet samt en udførlig beskrivelse af de bestanddele i systemet, der kan påvirke sammensætningen eller kvaliteten af datternuklidpræparatet, og
 - b) kvalitativ og kvantitativ beskrivelse af eluatet eller sublimatet.
- 23) Certifikater for god fremstillingspraksis.
-

BILAG II

Standarder og protokoller vedrørende
analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske afprøvninger af lægemidler

Indholdsfortegnelse

Indledning og generelle principper

Del I: Standardkrav til sagsmaterialet i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse

1. Modul 1: Administrative oplysninger
 - 1.1. Indholdsfortegnelse
 - 1.2. Ansøgningsformular
 - 1.3. Produktresumé, mærkning og indlægsseddel
 - 1.3.1. Produktresumé
 - 1.3.2. Mærkning og indlægsseddel
 - 1.3.3. Modeller og prøver
 - 1.3.4. Resuméer af produktegenskaber, der allerede er godkendt i medlemsstaterne
 - 1.4. Oplysninger om eksperterne
 - 1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger

- 1.6. Miljørisikovurdering
- 2. Modul 2: Resuméer
 - 2.1. Indholdsfortegnelse
 - 2.2. Indledning
 - 2.3. Kvalitetsrelateret generelt resumé
 - 2.4. Ikkeklinisk oversigt
 - 2.5. Klinisk oversigt
 - 2.6. Ikkeklinisk resumé
 - 2.7. Klinisk resumé
- 3. Modul 3: Kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger vedrørende lægemidler indeholdende kemiske og/eller biologiske virksomme stoffer
 - 3.1. Format og forelæggelse
 - 3.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
 - 3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer
 - 3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer
 - 3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

3.2.1.6. Beholder og lukkemekanisme for det virksomme stof

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

3.2.2. Det færdige lægemiddel

3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet

4. Modul 4: Ikkekliniske rapporter

4.1. Format og forelæggelse

- 4.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
 - 4.2.1. Farmakologi
 - 4.2.2. Farmakokinetik
 - 4.2.3. Toksikologi
- 5. Modul 5: Rapporter vedrørende kliniske undersøgelser
 - 5.1. Format og forelæggelse
 - 5.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
 - 5.2.1. Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser
 - 5.2.2. Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale
 - 5.2.3. Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker
 - 5.2.4. Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker
 - 5.2.5. Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed
 - 5.2.5.1. Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation
 - 5.2.5.2. Rapporter vedrørende ikkekontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser
 - 5.2.6. Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring

5.2.7. Case report forms og patientlister

Del II: Særlige ansøgninger om markedsføringstilladelse og krav i forbindelse hermed

1. Almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område
2. Et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel
3. Supplerende data, der kræves i særlige situationer
4. Biologiske lægemidler, der svarer til et allerede godkendt lægemiddel
5. Fast dosis-kombinationslægemidler
6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder
7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse

Del III: Særlige lægemidler

1. Biologiske lægemidler
 - 1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma
 - 1.2. Vacciner
2. Radioaktive lægemidler og prækursorer
 - 2.1. Radioaktive lægemidler
 - 2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning

3. Homøopatiske lægemidler
4. Plantelægemidler
5. Lægemidler til sjældne sygdomme

Del IV: Lægemidler til avanceret terapi

1. Indledning
2. Definitioner
3. Særlige krav vedrørende modul 3
 - 3.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi
 - 3.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi
 - 3.2.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne
 - 3.2.1.1. Lægemidler til genterapi, som indeholder en eller flere rekombinante nukleinsyresekvenser eller en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer eller virus
 - 3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, der indeholder genetisk modificerede celler
 - 3.2.2. Særlige krav
 - 3.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv
 - 3.3.1. Indledning: det færdige lægemiddel, det virksomme stof og udgangsmaterialerne

3.3.2. Særlige krav

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

3.3.2.2. Fremstillingsproces

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

3.3.2.4. Hjelpestoffer

3.3.2.5. Udviklingsstudier

3.3.2.6. Referencematerialer

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

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

3.4.2. Kombineret lægemiddel til avanceret terapi

4. Særlige krav vedrørende modul 4

4.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

4.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

4.2.1. Farmakologi

4.2.2. Farmakokinetik

- 4.2.3. Toksikologi
- 4.3. Særlige krav til lægemidler til somatisk celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv
 - 4.3.1. Farmakologi
 - 4.3.2. Farmakokinetik
 - 4.3.3. Toksikologi
- 5. Særlige krav vedrørende modul 5
 - 5.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi
 - 5.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi
 - 5.2.1. Farmakokinetiske undersøgelser på mennesker
 - 5.2.2. Farmakodynamiske undersøgelser på mennesker
 - 5.2.3. Sikkerhedsundersøgelser
 - 5.3. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til somatisk celleterapi
 - 5.3.1. Lægemidler til somatisk celleterapi, hvor virkningsmåden er baseret på produktion af en eller flere definerede aktive biomolekyler
 - 5.3.2. Biodistribution, persistens og engraftment på lang sigt af bestanddelene i lægemidlet til somatisk celleterapi

5.3.3. Sikkerhedsundersøgelser

5.4. Særlige krav i forbindelse med lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

5.4.1. Farmakokinetiske undersøgelser

5.4.2. Farmakodynamiske undersøgelser

5.4.3. Sikkerhedsundersøgelser

Indledning og generelle principper

- 1) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og skal følge den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i "The rules governing medicinal products in the European Community", Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD) ("De Europæiske Fællesskabers CTD-forelæggelse").
- 2) Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i fem moduler: modul 1 med EU-specifikke administrative data, modul 2 med kvalitetsmæssige, ikkekliniske og kliniske resuméer, modul 3 med kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger, modul 4 med ikkekliniske rapporter og modul 5 med rapporter om kliniske undersøgelser. Denne forelæggelse følger et fælles format for alle ICH-regioner¹ (Den Europæiske Union, Amerikas Forenede Stater, Japan). Disse fem moduler skal udformes helt i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er detaljeret beskrevet i Volume 2 B i den i nr. 1 omhandlede Notice to Applicants.

¹ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

- 3) De Europæiske Fællesskabers CTD-forelæggelse gælder for alle typer ansøgninger om markedsføringstilladelse, uanset hvilken procedure der skal anvendes (centraliseret, gensidig anerkendelse eller national), og uanset om der er tale om fuldstændige, forkortede, bibliografiske eller samtykkebaserede ansøgninger. Den gælder også alle typer produkter, herunder nye originalpræparater (NCE), radioaktive lægemidler, plasmaderivater, vacciner, plantelægemidler osv.
- 4) Ved udarbejdelsen af sagsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til de videnskabelige retningslinjer for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af humanmedicinske lægemidler, der er vedtaget af Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter/Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler og offentliggjort af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering/agenturet, og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af "The rules governing medicinal products in the European Community".
- 5) Med hensyn til kvalitetsaspektet (kemisk, farmaceutisk og biologisk) i sagsmaterialet gælder alle monografier, herunder de generelle monografier, og de generelle kapitler i den europæiske farmakopé.
- 6) Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i direktiv (EU) 2017/1572 og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer om god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i "The rules governing medicinal products in the European Community", Volume 4.

- 7) Alle oplysninger, der er relevante for evalueringen af det pågældende lægemiddel, skal anføres i ansøgningen, uanset om de er gunstige eller ugunstige for lægemidlet. Specielt skal alle relevante oplysninger om eventuelle ufuldstændige eller afbrudte farmakologisk-toksikologiske eller kliniske afprøvninger eller forsøg vedrørende lægemidlet og/eller gennemførte forsøg vedrørende terapeutiske indikationer, som ikke er omfattet af ansøgningen, anføres.
- 8) Alle kliniske forsøg, der foretages i Unionen, skal opfylde kravene i forordning (EU) nr. 536/2014. Hvis der ved behandlingen af en ansøgning vedrørende lægemidler, der er beregnet til brug inden for Unionen, skal tages hensyn til kliniske forsøg, som er foretaget uden for Unionen, skal udformningen og gennemførelsen af forsøgene og rapporteringen om dem være i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske principper, som svarer til bestemmelserne i forordning (EU) nr. 536/2014. De skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske principper, som bl.a. fremgår af Helsingfors-erklæringen.
- 9) Ikkekliniske (farmakologisk-toksikologiske) undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med de bestemmelser om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/9/EF² og 2004/10/EF³.
- 10) Medlemsstaterne skal også sikre, at alle afprøvninger på dyr foretages i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU.

² Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/9/EF af 11. februar 2004 om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 28, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/9/oj>).

³ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/10/oj>).

- 11) Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle lægemiddelovervågningsoplysninger indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i dataene i sagsmaterialet indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008⁴ eller, hvis det er relevant, i overensstemmelse med nationale bestemmelser samt kravene i Volume 9 i Kommissionens publikation "The rules governing medicinal products in the European Community".

Dette bilag er inddelt i fire dele:

- I del I beskrives kravene til ansøgningens format, produktresuméet, mærkningen, indlægssedlen og indgivelsen af ansøgningen for standardansøgninger (modul 1-5).
- Del II vedrører undtagelser for særlige ansøgninger, dvs. almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler, fast dosis-kombinationer, biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, særlige omstændigheder og kombinerede ansøgninger (dels baseret på bibliografiske referencer, dels på egne undersøgelser).
- Del III vedrører de særlige krav til ansøgninger for biologiske lægemidler (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radioaktive lægemidler, homøopatiske lægemidler, plantelægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme.

⁴ Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler (EUT L 334 af 12.12.2008, s. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

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

DEL I

STANDARDKRAV TIL SAGSMATERIALE I FORBINDELSE MED ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

1.1. **Indholdsfortegnelse**

Sagsmaterialet i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fuldstændig indholdsfortegnelse for modul 1-5.

1.2. **Ansøgningsformular**

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

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

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

Ud over de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen som defineret i artikel 146, en liste over lande, hvor der er givet tilladelse, kopier af alle produktresuméer, jf. artikel 65, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

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

1.3. Produktresumé, mærkning og indlægsseddel

1.3.1. *Produktresumé*

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til produktresumé, jf. artikel 65.

1.3.2. *Mærkning og indlægsseddel*

Der skal fremlægges et forslag til mærkning af den indre og den ydre emballage samt til indlægssedlen. Forslagene skal opfylde de krav, der er fastsat i artikel 66-82 om mærkning af humanmedicinske lægemidler og om indlægssedlen og i bilag IV og VI.

1.3.3. *Modeller og prøver*

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

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

Sammen med de administrative data i ansøgningsformularen skal der i påkommende tilfælde indgives kopier af produktresuméerne, jf. artikel 65 og 46, stk. 1-5, som godkendt af medlemsstaterne og en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

1.4. **Oplysninger om eksperterne**

I overensstemmelse med artikel 8, stk. 2, skal eksperter fremlægge rapporter med deres bemærkninger til de dokumenter og oplysninger, som udgør sagsmaterialet i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse, specielt vedrørende modul 3, 4 og 5 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation, ikkeklinisk dokumentation og klinisk dokumentation). Eksperterne skal tage stilling til de kritiske punkter vedrørende kvaliteten af lægemidlet og de undersøgelser, der er gennemført på dyr og mennesker, og de skal desuden fremlægge alle de oplysninger, der er relevante for evalueringen.

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

1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger

De særlige krav for forskellige typer ansøgninger behandles i dette bilags del II.

1.6. Miljørisikovurdering

Når det er relevant, skal ansøgninger om markedsføringstilladelse indbefatte en vurdering af de mulige risici for miljøet som følge af anvendelsen og/eller bortskaffelsen af lægemidlet og indeholde forslag til mærkning af lægemidlet herom. Der skal i risikovurderingen tages stilling til miljørisici i forbindelse med udsætning i miljøet af lægemidler bestående af eller indeholdende genetisk modificerede organismer (GMO'er) som defineret i artikel 2 i direktiv 2001/18/EF.

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

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

Oplysningerne skal bestå af:

- en indledning
- en kopi af en eventuel skriftlig godkendelse eller eventuelle skriftlige godkendelser af udsætning i miljøet af de genetisk modificerede organismer i forsknings- og udviklingsøjemed i overensstemmelse med del B i direktiv 2001/18/EF
- de oplysninger, der kræves i henhold til bilag II-IV til direktiv 2001/18/EF, herunder detektions- og identifikationsmetoder samt den entydig identifikator for den genetisk modificerede organisme, plus eventuelle yderligere oplysninger om de genetisk modificerede organismer eller lægemidlet, der kan være relevante for at evaluere miljørisikoen
- en miljørisikovurderingsrapport (MRV-rapport) udarbejdet på grundlag af de oplysninger, der er fastsat i bilag III og IV til direktiv 2001/18/EF, og i overensstemmelse med bilag II til nævnte direktiv

- under hensyn til ovennævnte oplysninger og MRV'en en konklusion med forslag om en passende risikohåndteringsstrategi, hvori der for de pågældende genetisk modificerede organismer og det pågældende lægemiddel indgår en plan for overvågningen efter markedsføringen og peges på særlige oplysninger, som skal fremgå af produktresuméet, af mærkningen og af indlægssedlen
- passende foranstaltninger til orientering af offentligheden.

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

2. MODUL 2: RESUMÉER

Formålet med dette modul er at give et resumé af de kemiske, farmaceutiske, biologiske, ikkekliniske og kliniske data indeholdt i modul 3, 4 og 5 i sagsmaterialet i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse; modulet skal desuden indeholde de rapporter/oversigter, der er beskrevet i dette direktivs artikel 8.

De kritiske punkter skal behandles og analyseres. Der skal forelægges faktuelle resuméer med tabeller. Disse rapporter skal indeholde krydshenvisninger til tabeller eller til de oplysninger, der er indeholdt i hoveddokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation), modul 4 (ikkeklinisk dokumentation) og modul 5 (klinisk dokumentation).

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

2.1. **Indholdsfortegnelse**

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

2.2. **Indledning**

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

2.3. **Kvalitetsrelateret generelt resumé**

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

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

2.4. Ikkeklinisk oversigt

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

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

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

Der skal foretages en særlig sikkerhedsvurdering af alle nye hjælpestoffer.

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

2.5. Klinisk oversigt

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

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

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

2.6. Ikkeklinisk resumé

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

- indledning
- farmakologisk resumé i tekstform
- farmakologisk resumé i tabelform
- farmakokinetisk resumé i tekstform
- farmakokinetisk resumé i tabelform
- toksikologisk resumé i tekstform

- toksikologisk resumé i tabelform.

2.7. **Klinisk resumé**

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

De kliniske oplysninger i resuméform skal forelægges i følgende rækkefølge:

- resumé af biofarmaceutik og dertil knyttede analysemetoder
- resumé af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi
- resumé af klinisk virkning
- resumé af klinisk sikkerhed
- resumé af de enkelte undersøgelser.

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

3.1. Format og forelæggelse

Modul 3's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse

- Datakorpus

- *Virksomt stof*

Generelle oplysninger

- Nomenklatur

- Struktur

- Generelle egenskaber

Fremstilling

- Fremstiller(e)

- Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol

- Materialekontrol

- Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter
- Procesvalidering og/eller -evaluering
- Udvikling af fremstillingsprocessen

Karakterisering

- Forklaring af strukturen og andre kendetegn
- Urenheder

Kontrol af det virksomme stof

- Specifikation
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Batchanalyser
- Begrundelse for specifikationen

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

- Resumé og konklusioner vedrørende stabiliteten
- Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen
- Stabilitetsdata
- *Det færdige lægemiddel*

Beskrivelse af lægemidlet og lægemidlets sammensætning

Farmaceutisk udvikling

- Lægemidlets bestanddele
 - Virksomt stof
 - Hjelpestoffer
- Lægemiddel
 - Udvikling af formuleringen
 - Overskud
 - Fysisk-kemiske og biologiske egenskaber
 - Udvikling af fremstillingsprocessen

- Beholderens lukkemekanisme
- Mikrobiologiske egenskaber
- Kompatibilitet

Fremstilling

- Fremstiller(e)
- Batchformel
- Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol
- Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter
- Procesvalidering og/eller -evaluering

Kontrol af hjælpestoffer

- Specifikationer
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Begrundelse for specifikationer
- Hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse
- Nye hjælpestoffer

Kontrol af det færdige lægemiddel

- Specifikation(er)
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Batchanalyser
- Karakterisering af urenheder
- Begrundelse for specifikation(er)

Referencestandarder eller -materialer

Beholderens lukkemekanisme

Stabilitet

- Resumé og konklusion vedrørende stabiliteten
- Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen
- Stabilitetsdata
- *Appendikser*
 - Faciliteter og udstyr (kun biologiske lægemidler)

- Sikkerhedsevaluering vedrørende fremmede agenser
- Hjelpestoffer
- *Yderligere EU-oplysninger*
 - Procesvalideringsskema for lægemidlet
 - Medicinsk udstyr
 - Egnethedscertifikat(er)
 - Lægemidler indeholdende eller fremstillet under anvendelse af stoffer af animalsk og/eller human oprindelse (TSE-procedure)
- Litteraturhenvisninger

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

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

- 3) Dette modul skal derudover give detaljerede oplysninger om de udgangs- og råmaterialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof/de virksomme stoffer, og om de hjælpestoffer, der indgår i formuleringen af det færdige lægemiddel.
- 4) Alle de procedurer og metoder, der anvendes ved fremstilling og kontrol af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, skal beskrives så detaljeret, at de kan gentages i kontrolforsøg, der udføres på anmodning fra den kompetente myndighed. Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal valideres. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Hvis der er tale om afprøvningsmetoder, der indgår i den europæiske farmakopé, skal denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til monografien eller monografierne og det eller de generelle kapitler i den europæiske farmakopé.
- 5) Monografierne i den europæiske farmakopé er gældende for alle stoffer, præparater og lægemiddelformer, der er indeholdt i den. For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages.

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

Når der er tale om analyseprocedurer, der indgår i den europæiske farmakopé, erstattes denne beskrivelse i hvert relevant afsnit af en detaljeret henvisning til monografien eller monografierne og det eller de generelle kapitler i den europæiske farmakopé.

- 6) Hvis rå- eller udgangsmaterialer, virksomt stof/virksomme stoffer eller hjælpestof/hjælpestoffer hverken er beskrevet i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjeland's farmakopé accepteres. I så fald skal ansøgeren indgive en kopi af monografien og en validering af de analyseprocedurer, der er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse.

- 7) Hvis det virksomme stof og/eller et rå- eller udgangsmateriale eller hjælpestof/hjælpestoffer er omhandlet i en monografi i den europæiske farmakopé, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat, der, når det udstedes af Europarådets Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, skal forelægges i det relevante afsnit i dette modul. Sådanne certifikater vedrørende overensstemmelse med monografien i den europæiske farmakopé erstatter de relevante data i de tilsvarende afsnit, således som de er beskrevet i dette modul. Fremstilleren skal skriftligt over for ansøgeren garantere, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, siden Europarådets Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet udstedte overensstemmelsescertifikatet.
- 8) Er der tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at:
- i) den detaljerede beskrivelse af fremstillingsprocessen
 - ii) kvalitetskontrollen under fremstillingen, og
 - iii) procesvalideringen
- af fremstilleren af det virksomme stof indgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en masterfil for det virksomme stof.

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

- 9) Særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr (materiale fra drøvtyggere): På hvert trin i fremstillingsprocessen skal ansøgeren dokumentere, at de anvendte materialer opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i *Den Europæiske Unions Tidende*. Dokumentation for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i den europæiske farmakopé udstedt af Europarådets Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.
- 10) For fremmede agensers vedkommende skal der forelægges oplysninger med en vurdering af risikoen for potentiel kontaminering med fremmede agenser, både ikkevirale og virale, som fastsat i de relevante retningslinjer samt i den relevante generelle monografi og det generelle kapitel i den europæiske farmakopé.

- 11) Særlige apparater og særligt udstyr, som måtte blive anvendt i de forskellige faser af fremstillingen af og kontrollen med lægemidlet, skal beskrives tilstrækkelig detaljeret.
- 12) Hvis et produkt i overensstemmelse med artikel 1, stk. 8, andet afsnit, eller stk. 9, andet afsnit, i forordning (EU) 2017/745, er omfattet af dette direktiv, skal sagsmaterialet i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse, hvis et sådant foreligger, indeholde resultaterne af vurderingen af udstyrsdelens overensstemmelse med de relevante generelle krav til sikkerhed og ydeevne fastsat i bilag I til nævnte forordning, som er indeholdt i fremstillers EU-overensstemmelseserklæring, eller det relevante certifikat udstedt af et bemyndiget organ, der giver fremstilleren lov til at anbringe CE-mærkningen på det medicinske udstyr.

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

3.2.1. *Virksomt stof/virksomme stoffer*

3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer

- a) Der skal gives oplysning om det virksomme stofs nomenklatur, herunder det anbefalede INN-navn, navn i den europæiske farmakopé, hvis det er relevant, og kemisk(e) navn(e).

Der skal gives oplysning om strukturformlen, herunder relativ og absolut stereokemi, molekyleformel og den relative molekylemasse. For bioteknologiske lægemidler skal den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse oplyses, hvis det er relevant.

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

- b) I dette bilag forstås ved "udgangsmateriale" for så vidt angår biologiske lægemidler ethvert stof af biologisk oprindelse såsom mikroorganismer, organer og væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod eller plasma) fra mennesker eller dyr og bioteknologiske cellekonstruktioner (cellesubstrater, uanset om de er rekombinante eller ej, herunder primære celler).

Følgende anses som biologiske lægemidler: immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker; lægemidler, der falder ind under anvendelsesområdet for bilag I til forordning (EU) 2026/...⁺; lægemidler til avanceret terapi som defineret i dette direktivs artikel 5, stk. 1, nr. 8).

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

3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

- a) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen for det virksomme stof er for ansøgeren en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. For på tilfredsstillende vis at beskrive fremstillingsprocessen og proceskontrollen skal der forelægges oplysninger som fastsat i de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.
- b) Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal gives oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

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

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

- c) For biologiske lægemidler gælder nedenstående yderligere krav:

Udgangsmaterialets oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

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

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

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

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

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

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

Fremstillingsanlægget og -udstyret skal beskrives.

- d) Der skal forelægges oplysninger om afprøvninger og acceptkriterier, der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser.
- e) Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres i afsnittet vedrørende evaluering af den virale sikkerhed.
- f) Der skal forelægges en beskrivelse og drøftelse af væsentlige ændringer, der under udviklingen er foretaget af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og/eller af det sted, hvor det fremstilles.

3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

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

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

3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til rutinemæssig kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer, begrundelse for valget af disse specifikationer, analysemetoder og validering heraf.

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

3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

Referencepræparater og -standarder skal angives og beskrives detaljeret. Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra den europæiske farmakopé.

3.2.1.6. Beholder og lukkemekanisme for det virksomme stof

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderen og dens lukkemekanismer og specifikationerne herfor.

3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

- a) Der skal gives et resumé af de foretagne undersøgelser, hvilke protokoller der er anvendt, og resultaterne af undersøgelserne.
- b) Der skal i passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelser, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til generering af dataene, og oplysninger om valideringen af disse procedurer.
- c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelsen skal forelægges.

3.2.2. *Det færdige lægemiddel*

3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

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

- indholdsstofferne i det virksomme stof/de virksomme stoffer
- bestanddel(ene) i hjælpestofferne, uanset deres art eller mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

- de bestanddele, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde (hårde kapsler, bløde kapsler, rektalkapsler, overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter osv.)
- Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

Ved "almindeligt benyttede betegnelser" til angivelse af lægemidlernes bestanddele forstås, uanset anvendelsen af de øvrige bestemmelser i bilag I, nr. 3):

- for de stoffer, der er optaget i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre stoffer det internationale INN-navn som anbefalet af WHO eller, hvis et INN-navn ikke findes, den nøjagtige videnskabelige benævnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvorefter de er fremstillet, hvor det er relevant suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer angivelse som fastsat i de gennemførelsesretsakter, der vedtages i henhold til dette direktivs artikel 30, stk. 3, og/eller Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008⁵.

⁵ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 af 16. december 2008 om fødevarerilsætningsstoffer (EUT L 354 af 31.12.2008, s. 16, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

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

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

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

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

3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

I dette afsnit skal gives oplysninger om udviklingsundersøgelser, der er foretaget for at påvise, at doseringsformen, formuleringen, fremstillingsprocessen, beholderens lukkemekanisme, de mikrobiologiske egenskaber og brugervejledningen af egnet til den anvendelse, der er angivet i sagsmaterialet i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse.

De undersøgelser, der beskrives i dette afsnit, adskiller sig fra rutinemæssige kontrolundersøgelser, der foretages i henhold til specifikationer. De kritiske parametre for formulerings- og proceskendetegnene, der kan påvirke batchreproducerbarheden samt lægemidlets egenskaber og kvalitet, skal angives og beskrives. Eventuelle supplerende støttedata skal angives med henvisning til de relevante afsnit i modul 4 (rapporter om ikkekliniske undersøgelser) og modul 5 (rapporter om kliniske undersøgelser) i sagsmaterialet i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse.

- a) Det virksomme stofs kompatibilitet med hjælpestoffer og det virksomme stofs vigtigste fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke det færdige lægemiddels egenskaber eller forskellige virksomme stoffers kompatibilitet med hinanden, hvis der er tale om kombinationsprodukter, skal dokumenteres.
- b) Valget af hjælpestoffer, specielt under hensyn til deres respektive funktioner og koncentration, skal dokumenteres.
- c) Der skal gives en beskrivelse af udviklingen af det færdige lægemiddel under hensyn til den foreslåede administrationsvej og anvendelse.

- d) Eventuelle overskud i formuleringerne skal begrundes.
- e) Alle parametre, der er relevante for det færdige lægemiddels egenskaber, skal, for så vidt angår de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber, behandles og dokumenteres.
- f) Valget og optimeringen af fremstillingsprocessen samt forskelle mellem den fremstillingsproces, der anvendes ved fremstillingen af afgørende kliniske batch, og den proces, der anvendes ved fremstillingen af det foreslåede færdige lægemiddel, skal anføres.
- g) Beholderens og lukkemekanismens egnethed for opbevaring, transport og anvendelse af det færdige lægemiddel skal dokumenteres. Der skal eventuelt tages hensyn til en mulig interaktion mellem lægemidlet og beholderen.
- h) Doseringsformens mikrobiologiske egenskaber i forbindelse med ikkesterile og sterile lægemidler skal være i overensstemmelse med og dokumenteres som fastsat i den europæiske farmakopé.
- i) Det færdige lægemiddels kompatibilitet med rekonstitutionsdiluenda eller doseringstilbehør skal dokumenteres med henblik på at give egnede og understøttende oplysninger til mærkningen.

3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

- a) Den beskrivelse af fremstillingsmetoden, der i henhold til bilag I, nr. 6), skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Med henblik herpå skal den mindst omfatte:

- opregning af de forskellige faser i fremstillingen, herunder proceskontrol og dertil svarende acceptkriterier, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af lægemiddelformen eventuelt har kunnet fremkalde ændringer i bestanddelene
- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forsigtighedsregler, der er truffet for at sikre, at det færdige lægemiddel er ensartet
- angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikkestandardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet
- for sterile lægemidler detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet
- en detaljeret batchforskrift.

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

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

Disse afprøvninger er afgørende for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med hovedforskriften, når ansøgeren undtagelsesvis foreslår en analytisk metode til afprøvning af det færdige lægemiddel, der ikke omfatter assay af alle de virksomme stoffer (eller af de bestanddele af hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

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

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

3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

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

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i dette direktiv og/eller forordning (EF) nr. 1333/2008. Derudover skal farvestoffer opfylde renhedskriterierne i Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012⁶.

⁶ Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 af 9. marts 2012 om specifikationer for fødevaretilsætningsstoffer opført i bilag II og III til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 (EUT L 83 af 22.3.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

- b) Der skal forelægges detaljerede oplysninger om hvert hjælpestofs specifikationer og en begrundelse for anvendelsen af hjælpestoffet. Analyseprocedurerne skal beskrives og valideres behørigt.
- c) Der skal udvises særlig opmærksomhed, når der er tale om hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse.

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

Dokumentationen for, at nævnte Vejledning er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi om transmissibel spongiform encephalopati i den europæiske farmakopé, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

- d) Nye hjælpestoffer:

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

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

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

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

Oplysninger om kliniske undersøgelser skal gives i modul 5.

3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

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

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

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

3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

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

3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

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

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

3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet

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

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

4. MODUL 4: IKKEKLINISKE RAPPORTER

4.1. Modul 4's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse
- Undersøgelsesrapporter
 - *Farmakologi*
 - Primær farmakodynamik
 - Sekundær farmakodynamik
 - Sikkerhedsfarmakologi
 - Farmakodynamiske interaktioner
 - *Farmakokinetik*
 - Analysemetoder og valideringsrapporter

- Absorption
- Fordeling
- Metabolisme
- Udskillelse
- Farmakokinetiske interaktioner (ikkekliniske)
- Andre farmakokinetiske undersøgelser – interaktioner
- *Toksikologi*
 - Toksicitet ved enkeltindgift
 - Toksicitet ved gentagen indgift – interaktioner
 - Genotoksicitet
 - In vitro
 - In vivo (inkl. toksikokinetiske evalueringer til støtte heraf) – interaktioner
 - Karcinogenicitet
 - Længerevarende undersøgelser
 - Undersøgelser af kort eller mellemlang varighed
 - Andre undersøgelser – interaktioner

- Reproduktions- og udviklingstoksicitet
 - Fertilitet og tidlig fosterudvikling
 - Embryoføtal udvikling
 - Prænatal og postnatal udvikling
 - Undersøgelser, hvor afkommet (unge dyr) modtager doser og/eller evalueres yderligere
- Lokal tolerance – interaktioner
- *Andre toksicitetsundersøgelser*
 - Antigenicitet
 - Immuntoksicitet
 - Mekanistiske undersøgelser
 - Afhængighed
 - Metabolitter
 - Urenheder
 - Andet
- Litteraturhenvisninger

4.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

- 1) De farmakologiske og toksikologiske undersøgelser skal vise:
 - a) lægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller utilsigtede toksiske virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal evalueres i forhold til de foreliggende patologiske forhold
 - b) lægemidlets farmakologiske egenskaber, i både kvalitativ og kvantitativ tilknytning til forskriftsmæssig brug til mennesker. Samtlige resultater skal være pålidelige og almengyldige. Når det er hensigtsmæssigt, anvendes matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved evaluering af resultaterne.

Det er derudover nødvendigt, at klinikerne får oplysning om lægemidlets terapeutiske og toksikologiske potentiale.
- 2) For biologiske lægemidler såsom immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker kan kravene i dette modul tilpasses for de enkelte produkter; ansøgeren skal derfor begrunde det afprøvningsprogram, der gennemføres.

Ved udarbejdelse af afprøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

- Alle prøver, som kræver gentagen indgift af lægemidlet, skal udarbejdes, så der tages hensyn til eventuel induktion af eller interferens forårsaget af antistoffer.
 - Undersøgelse af forplantningsfunktionen, af den embryoføtale og perinatale toksicitet, af de mutagene egenskaber og af de karcinogene egenskaber skal overvejes. Når mistanken er rettet mod andre bestanddele end det virksomme stof/de virksomme stoffer, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.
- 3) Et hjælpestof, som anvendes for første gang på lægemiddelområdet, skal undersøges toksikologisk og farmakokinetisk.
- 4) Når der er mulighed for, at et lægemiddel vil undergå en væsentlig forringelse under opbevaringen, skal der tages hensyn til nedbrydningsprodukternes toksikologi.

4.2.1. *Farmakologi*

Den farmakologiske undersøgelse skal udføres efter to indbyrdes uafhængige principper.

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

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

Med hensyn til den farmakodynamiske lægemiddelinteraktion kan der gennemføres forsøg med kombinationer af virksomme stoffer enten ud fra farmakologiske præmisser eller ud fra indikationer for terapeutisk virkning. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse påvise de interaktioner, som kan gøre kombinationen anbefalelsesværdig til terapeutisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for kombinationen søges gennem terapeutiske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og omfanget af eventuelle bivirkninger skal under alle omstændigheder undersøges.

4.2.2. *Farmakokinetik*

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

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

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

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

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

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

4.2.3. Toksikologi

a) Toksicitet ved enkeltindgift

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

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

b) Toksicitet ved gentagen indgift – interaktioner

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

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

c) Genotoksicitet

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

d) Karcinogenicitet

Der skal normalt gennemføres forsøg, der kan afsløre karcinogene virkninger:

1. Disse undersøgelser skal gennemføres for så vidt angår alle lægemidler, der forventes anvendt klinisk på patienter igennem længere tid, enten kontinuerligt eller gentagne gange med afbrydelser.
2. Disse undersøgelser anbefales for nogle lægemidler, hvis der er mistanke om, at de kan være karcinogene, enten på grundlag af lægemidler af samme klasse eller lignende struktur eller på grundlag af resultater af undersøgelser for toksicitet ved gentagen indgift.
3. Det er ikke nødvendigt at gennemføre undersøgelser med entydigt genotoksiske sammensætninger, da de betragtes som karcinogene på tværs af artsgrænserne og dermed indebærer en fare for mennesker. Hvis et sådant lægemiddel er beregnet til at blive indgivet til mennesker gennem længere tid, kan det være nødvendigt at gennemføre en længerevarende undersøgelse for at påvise tidlige tumorfremkaldende virkninger.

e) Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der skal ved egnede afprøvninger foretages en undersøgelse af mulig forringelse af begge køns forplantningsevne samt skadelige virkninger på afkommet.

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

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

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

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

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

f) Lokal tolerance

Formålet med undersøgelser af den lokale tolerance er at fastslå, om lægemidler (både virksomme stoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i kroppen, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgift ved klinisk brug.

Afprøvningsstrategien skal være af en sådan art, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af lægemidlet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

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

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

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

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

5. MODUL 5: RAPPORTER VEDRØRENDE KLINISKE UNDERSØGELSER

5.1. Format og forelæggelse

Modul 5's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse for rapporterne vedrørende kliniske undersøgelser
- Fortegnelse over samtlige kliniske undersøgelser i tabelform
- Rapporter vedrørende kliniske undersøgelser
 - *Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af biotilgængelighed
 - Rapporter vedrørende sammenlignende undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens
 - Rapport vedrørende in vitro – in vivo-korrelationsundersøgelsen
 - Rapporter vedrørende bioanalytiske og analytiske metoder
 - *Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af plasmaproteinbinding
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af hepatisk metabolisme og interaktion
 - Rapporter vedrørende undersøgelser under anvendelse af andet humant biomateriale

- *Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos patienter
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med indre faktorer
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med ydre faktorer
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik
- *Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos raske forsøgspersoner
 - Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos patienter
- *Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed*
 - Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation
 - Rapporter vedrørende ikkekontrollerede kliniske undersøgelser

- Rapporter vedrørende analyser af data fra mere end én undersøgelse, herunder eventuelle formelle integrerede analyser, metaanalyser og bridging-analyser
- Andre rapporter
- *Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring*
- Litteraturhenvisninger

5.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

- a) De kliniske oplysninger, der skal fremlægges i henhold til artikel 10, stk. 1, og bilag I, nr. 12), skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkelig begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet opfylder kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske forsøg, gunstige såvel som ugunstige, meddeles.

- b) Forud for kliniske forsøg skal der altid gennemføres fyldestgørende farmakologiske og toksikologiske forsøg på dyr i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilags modul 4. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske undersøgelser, og ansøgeren skal derfor sørge for, at denne mindst har investigatorbrochuren til rådighed indeholdende samtlige relevante oplysninger, der var kendt før igangsættelsen af et klinisk forsøg, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data om dyr og resultaterne af tidligere kliniske forsøg, med fyldestgørende data til begrundelse af det påtænkte forsøgs art, omfang og varighed. De fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges på anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.
- c) Indehavere af en markedsføringstilladelse skal sørge for, at ejerne af dataene opbevarer vigtige dokumenter om kliniske forsøg (herunder case report forms) bortset fra patientjournaler:
- i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse
 - eller i mindst to år efter udstedelsen af den sidste markedsføringstilladelse i Unionen og indtil der ikke er flere ansøgninger om markedsføringstilladelse under behandling eller forberedelse i Unionen
 - eller mindst to år efter den formelle afbrydelse af den kliniske udvikling af det lægemiddel, der undersøges.

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

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

Sponsoren eller andre ejere af dataene skal opbevare al anden dokumentation vedrørende forsøget, så længe lægemidlet er tilladt. Denne dokumentation indbefatter: forsøgsprotokol inkl. begrundelsen for forsøgets gennemførelse, formål, statistisk udformning og metodologi, inkl. de vilkår hvorunder forsøget er gennemført og styret, oplysninger om det undersøgte lægemiddel, anvendt referencelægemiddel og/eller placebo, standardprocedurer, alle skriftlige bemærkninger til protokollen og procedurerne, investigatorbrochuren, case report forms for hver enkelt forsøgsperson, slutrapport og eventuelle certifikater for tilsyn. Sponsoren eller efterfølgende ejere skal opbevare slutrapporten i fem år, efter at lægemidlet ikke længere er tilladt.

Ud over de forsøg, der er foretaget inden for Unionen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden sørge for arkivering af dokumentation i overensstemmelse med forordning (EU) nr. 536/2014 og for gennemførelse af detaljerede retningslinjer.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres.

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

- d) Oplysninger om hvert klinisk forsøg skal være så detaljerede, at der kan foretages en objektiv bedømmelse:
- forsøgsprotokol, herunder begrundelsen for forsøget, målsætninger og statistisk udformning og metodologi samt de vilkår, hvorunder undersøgelsen er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det lægemiddel, som forsøget omfatter
 - eventuelle certifikater audit
 - fortegnelse over investigator(erne); hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, uddannelse og klinisk ansvarsområde samt anføre, hvor forsøget blev udført, og samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder case report forms for hver forsøgsperson
 - slutrapport underskrevet af investigator og for multicenterforsøg af alle investigatorer eller den koordinerende (hoved)investigator.
- e) De oplysninger vedrørende kliniske forsøg, der er omhandlet i litra d), fremsendes til de kompetente myndigheder. Efter aftale med de kompetente myndigheder kan ansøgeren dog udelade en del af oplysningerne. Efter anmodning skal den komplette dokumentation fremlægges straks.

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

- f) De kliniske observationer skal sammenfattes for hver enkelt forsøg med angivelse af:
- 1) antal behandlede forsøgspersoner fordelt efter køn
 - 2) udvælgelse og aldersfordeling i de undersøgte patientgrupper og sammenlignende forsøg
 - 3) antal patienter, der er udgået før forsøgenes afslutning, samt årsagerne hertil
 - 4) hvor kontrollerede forsøg blev udført på ovennævnte vilkår, hvorvidt kontrolgruppen:
 - ikke har modtaget behandling
 - har fået placebo
 - har fået et andet lægemiddel med kendt virkning

- har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler
 - 5) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
 - 6) angivelse af, hvilke patienter der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, gravide eller menstruerende kvinder, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand specielt må tages i betragtning
 - 7) parametre eller evalueringskriterier vedrørende virkningen og resultaterne udtrykt ved hjælp af disse parametre
 - 8) en statistisk evaluering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og de variable faktorer kræver en sådan.
- g) Derudover skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende:
- 1) eventuelle tegn på tilvænning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænning
 - 2) enhver interaktion, der er konstateret i forbindelse med samtidig indgift af andre lægemidler
 - 3) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra forsøgene
 - 4) dødsfald, som er indtruffet under forsøget eller inden for opfølgningsperioden.

- h) Oplysninger om en ny kombination af virksomme stoffer skal være af samme art som dem, der forlanges for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere kombinationens sikkerhed og virkning.
- i) Hvis data helt eller delvis udelades, skal dette begrundes. Hvis der optræder uventede resultater under forsøgene, skal yderligere prækliniske toksikologiske og farmakologiske forsøg udføres og gennemgås.
- j) Hvis lægemidlet er bestemt til langtidsanvendelse, skal der gives oplysninger om eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen indgift samt om selve fastsættelsen af langtidsdoseringen.

5.2.1. *Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser*

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

Derudover skal der om fornødent foretages en vurdering af biotilgængeligheden for at bestemme bioækvivalensen for lægemidler, der er omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a), i direktiv 2001/83/EF i dets oprindelige udgave.

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

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

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

5.2.3. *Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*

a) Følgende farmakokinetiske egenskaber skal beskrives:

- absorption (hastighed og omfang)
- fordeling
- metabolisme
- udskillelse.

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

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

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

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

5.2.4. *Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*

- a) Den farmakodynamiske virkning i relation til effekten skal påvises, herunder:
- dosis-respons-sammenhængen og dennes tidsforløb
 - begrundelse for dosering og indgiftsforhold
 - eventuelt virkningsmekanisme.

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

Påvisningen af farmakodynamiske virkninger hos mennesket begrunder ikke i sig selv konklusioner vedrørende en bestemt potentiel terapeutisk effekt.

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

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

5.2.5. *Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed*

5.2.5.1. Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

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

- 1) Så vidt muligt, og særligt ved forsøg, hvor virkningen af lægemidlet ikke kan måles objektivt, skal der dog træffes foranstaltninger til at undgå bias, herunder randomiseringsmetoder og blindteknik.
- 2) Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (herunder beregninger af forsøgets statistiske værdi), hvilket signifikansniveau der anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. De foranstaltninger, der træffes for at undgå bias, særlig randomiseringsmetoder, skal dokumenteres. Inddragelse af et stort antal forsøgspersoner i et forsøg må ikke betragtes som en tilstrækkelig erstatning for et velkontrolleret forsøg.

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

5.2.5.2. *Rapporter vedrørende ikkekontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser*

Disse rapporter skal forelægges.

5.2.6. *Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring*

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

5.2.7. *Case report forms og patientlister*

Når case report forms og patientlister indgives i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet, skal de foreligge i samme rækkefølge som rapporterne vedrørende de kliniske undersøgelser og være indekseret efter undersøgelse.

DEL II

SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
OG KRAV I FORBINDELSE HERMED

Nogle lægemidler er karakteriseret ved specifikke aspekter, som er af en sådan art, at det er nødvendigt at tilpasse de krav, der stilles til sagsmaterialet i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse som fastlagt i dette bilags del I. For at tage hensyn til disse særlige forhold skal ansøgere fremlægge sagsmaterialet i hensigtsmæssig og tilpasset form.

1. ALMINDELIG ANERKENDT ANVENDELSE PÅ DET MEDICINSKE OMRÅDE

Hvad angår lægemidler, hvor det virksomme stof/de virksomme stoffer finder "almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område" som omhandlet i artikel 14 og er effektive og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser.

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

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

Følgende særlige regler finder anvendelse for at påvise almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område:

- a) De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå "almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område" for et lægemiddels bestanddele, er:
 - den periode, hvori et stof er blevet anvendt
 - kvantitative aspekter ved brugen af stoffet

- graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur), og
- kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

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

- b) Den dokumentation, som ansøgeren forelægger, bør dække alle aspekter af vurderingen af sikkerheden og/eller effektiviteten og skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både gunstig og ugunstig, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om "almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område" er det specielt nødvendigt at påpege, at "bibliografisk reference" til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende forsøg og afprøvninger kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.

- c) Der skal især være opmærksomhed på eventuelle manglende oplysninger, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller effektivitetsniveau, skønt der mangler nogle undersøgelser.
- d) De ikkekliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskelligt fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det lægemiddel, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.
- e) Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

2. LÆGEMIDLER, DER I DET VÆSENTLIGE SVARER TIL ET ALLEREDE GODKENDT LÆGEMIDDEL

- a) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. i), i direktiv 2001/83/EF i dets oprindelige udgave (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel), skal indeholde de data, der er beskrevet i dette bilags del I, modul 1, 2 og 3, forudsat at ansøgeren har fået tilladelse fra indehaveren af den oprindelige markedsføringstilladelse til at krydshenvise til indholdet af dennes modul 4 og 5.
- b) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83/EF i dets oprindelige udgave (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, dvs. generiske lægemidler) skal indeholde de data, der er beskrevet i dette bilags del I, modul 1, 2 og 3, samt data, der viser biotilgængelighed og bioækvivalens med det oprindelige lægemiddel, forudsat at sidstnævnte ikke er et biologisk lægemiddel (jf. del II, punkt 4: Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler).

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

- Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.
- Et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og hvis det er relevant, de nedbrydningsprodukter, der opstår under opbevaring), og som foreslås anvendt i det lægemiddel, der skal markedsføres, samt en evaluering af disse urenheder.
- En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i henhold til retningslinjerne for biotilgængeligheds- og bioækvivalensundersøgelser.
- En ajourføring af den relevante litteratur, der er offentliggjort om stoffet og den nuværende anvendelse. Artikler i "peerreview"-tidsskrifter kan eventuelt kommenteres med henblik herpå.
- Enhver påstand i produktresuméet, som ikke kendes fra eller udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, bør behandles i de ikkekliniske/kliniske oversigter/resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.
- Yderligere data bør, hvis det er relevant, forelægges af ansøgeren som dokumentation for sikkerheds- og effektivitetsækvivalensen hvad angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof, når ansøgeren påstår, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel.

3. SUPPLERENDE DATA, DER KRÆVES I SÆRLIGE SITUATIONER

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

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

4. BIOSIMILÆRE LÆGEMIDLER

Det kan forekomme, at bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83/EF i dets oprindelige udgave ikke er tilstrækkelige i forbindelse med biologiske lægemidler. Hvis de oplysninger, der kræves i forbindelse med lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler (generiske lægemidler), ikke gør det muligt at påvise, at to biologiske lægemidler svarer til hinanden, skal der fremlægges supplerende oplysninger, navnlig den toksikologiske og kliniske profil.

Når et biologisk lægemiddel som defineret i artikel 5, stk. 1, nr. 14), som henviser til et oprindeligt lægemiddel, der er blevet tildelt en markedsføringstilladelse i Unionen, fremlægges af en uafhængig ansøger med henblik på en markedsføringstilladelse efter udløbet af databeskyttelsesperioden, skal følgende fremgangsmåde anvendes:

- De oplysninger, der skal gives, skal ikke begrænses til modul 1, 2 og 3 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data) suppleret med data om bioækvivalens og biotilgængelighed. Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre ikkekliniske og egnede kliniske data) der skal fremlægges.
- Da der findes mange forskellige biologiske lægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt lægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i modul 4 og 5.

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

5. FAST DOSIS-KOMBINATIONSLÆGEMIDLER

Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra b), i direktiv 2001/83/EF i dets oprindelige udgave skal vedrøre nye lægemidler fremstillet af mindst to virksomme stoffer, som ikke tidligere er blevet godkendt som et fast dosis-kombinationslægemiddel.

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

6. DOKUMENTATION FOR ANSØGNINGER UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Når ansøgeren i henhold til artikel 48, stk. 1 og 2, kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om effekt og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, fordi:

- de for det pågældende lægemiddel angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller
- videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller
- det vil stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger,

kan markedsføringstilladelsen gives med visse bestemte forbehold.

Disse forbehold kan omfatte følgende:

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

- Det pågældende lægemiddel må kun udleveres på recept og må i visse tilfælde kun indgives under strengt lægeligt tilsyn, evt. på et hospital, og hvis der er tale om et radioaktivt lægemiddel, må det kun indgives af en dertil bemyndiget person.
- Indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

7. KOMBINEREDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

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

DEL III

SÆRLIGE LÆGEMIDLER

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

1. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma

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

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

- Ved en Plasma Master File forstås en selvstændig dokumentation, som er adskilt fra sagsmaterialet til markedsføringstilladelsen, og som indeholder alle relevante detaljerede oplysninger om de særlige kendetegn ved det komplette plasma fra mennesker, som anvendes som udgangsmateriale og/eller råvare til fremstilling af sub-/mellemlfraktioner, bestanddele af hjælpestoffer og et virksomt stof/virksomme stoffer, som udgør en del af lægemidlerne eller det medicinske udstyr omhandlet i forordning (EU) 2017/745.

- Ethvert center eller institut til fraktionering/forarbejdning af plasma fra mennesker skal udarbejde og ajourføre det sæt detaljerede relevante oplysninger, der er omhandlet i Plasma Master File'en.
- Plasma Master File'en indgives til agenturet eller den kompetente myndighed af ansøgeren om markedsføringstilladelse eller af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Er ansøgeren om markedsføringstilladelse eller indehaveren af markedsføringstilladelsen en anden end indehaveren af Plasma Master File'en, skal Plasma Master File'en stilles til rådighed for ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, således at denne kan fremlægge den for den kompetente myndighed. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har under alle omstændigheder ansvaret for lægemidlet.
- Den kompetente myndighed, der evaluerer ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal afvente, at agenturet udsteder certifikatet, før den træffer afgørelse om ansøgningen.
- Ethvert sagsmateriale i forbindelse med en markedsføringstilladelse for et lægemiddel, som indeholder bestanddele fremstillet på basis af plasma fra mennesker, skal henvise til den Plasma Master File, der vedrører den plasma, der er anvendt som udgangsmateriale/råvare.

b) Indhold

I overensstemmelse med forordning (EU) 2024/1938, der vedrører kravene til donorer og kontrol med donationer, skal Plasma Master File'en indeholde oplysninger om det plasma, der anvendes som udgangsmateriale/råvare, herunder især:

1) Plasmaets oprindelse

- i) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor indsamlingen af blod/plasma finder sted, herunder tilsyn og godkendelse, og epidemiologiske data om infektioner, der kan overføres med blod.
- ii) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor donationer og plasmapooler analyseres, herunder tilsyns- og godkendelsesstatus.
- iii) Kriterierne for udvælgelse/eksklusion af blod- eller plasmadonorer.
- iv) Det system, der er indført for at kunne spore hver enkelt donation fra indsamlingsstedet for blod/ plasma til de færdige lægemidler og omvendt.

2) Plasmaets kvalitet og sikkerhed

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

- iii) Tekniske kendetegn for poser til indsamling af blod og plasma, herunder oplysninger om de antikoaguleringsopløsninger, der er anvendt.
 - iv) Opbevarings- og transportforholdene for plasma.
 - v) Procedure for eventuelle lageropgørelser og/eller karantæneperioder.
 - vi) Karakterisering af plasmapoolen.
- 3) Det system, der er indført mellem på den ene side den, der fremstiller lægemidler på basis af plasma, og/eller den, der fraktionerer/forarbejder plasma, og på den anden side de centre eller institutter, der indsamler og analyserer blod/plasma, til fastlæggelse af vilkårene for deres samarbejde og aftalte specifikationer.

Plasma Master File'en skal desuden indeholde en liste over de lægemidler, som Plasma Master File'en gælder for, uanset om der er givet markedsføringstilladelse til lægemidlerne, eller en markedsføringstilladelse er i færd med at blive givet, herunder lægemidler omhandlet i artikel 2 i forordning (EU) nr. 536/2014.

- c) Evaluering og certificering
- For lægemidler, som endnu ikke er godkendt, skal ansøgeren om markedsføringstilladelse indgive et fuldstændigt sagsmateriale til en kompetent myndighed og vedlægge en særskilt Plasma Master File, hvis en sådan ikke allerede findes.

- Plasma Master File'en evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet. En positiv evaluering resulterer i et certifikat om, at Plasma Master File'en overholder EU-lovgivningen, der skal ledsages af evalueringsrapporten. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Unionen.
- Plasma Master File'en skal opdateres og gencertificeres hvert år.
- Senere ændringer af vilkårene i Plasma Master File'en skal ske i overensstemmelse med evalueringsproceduren i forordning (EF) nr. 1234/2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, der er omfattet af anvendelsesområdet for forordning (EU) 2026/...⁺. Betingelserne for vurdering af disse ændringer er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008.
- Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Plasma Master File'en for det pågældende lægemiddel eller de pågældende lægemidler.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

1.2. Vacciner

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

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

a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

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

- En vaccine kan indeholde en eller flere bestemte vaccineantigener. Der er lige så mange virksomme stoffer som vaccineantigener i en vaccine.
- En kombineret vaccine indeholder mindst to bestemte vaccineantigener til forebyggelse af en eller flere infektionssygdomme.
- En monovalent vaccine er en vaccine, som indeholder et vaccineantigen til forebyggelse af en enkelt infektionssygdom.

b) Indhold

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

Virksomt stof

1. Generelle oplysninger, herunder overensstemmelse med de(n) relevante monografi(er) i den europæiske farmakopé.
2. Oplysninger om fremstillingen af det virksomme stof: Herunder hører oplysninger om fremstillingsprocessen, oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer, særlige foranstaltninger vedrørende sikkerhedsevaluering af TSE og fremmede agenser samt faciliteter og udstyr.
3. Karakterisering af det virksomme stof

4. Kvalitetskontrol af det virksomme stof
5. Referencestandard og -materialer
6. Beholder og lukkemekanisme for det virksomme stof
7. Det virksomme stofs stabilitet.

c) Evaluering og certificering

- For nye vacciner, som indeholder et nyt vaccineantigen, skal ansøgeren til en kompetent myndighed indsende et fuldstændigt sagsmateriale i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse, herunder alle de Vaccine Antigen Master Files, der svarer til hvert enkelt vaccineantigen, som er en bestanddel af den nye vaccine, hvis der ikke allerede findes en Master File for det enkelte vaccineantigen. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af hver Vaccine Antigen Master File. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt Vaccine Antigen Master File overholder fællesskabslovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Unionen.
- Bestemmelserne i første led finder også anvendelse på enhver vaccine, som består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om en eller flere af disse vaccineantigener er en bestanddel af vacciner, der allerede er godkendt i Unionen.

- Ændringer i indholdet af en Vaccine Antigen Master File for en vaccine, der er godkendt i Unionen, skal evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet i overensstemmelse med den procedure, der er fastlagt i forordning (EF) nr. 1234/2008. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at Vaccine Antigen Master File'en overholder EU-lovgivningen. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Unionen.
- Uanset bestemmelserne i dette litras første, andet og tredje led (evaluering og certificering), hvor en Vaccine Antigen Master File kun vedrører en vaccine, som er omfattet af en markedsføringstilladelse, som ikke er blevet udstedt/ikke vil blive udstedt efter en EU-procedure, og forudsat at den godkendte vaccine indeholder vaccineantigener, som ikke er blevet evalueret ved en fællesskabsprocedure, skal den videnskabelige og tekniske evaluering af den nævnte Vaccine Antigen Master File og senere ændringer heraf udføres af den nationale kompetente myndighed, som har udstedt markedsføringstilladelsen.
- Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Vaccine Antigen Master File'en for det eller de pågældende lægemidler.

2. RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER OG PRÆKURSorer

2.1. Radioaktive lægemidler

Med henblik på dette kapitel skal ansøgninger i henhold til artikel 17, stk. 1, og bilag I, nr. 22), indeholde et fuldstændigt sagsmateriale, herunder følgende specifikke detaljerede oplysninger:

Modul 3

- a) I forbindelse med et kit til radioaktive lægemidler, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses det virksomme stof for at være den del af formuleringen, som er beregnet til at bære eller binde radionukliden. I beskrivelsen af fremstillingsmetoden for kit til radioaktive lægemidler skal indgå nærmere oplysninger om fremstillingen af kittet og om den anbefalede færdigbehandling med henblik på fremstillingen af det radioaktive lægemiddel. De nødvendige specifikationer for radionukliden skal, hvor det er relevant, angives i overensstemmelse med den generelle monografi eller de specifikke monografier i den europæiske farmakopé. Desuden skal ethvert indholdsstof, der er væsentligt for den radioaktive mærkning, angives. Strukturen af den forbindelse, der er mærket radioaktiv, skal også beskrives.

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

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

- b) Radionuklidens art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet skal angives nærmere.
- c) Udgangsmaterialer omfatter også bestrålingsmaterialer.
- d) Den kemiske/radiokemiske renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen skal angives.
- e) Radionuklidisk renhed, den radiokemiske renhed og specifikke aktivitet skal angives.
- f) For generatorer skal der forelægges oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionuklider. For generatoreluater skal der fremlægges analysemetoder for moderradionuklider og for andre bestanddele i generatorsystemet.
- g) Kravet om at angive indholdet af virksomme stoffer i masse af virksomme dele gælder kun for radioaktive kit. For radionuklider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato og om nødvendigt, tidspunkt med henvisning til tidszone. Strålingstypen skal angives.
- h) For kit skal specifikationerne for det færdige produkt omfatte prøvning af produkternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske renhed og radionuklidiske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres, og der skal foretages en assay heraf.
- i) Der skal gives oplysninger om stabilitet for radionuklidgeneratorer, radionuklidkit og radioaktive produkter. For radioaktive lægemidler i flerdosis hætteglas/flerdosisampuller skal stabiliteten under brug dokumenteres.

Modul 4

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

Modul 5

Resultaterne af de kliniske forsøg skal i givet fald angives i kliniske resuméer eller på anden vis godtgøres.

2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning

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

Der skal navnlig i givet fald gives følgende oplysninger:

Modul 3

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

Modul 4

Med hensyn til toksicitet ved enkelt og gentagen indgift skal resultaterne af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis, der er fastsat i direktiv 2004/9/EF og 2004/10/EF, angives, medmindre det godtgøres, hvorfor disse resultater ikke angives.

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

Oplysninger om den kemiske toksicitet og den relevante "kolde" nuklids karakter skal angives.

Modul 5

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

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

3. HOMØOPATISKE LÆGEMIDLER

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af modul 3 og 4 på homøopatiske lægemidler som defineret i artikel 5, stk. 1, nr. 67).

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder med følgende ændringer anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 131, stk. 2, som led i en forenklet registrering af homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 130, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske lægemidler omhandlet i artikel 137, stk. 1.

a) Terminologi

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i sagsmaterialet i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i den europæiske farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. Hvis det er relevant, angives det traditionelle navn/de traditionelle navne, som benyttes i hver medlemsstat.

b) Kontrol med udgangsmaterialer

Oplysninger og dokumentation vedrørende udgangsmaterialerne – dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel – som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

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

Sker der fortynding, bør de enkelte trin af fortyndingen foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i den europæiske farmakopé, eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats farmakopé.

c) Kontrolforsøg med det færdige lægemiddel

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

Der skal foretages identifikation og assay af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at alle toksikologisk relevante bestanddele ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages assay på disse, f.eks. på grund af dets fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

d) Stabilitetsforsøg

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

Modul 4

Bestemmelserne i modul 4 finder med følgende specifikationer anvendelse på forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 130, stk. 1.

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

4. PLANTELÆGEMIDLER

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

Modul 3

Bestemmelserne i modul 3, herunder overensstemmelse med en monografi (monografier) i den europæiske farmakopé, finder anvendelse på godkendelse af plantelægemidler. Den videnskabelige viden på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, tages i betragtning.

Følgende særlige aspekter med hensyn til plantelægemidler skal anføres:

1) Droger og drogetilberedninger

I dette bilag anvendes "droger og drogetilberedninger" i samme betydning som "herbal drugs and herbal drug preparations" i den europæiske farmakopé.

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

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

Som dokumentation for afsnittet om drogens/drogernes henholdsvis drogetilberedningens/-tilberedningernes struktur anføres: den fysiske form, en beskrivelse af bestanddelene, herunder kendt terapeutisk virkemåde eller markører (molekylformel, relativ molekylvægt, strukturformel, herunder relativ og absolut stereokemi, molekylformel og relativ molekylvægt) samt andre bestanddele.

Afsnittet om fremstilleren af drogen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået sted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen/indsamlingen og afprøvningen af drogen.

Afsnittet om fremstilleren af drogetilberedningen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået fremstillingssted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen og afprøvningen af drogetilberedningen.

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

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

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

Hvad angår beskrivelsen af drogens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om botaniske, makroskopiske, mikroskopiske, fytokemiske kendetegn og om nødvendigt om biologisk virkemåde.

Hvad angår beskrivelsen af drogetilberedningens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om fytokemiske og fysisk-kemiske karakterisering og om nødvendigt om biologisk virkemåde.

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

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

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

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

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

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

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

2) Plantelægemidler

Hvad angår udviklingen af formuleringen gives der en kort oversigt over plantelægemidlets udvikling, idet der tages hensyn til den foreslåede administrationsvej og anvendelse. Resultaterne af en sammenligning af den fytokemiske sammensætning af de anvendte produkter som anført i de bibliografiske data og af det plantelægemiddel, hvortil der søges om markedsføringstilladelse, diskuteres, hvor det er hensigtsmæssigt.

5. LÆGEMIDLER TIL SJÆLDNE SYGDOMME

- Hvad angår et lægemiddel til sjældne sygdomme som defineret i forordning (EU) 2026/...⁺, kan de generelle bestemmelser i del II, punkt 6, (særlige omstændigheder) anvendes. Ansøgeren skal i de ikkekliniske og kliniske resuméer anføre grundene til, at det ikke er muligt at fremlægge fuldstændige oplysninger, og skal godtgøre forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel til sjældne sygdomme.
- Når en ansøger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel til sjældne sygdomme, påberåber sig bestemmelserne i artikel 14 og dette bilags del II, punkt 1 (almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område), kan systematisk og dokumenteret anvendelse af det pågældende stof undtagelsesvis gøre det ud for anvendelse af stoffet i overensstemmelse med bestemmelserne i dette direktivs artikel 4, stk. 1, 4, 5 og 6.

DEL IV

LÆGEMIDLER TIL AVANCERET TERAPI

1. INDLEDNING

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler til avanceret terapi som defineret i artikel 5, stk. 1, nr. 8), skal opfylde de krav til formatet (modul 1, 2, 3, 4, og 5), der er beskrevet i dette bilags del I.

⁺ EUT: Indsæt venligst i teksten nummeret på den forordning, der er indeholdt i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

De tekniske krav i modul 3, 4 og 5 for så vidt angår biologiske lægemidler, jf. dette bilags del I, skal opfyldes. De særlige krav til lægemidler til avanceret terapi, jf. nærværende dels afsnit 3, 4 og 5, forklarer, hvordan kravene i del I skal opfyldes for lægemidler til avanceret terapi. Hvis det er relevant og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til avanceret terapi, er der endvidere fastsat supplerende krav.

Som følge af deres særlige karakter kan der på lægemidler til avanceret terapi anvendes en risikobaseret metode til at bestemme omfanget af de kvalitetsdata, ikkekliniske og kliniske data, der skal medtages i ansøgningen om markedsføringstilladelse, i overensstemmelse med de videnskabelige retningslinjer for kvalitet, sikkerhed og virkning af lægemidler, der er omhandlet i punkt 4 i "Indledning og generelle principper".

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

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

Enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet i modul 2 i sagsmaterialet i forbindelse med ansøgningen. Den ovenfor beskrevne risikoanalyse skal, når den anvendes, også medtages og beskrives i modul 2. I så fald skal den anvendte metodologi, arten af de identificerede risici og den risikobaserede fremgangsmådes betydning for udviklings- og evalueringsprogrammet diskuteres, og alle afvigelser fra kravene i dette bilag som følge af risikoanalysen skal beskrives.

2. DEFINITIONER

Med henblik på dette bilag finder definitionerne i forordning (EF) nr. 1394/2007 anvendelse.

3. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 3

3.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

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

Sporingsystemet skal supplere og være kompatibelt med kravene i forordning (EU) 2024/1938.

3.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

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

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

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

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

3.2.1.2. Lægemiddel til genterapi, der indeholder genetisk modificerede celler

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

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

3.2.1.3. Hvis lægemidlerne består af virus eller virale vektorer, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, som den virale vektor er fremstillet af, dvs. den virale vektors master seed eller de plasmider, der anvendes til at transfektere pakkecellerne, og pakkecellelinjens mastercellebank.

- 3.2.1.4. Hvis lægemidlerne består af plasmider, ikkevirale vektorer og en eller flere genetisk modificerede mikroorganismer bortset fra virus eller virale vektorer, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, der anvendes til at generere den producerende celle, dvs. plasmidet, værtsbakterien og de rekombinante mikrobielle cellers mastercellebank.
- 3.2.1.5. Er der tale om genetisk modificerede celler, skal udgangsmaterialerne være de bestanddele, der anvendes til at fremstille genetiske modificerede celler, dvs. udgangsmaterialer til fremstilling af vektoren, vektoren og de humane eller animalske celler. Principperne for god fremstillingspraksis finder anvendelse fra og med det banksystem, der anvendes til at fremstille vektoren.

3.2.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i dette bilags del I, afsnit 3.2.1 og 3.2.2, gælder følgende krav:

- a) Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af humane eller animalske celler, og i givet fald efterfølgende dyrkning og præservering af de genetisk modificerede celler under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.
- b) For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller en virus, skal der gives oplysninger om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets cellecyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.

- c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i det relevante afsnit i sagsmaterialet og navnlig kontaminering med replikationskompetente virus, hvis vektoren er replikationsinkompetent.
- d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.
- e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes.

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

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

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

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

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

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

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

3.3.2. *Særlige krav*

Ud over kravene i dette bilags del I, afsnit 3.2.1 og 3.2.2, gælder følgende krav:

3.3.2.1. Udgangsmaterialer

- a) Der skal gives sammenfattende oplysninger om donation, udtagning og testning af humane væv og celler, der anvendes som udgangsmaterialer, i overensstemmelse med forordning (EU) 2024/1938. Anvendelse af celler eller væv, som ikke er sunde (f.eks. cancervæv), som udgangsmaterialer skal begrundes.
- b) Hvis allogene cellepopulationer pooles, skal poolingstrategierne og foranstaltningerne til sikring af sporbarheden beskrives.

- c) Den potentielle variabilitet, der indføres via de humane eller animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assays, fastsættelse af specifikationer og stabilitet.
- d) For xenogene cellebaserede lægemidler skal der gives oplysninger om dyrenes herkomst (såsom geografisk oprindelse, dyrehold, alder), specifikke acceptkriterier, forholdsregler til forhindring og overvågning af infektioner hos kilde-/donordyrene, undersøgelse af dyr for infektiøse agenser, herunder vertikalt overførte mikroorganismer og virus og dokumentation for dyrefaciliteternes egnethed.
- e) For cellebaserede lægemidler, som stammer fra genetisk modificerede dyr, skal de særlige egenskaber ved cellerne, der vedrører den genetiske modificering, beskrives. En detaljeret beskrivelse af udviklingsmetoder og karakterisering af de transgene dyr skal forelægges.
- f) For genetisk modificering af celler gælder de tekniske krav i afsnit 3.2.
- g) Testprogrammet for eventuelle andre stoffer (matrice-støttematerialer (scaffolds), matricer, udstyr, biomaterialer, biomolekyler eller andre bestanddele), som kombineres med manipulerede celler, som de udgør en integreret del af, skal beskrives og begrundes.

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

3.3.2.2. Fremstillingsproces

- a) Fremstillingsprocessen skal valideres for at sikre batchernes ensartethed og ensartethed i fremstillingsprocessen, cellernes funktionelle integritet under fremstilling og transport og indtil deres anvendelse eller administration og korrekt differentieringsniveau.
- b) Hvis celler dyrkes direkte inden i eller på en matrice, et matrice-støttemateriale (scaffold) eller udstyr, skal der gives oplysninger om valideringen af celledyrkningsprocessen med hensyn til cellevækst, funktion og kombinationens integritet.

3.3.2.3. Karakterisering og kontrolstrategi

- a) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede mikrobielle agenser og cellulære kontaminanter), levedygtighed, styrke, karyologi, tumorigenicitet og egnethed for den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.

- b) Der skal gives kvalitative og om muligt kvantitative oplysninger om produkt- og procesbetingede urenheder samt om alle materialer, der kan danne nedbrydningsprodukter under produktionen. Det skal begrundes, i hvilket omfang urenheder bestemmes.
- c) Hvis visse frigivelsestest ikke kan udføres på det virksomme stof eller på det færdige lægemiddel, men kun på mellemprodukter og/eller som test i forbindelse med fremstillingen, skal dette begrundes.
- d) Hvis biologisk aktive molekyler (såsom vækstfaktorer og cytokiner) er til stede som bestanddele af det cellebaserede lægemiddel, skal deres indvirkning og interaktion med andre bestanddele af det virksomme stof karakteriseres.
- e) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler. Om nødvendigt skal ikkekliniske undersøgelser supplere den fysisk-kemiske karakterisering.

3.3.2.4. Hjælpestoffer

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

3.3.2.5. Udviklingsstudier

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

3.3.2.6. Referencematerialer

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

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

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

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

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

3.4.2. *Kombineret lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 5, stk. 1, nr. 9)*

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

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

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

- a) oplysninger om valg og den påtænkte funktion af det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr og påvisning af, at udstyret er kompatibelt med andre af lægemidlets bestanddele
- b) bevis for, at den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable udstyrsdel er i overensstemmelse med de væsentlige krav, der er fastsat i bilag I til forordning (EU) 2017/745

- c) i givet fald bevis for, at det medicinske udstyr eller det implantable medicinske udstyr opfylder kravene vedrørende BSE/TSE i Kommissionens forordning (EU) nr. 722/2012⁷
- d) hvor sådanne foreligger, resultaterne af enhver vurdering af den medicinske udstyrsdel eller den aktive implantable medicinske udstyrsdel, der er foretaget af et bemyndiget organ i overensstemmelse med forordning (EU) 2017/745.

Det bemyndigede organ, der har foretaget den i dette afsnits litra d) omhandlede vurdering, skal på anmodning af den kompetente myndighed, der vurderer ansøgningen, stille alle de oplysninger til rådighed, der vedrører resultaterne af vurderingen i overensstemmelse med forordning (EU) 2017/745. Dette kan omfatte oplysninger og dokumenter, der er indeholdt i den pågældende ansøgning om overensstemmelsesvurdering, hvis det er nødvendigt for evalueringen af det kombinerede lægemiddel til avanceret terapi som helhed.

⁷ Kommissionens forordning (EU) nr. 722/2012 af 8. august 2012 om særlige krav for så vidt angår kravene i Rådets direktiv 90/385/EØF og 93/42/EØF med hensyn til aktivt, implantabelt medicinsk udstyr og medicinsk udstyr, der er fremstillet af animalsk væv (EUT L 212 af 9.8.2012, s. 3, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/722/oj>).

4. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 4

4.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

Kravene i dette bilags del I, modul 4, vedrørende farmakologiske og toksikologiske undersøgelser af lægemidler er ikke altid hensigtsmæssige på grund af de unikke og forskellige strukturelle og biologiske egenskaber ved lægemidler til avanceret terapi. De tekniske krav i afsnit 4.1, 4.2 og 4.3 nedenfor forklarer, hvordan kravene i dette bilags del I finder anvendelse på lægemidler til avanceret terapi. Hvis relevant og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til avanceret terapi, er der fastsat supplerende krav.

Den logiske begrundelse for den ikkekliniske udvikling og de kriterier, der ligger til grund for udvælgelse af de relevante arter og modeller (in vitro og in vivo), diskuteres og begrundes i de ikkekliniske oversigter. Den eller de udvalgte dyremodeller kan omfatte immunkompromitterede dyr, knockout-dyr, humaniserede dyr eller transgene dyr. Anvendelsen af homologe modeller (f.eks. museceller analyseret i mus) eller modeller, der efterligner sygdomme, skal tages i betragtning, navnlig i forbindelse med immunogenicitets- og immunotoksicitetsundersøgelser.

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

4.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi

For at kunne fastsætte omfanget og typen af de ikkekliniske undersøgelser, der er nødvendige til bestemmelse af et passende niveau for de ikkekliniske sikkerhedsdata, skal der tages hensyn til designet og typen af lægemidlet til genterapi.

4.2.1. *Farmakologi*

- a) Der skal forelægges in vitro- og in vivo-undersøgelser af virkninger i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse (dvs. farmakodynamiske "proof of concept"-undersøgelser) under anvendelse af modeller og relevante dyrearter med henblik på at vise, at nukleinsyresekvensen når det tiltænkte mål (målorgan eller -celler) og har den påtænkte funktion (ekspressionsniveau og funktionel aktivitet). Varigheden af nukleinsyresekvensfunktionen og det foreslåede doseringsregime i de kliniske undersøgelser skal oplyses.
- b) Målselektivitet: Hvis lægemidlet til genterapi har til formål at have en selektiv eller målbegrænset funktionalitet, skal der forelægges undersøgelser, der bekræfter specificitet og varighed af funktionalitet og aktivitet i målceller- og væv.

4.2.2. *Farmakokinetik*

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

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

4.2.3. *Toksikologi*

- a) Toksiciteten af det færdige lægemiddel til genterapi skal vurderes. Afhængigt af lægemiddeltypen skal der endvidere tages hensyn til den individuelle test af virksomme stoffer og hjælpestoffer, og in vivo-effekten af produkter, som er relateret til den eksprimerede nukleinsyresekvens, og som ikke er tiltænkt en fysiologisk funktion, skal evalueres.
- b) Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan kombineres med farmakologiske og farmakokinetiske sikkerhedsundersøgelser, f.eks. for at undersøge persistens.
- c) Undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosis skal forelægges ved multipel dosering hos mennesker. Administrationsmåde og -skema skal nøje afspejle den planlagte kliniske dosering. I de tilfælde, hvor enkeltdosis kan resultere i, at nukleinsyresekvensens funktionalitet hos mennesker forlænges, bør det overvejes at gennemføre undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosis. Undersøgelserne kan være af længere varighed end standardundersøgelser for toksicitet afhængigt af persistensen af lægemidlet til genterapi og de forventede potentielle risici. Varigheden skal begrundes.
- d) Genotoksicitet skal undersøges. Dog skal standardundersøgelser for genotoksicitet kun foretages, hvis de er nødvendige for at teste en specifik urenhed eller en bestanddel i leveringsystemet.

- e) Karcinogenicitet skal undersøges. Standardmæssige livstidsundersøgelser af karcinogenicitet hos gnavere er ikke nødvendige. Afhængigt af lægemiddeltype skal de tumorfremkaldende egenskaber dog evalueres i relevante in vivo-/in vitro-modeller.
- f) Reproduktions- og udviklingstoksicitet: Der skal gennemføres undersøgelser af virkninger på fertilitet og den generelle forplantningsfunktion. Der skal forelægges embryoføtale og perinatale toksicitetsundersøgelser og undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre det i ansøgningen, på grundlag af den pågældende lægemiddeltype, behørigt begrundes, at det ikke er nødvendigt.
- g) *Supplerende toksicitetsundersøgelser*
 - Integrationsundersøgelser: Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for alle lægemidler til genterapi, medmindre der foreligger en videnskabelig begrundelse for manglende undersøgelser, f.eks. fordi nukleinsyresekvenserne ikke trænger ind i cellekernen. Der skal gennemføres integrationsundersøgelser for lægemidler til genterapi, der ikke forventes at være i stand til integration, hvis biodistributionsdata viser en risiko for kønscelleoverførsel.
 - Immunogenicitet og immunotoksicitet: Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.

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

4.3.1. *Farmakologi*

- a) De primære farmakologiske undersøgelser skal være tilstrækkelige til at påvise proof of concept. De cellebaserede lægemidlers interaktion med det omgivende væv skal undersøges.
- b) Den mængde af lægemidlet, der kræves for at opnå den ønskede virkning/den effektive dosis, og – afhængigt af lægemiddelttype – doseringshyppigheden skal bestemmes.
- c) Der skal tages hensyn til sekundære farmakologiske undersøgelser ved evalueringen af potentielle fysiologiske virkninger, som ikke er relateret til den ønskede terapeutiske virkning ved lægemidlet til somatisk celleterapi, ved lægemidlet fremstillet ud fra manipuleret væv eller ved andre stoffer, da der ud over de(n) berørte protein(er) også kan udskilles biologisk aktive molekyler, eller de(n) berørte protein(er) kan indvirke på uønskede steder.

4.3.2. *Farmakokinetik*

- a) Konventionelle farmakokinetiske undersøgelser med henblik på at undersøge absorption, distribution, metabolisme og ekskretion er ikke nødvendige. Parametre såsom levedygtighed, levetid, fordeling, vækst, differentiering og migration skal dog undersøges, medmindre andet behørigt begrundes i ansøgningen på grundlag af den pågældende lægemiddelttype.

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

4.3.3. *Toksikologi*

- a) Det færdige lægemiddels toksicitet skal vurderes. Der skal tages hensyn til individuelle afprøvninger af de(t) virksomme stof(fer), hjælpestoffer, andre stoffer og eventuelle procesrelaterede urenheder.
- b) Observationstiden kan være længere end ved standardundersøgelser for toksicitet, og lægemidlets forventede levetid skal tages i betragtning sammen med dets farmakodynamiske og farmakokinetiske profil. Varigheden skal begrundes.
- c) Bortset fra undersøgelser af lægemidlets tumorfremkaldende egenskaber er konventionelle karcinogenicitets- og genotoksicitetsundersøgelser ikke nødvendige.
- d) Mulige immunogeniske og immunotoksiske virkninger skal undersøges.
- e) Hvis der er tale om cellebaserede lægemidler, der indeholder dyreceller, skal de dermed forbundne specifikke sikkerhedsproblemer såsom overførsel af xenogene patogener til mennesker, behandles.

5. SÆRLIGE KRAV VEDRØRENDE MODUL 5

5.1. Særlige krav i forbindelse med alle lægemidler til avanceret terapi

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

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

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

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

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

- 5.1.4. I forbindelse med den kliniske udvikling skal den risiko, der er forbundet med potentielle infektiøse agenser eller anvendelse af materiale fra dyr, og de foranstaltninger, der er truffet for at reducere risikoen, gennemgås.
- 5.1.5. Valg af dosis og tidsskema for anvendelse skal fastsættes ved hjælp af dosisbestemmende undersøgelser.
- 5.1.6. Virkningen af de foreslåede indikationer skal understøttes af relevante resultater fra kliniske undersøgelser med klinisk relevante endepunkter for den tilsigtede anvendelse. Under visse kliniske omstændigheder kan bevis for langtidsvirkningen være nødvendig. Der skal forelægges en strategi for evaluering af langtidsvirkningen.
- 5.1.7. Risikostyringsplanen skal omfatte en strategi for langsigtet opfølgning af sikkerhed og virkning.
- 5.1.8. For kombinerede lægemidler til avanceret terapi skal undersøgelserne af sikkerhed og virkning udformes for og gennemføres med det kombinerede lægemiddel som helhed.
- 5.2. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi
- 5.2.1. *Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker*
- Farmakokinetiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte følgende aspekter:
- a) ekskretionsundersøgelser til bestemmelse af udskillelse af lægemidler til genterapi
 - b) biodistributionsundersøgelser

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

5.2.2. *Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker*

Farmakodynamiske undersøgelser hos mennesker skal omfatte ekspresion og funktion af nukleinsyresekvensen efter administration af lægemidlet til gentterapi.

5.2.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

- a) replikationskompetente vektorers opståen
- b) nye stammers opståen
- c) reassortering af eksisterende genomsekvenser
- d) neoplastisk prolifération som følge af insertionel mutagenicitet.

5.3. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til somatisk celleterapi

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

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

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

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

5.3.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Sikkerhedsundersøgelser skal behandle følgende aspekter:

- a) distribution og engraftment efter administration
- b) ektopisk engraftment
- c) onkogenisk transformation og celle-/vævslinjens pålidelighed.

5.4. Særlige krav i forbindelse med lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv

5.4.1. *Farmakokinetiske undersøgelser*

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

5.4.2. *Farmakodynamiske undersøgelser*

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

5.4.3. *Sikkerhedsundersøgelser*

Afsnit 5.3.3. finder anvendelse.

BILAG III

Krav til sagkyndige personers kvalifikationer

1. Den i artikel 155 omhandlede sagkyndige person skal besidde kvalifikationsbevis for gennemførelse af et universitetsstudium – eller et studium, som af den berørte medlemsstat anerkendes som svarende hertil – omfattende mindst fire års teoretisk og praktisk undervisning, i en eller flere af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, lægevidenskab, veterinærvidenskab, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi, biologi, biomedicinsk teknik og bioteknologi og kemisk teknik.

Dog kan minimumsvarigheden af universitetsstudiet eller af det studium, som af den berørte medlemsstat anerkendes som svarende hertil, være på tre og et halvt år, hvis det efterfølges af en teoretisk og praktisk uddannelse, afsluttet med en eksamen på universitetsniveau, af en varighed på mindst ét år, der omfatter en praktikanttid på mindst seks måneder i et apotek, der er åbent for offentligheden.

Hvis der i en medlemsstat på samme tid findes to universitetsstudier eller to studier, som af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil, hvoraf varigheden af det ene er fire år og det andet tre år, anses det treårige studium eller det studium, der anerkendes som svarende hertil, for at opfylde det i andet afsnit omhandlede krav om varighed, for så vidt kvalifikationsbeviserne for de to studier af den pågældende medlemsstat anerkendes som havende samme værdi.

Studiet skal omfatte teoretisk og praktisk undervisning, der mindst omfatter følgende grundfag:

- a) fysik
- b) almen og uorganisk kemi
- c) organisk kemi
- d) analytisk kemi
- e) farmaceutisk kemi, herunder lægemiddelanalyse
- f) biokemi
- g) fysiologi
- h) mikrobiologi
- i) farmakologi
- j) farmaceutisk teknologi
- k) toksikologi.

Undervisningen i disse fag skal gives på en sådan måde, at den pågældende bliver i stand til at opfylde de i artikel 157 nærmere angivne forpligtelser.

I det omfang en person ikke er i besiddelse af de i første afsnit omhandlede kvalifikationsbeviser eller ikke på anden måde opfylder de i dette stykke nævnte kriterier, sikrer medlemsstatens kompetente myndighed, at den pågældende giver bevis for fyldestgørende kundskaber i de pågældende fag.

2. Den sagkyndige person skal have mindst to års praktisk fuldtidserfaring eller tilsvarende erfaring, der er opnået over en forholdsmæssigt længere periode, fra en eller flere virksomheder eller enheder, som ikke udøver en økonomisk aktivitet, og som har fremstillingstilladelse, under hvilken den sagkyndige person skal have opnået tilstrækkelig viden om fremstilling, afprøvning, forsyningskæder, god fremstillingspraksis og kvalitetssystemer for lægemidler samt lovgivningsmæssige processer og indholdet af sagsmateriale med henblik på at kunne sikre lægemidlers kvalitet. Hvor varigheden af universitetsstudiet eller det studium, som af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil, som omhandlet i stk. 1, er mindst fem år, kan medlemsstatens kompetente myndighed reducere varigheden af den praktiske erfaring med ét år.
3. En person, der fra tidspunktet for anvendelsen af Rådets andet direktiv 75/319/EØF¹ i en medlemsstat har udøvet virksomhed som sagkyndig person som omhandlet i artikel 155 uden at leve op til dette bilag, er berettiget til fortsat at udøve denne virksomhed i Unionen.

¹ Rådets andet direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj>).

4. Hvis indehaveren af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for fuldført universitetsstudium – eller et studium, som af den berørte medlemsstat anerkendes som svarende hertil – inden for en videnskabelig disciplin, som kvalificerer den pågældende til at udøve den i artikel 155 omhandlede kvalificerede persons virksomhed i overensstemmelse med denne medlemsstats retsregler, begyndte sin uddannelse før den 21. maj 1975, anses den pågældende for kvalificeret til i denne medlemsstat at påtage sig en sagkyndig persons hverv som omhandlet i artikel 155, forudsat at den pågældende i en periode på mindst to år før den 21. maj 1985 under direkte ledelse af en kvalificeret person som omhandlet i artikel 155 har udøvet tilsynsvirksomhed for fremstilling eller udført kvalitativ og kvantitativ analyse af de virksomme stoffer samt de prøver og den kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af lægemidlerne i en eller flere virksomheder eller almennyttige enheder, der har opnået fremstillingstilladelse.
-

BILAG IV

Mærkningsoplysninger

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

- a) lægemidlets navn, herunder i brailleskrift, efterfulgt af styrke, hvis det er relevant, herunder i brailleskrift, og lægemiddelform, hvis det er relevant, herunder i brailleskrift, samt, hvis det er relevant, angivelse af, hvorvidt det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne
- b) hvis lægemidlet indeholder op til tre virksomme stoffer, internationale fællesnavn (INN), medmindre det allerede udgør en del af lægemidlets navn, eller, såfremt et INN ikke findes, fællesnavnet
- c) en kvalitativ og kvantitativ angivelse af de virksomme stoffer pr. dosis eller enhed eller, alt efter indgivelsesformen, for et bestemt rumfang eller en bestemt vægt, ved brug af fællesnavnene
- d) lægemiddelform og indhold efter vægt, rumfang eller dosisenhed af lægemidlet
- e) en liste over hjælpestofferne med en anerkendt virkning, som er omfattet af den i henhold til artikel 80 offentliggjorte detaljerede vejledning.

- f) anvendelsesmåde og om nødvendigt administrationsvej. Der afsættes plads på emballagen til angivelse af den ordinerede dosering
- g) en særlig advarsel om, at lægemidlet skal opbevares utilgængeligt for børn
- h) en særlig advarsel, hvis lægemidlet kræver det
- i) angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog (måned/år)
- j) eventuelle særlige forsigtighedsregler vedrørende opbevaring
- k) særlige forsigtighedsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra lægemidler, samt en henvisning til eksisterende egnede indsamlingssystemer
- l) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, hvis det er relevant, navnet på repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen
- m) markedsføringstilladelsens nummer
- n) fremstillers batchnummer

- o) for ikkereceptpligtige lægemidler, angivelse af anvendelsesformål
 - p) for andre lægemidler end radioaktive lægemidler, der er omhandlet i artikel 70, stk. 1, sikkerhedselementer, der gør det muligt for fremstillere, engrosforhandlere, apotekere og andre fysiske og juridiske personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til offentligheden og medlemsstaternes kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, at:
 - i) kontrollere lægemidlets ægthed, og
 - ii) identificere individuelle pakninger,samt en anordning, der gør det muligt at kontrollere, om den ydre emballage er blevet brudt.
-

BILAG V

Indhold af produktresuméet

Det i artikel 65 omhandlede produktresumé skal omfatte følgende oplysninger i denne rækkefølge:

- 1) Lægemidlets navn efterfulgt af styrke og lægemiddelform.
- 2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning af de virksomme stoffer og hjælpestoffer, som det er afgørende at have viden om for at kunne bruge lægemidlet forsvarligt. De gængse fællesnavne eller kemiske betegnelser anvendes.
- 3) Lægemiddelform.
- 4) Kliniske oplysninger:
 - 4.1 terapeutiske indikationer
 - 4.2 dosering og anvendelsesmåde for voksne og i fornødent omfang for børn
 - 4.3 kontraindikationer
 - 4.4 særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og, for så vidt angår immunologiske lægemidler, særlige forsigtighedsregler, der skal iagttages af personer, der håndterer sådanne lægemidler og de personer, der giver dem til patienter, sammen med de forsigtighedsregler, som patienten eventuelt skal iagttage

- 4.5 interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion
 - 4.6 anvendelse under graviditet, amning, i perioder, hvor mennesker forsøger at undfange, og oplysninger om virkninger på fertiliteten
 - 4.7 virkninger på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner
 - 4.8 uønskede virkninger, herunder en standardformulering, hvormed sundhedspersoner udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger via det nationale indberetningssystem eller på anden vis og hvori det nærmere angives, hvilke forskellige måder der kan anvendes til indberetning (elektronisk indberetning, indberetning til en postadresse eller andre indberetningsmåder) i overensstemmelse med artikel 110, stk. 1, andet afsnit
 - 4.9 overdosering (symptomer, nødhjælpsbehandling, modgift).
- 5) Farmakologiske egenskaber:
- 5.1 farmakodynamiske egenskaber
 - 5.2 farmakokinetiske egenskaber
 - 5.3 ikkekliniske data.
- 6) Farmaceutiske oplysninger:
- 6.1 liste over hjælpestoffer
 - 6.2 væsentlige uforlideligheder

- 6.3 holdbarhed og, hvor det er relevant, holdbarhed efter lægemidlets rekonstitution eller fortynding, eller efter at den indre emballage er åbnet for første gang
 - 6.4 forsigtighedsregler vedrørende opbevaring
 - 6.5 emballagens indhold og art
 - 6.6 forsigtighedsregler der skal tages for bortskaffelse af et lægemiddel eller affald, der stammer fra et sådant lægemiddel, hvis det er relevant, og, hvis der er tale om antimikrobielle lægemidler, en advarsel om, at uhensigtsmæssig bortskaffelse af lægemidlet medvirker til antimikrobiel resistens.
- 7) Navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen.
 - 8) Markedsføringstilladelsesnumre.
 - 9) Dato for første markedsføringstilladelse eller for fornyelse af markedsføringstilladelsen.
 - 10) Dato for tekstændring.
 - 11) For så vidt angår radioaktive lægemidler, fuldstændige supplerende oplysninger om den interne strålingsdosimetri.
 - 12) For så vidt angår radioaktive lægemidler, supplerende detaljerede instruktioner om færdigtilberedning og kontrol med kvaliteten af produktet og, hvor det er relevant, den længste opbevaringstid, hvorunder et mellemprodukt såsom et eluat eller et brugsklart radioaktivt lægemiddel er i overensstemmelse med sine specifikationer.
-

BILAG VI

Indlægssedlens indhold

Den i artikel 67 omhandlede indlægsseddel skal omfatte følgende oplysninger i denne rækkefølge:

- 1) Identifikation af lægemidlet:
 - a) lægemidlets navn efterfulgt af styrke og lægemiddelform samt, hvis det er relevant, angivelse af, hvorvidt det er beregnet til spædbørn, børn eller voksne. Fællesnavnet skal være angivet, hvis lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof, samt hvis dets navn er et særnavn
 - b) farmako-terapeutisk kategori eller virkemåde, affattet letforståeligt for patienten.
- 2) Terapeutiske indikationer.
- 3) En liste over oplysninger, der er nødvendige før indtagelse af lægemidlet:
 - a) kontraindikationer
 - b) relevante forsigtighedsregler vedrørende brugen
 - c) medicinsk interaktion og andre former for interaktion (f.eks. alkohol, tobak, fødevarer og plantelægemidler), der eventuelt kan påvirke lægemidlets virkning

- d) særlige advarsler.
- 4) De nødvendige og sædvanlige oplysninger med henblik på en korrekt anvendelse, navnlig:
- a) dosis og dosering
 - b) metoden, herunder eventuelle nødvendige trin til forberedelse og anvendelse af eventuelt krævet måle- eller leveringsudstyr, og om nødvendigt administrationsvej
 - c) anvendelseshyppighed med om nødvendigt angivelse af, hvornår lægemidlet kan eller bør anvendes,
- samt i relevant omfang alt efter lægemidlets art:
- d) behandlingens varighed, hvis den skal være begrænset
 - e) forholdsregler i tilfælde af overdosis (såsom beskrivelse af symptomer og nødforholdsregler)
 - f) forholdsregler i tilfælde af overspringning af en eller flere doser
 - g) om nødvendigt angivelse af risiko ved behandlingens ophør
 - h) en udtrykkelig opfordring til at konsultere læge eller farmaceut for at få afklaret, hvorledes lægemidlet anvendes.

- 5) En beskrivelse af bivirkninger, der kan optræde ved normal anvendelse af lægemidlet, og, hvis det er nødvendigt, modforholdsregler, herunder en standardformulering, hvormed patienter udtrykkeligt anmodes om at indberette eventuelle formodede bivirkninger til deres læge, farmaceut eller sundhedsperson eller direkte via det nationale indberetningssystem, og hvori det nærmere angives, hvilke forskellige måder der kan anvendes til indberetning (elektronisk indberetning, indberetning til en postadresse eller andre indberetningsmåder) i overensstemmelse med artikel 110, stk. 1, andet afsnit.
- 6) Henviſning til følgende:
- a) sidste anvendelsesdato, der er anført på emballagen, herunder en advarsel mod enhver overskridelse af denne dato
 - b) forsigtighedsregler vedrørende opbevaring, hvis det er relevant
 - c) advarsel med hensyn til visse synlige tegn på forringelse, hvis det er nødvendigt
 - d) en fuldstændig kvalitativ angivelse (i virksomme stoffer og hjælpestoffer), såvel som en kvantitativ angivelse af de virksomme stoffer, ved brug af fællesnavnene, for enhver form, hvori lægemidlet foreligger
 - e) pakningsstørrelse og indhold i vægt, rumfang eller doser, for enhver form, hvori lægemidlet foreligger
 - f) information om, hvor indlægssedlen er tilgængelig i formater, der er tilgængelige for personer med handicap

- g) navn, adresse og e-mailadresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og, hvor det er relevant, navnet på dennes repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen i medlemsstaterne
 - h) fremstillerens navn og adresse.
- 7) Den dato, hvor indlægssedlen sidst blev revideret.
- 8) For antimikrobielle lægemidler et afsnit, der indeholder det globale symbol for antimikrobiel resistens, specifikke oplysninger om det pågældende lægemiddel og oplysninger om antimikrobiel resistens og om vigtigheden af hensigtsmæssig anvendelse og bortskaffelse af antimikrobielle lægemidler omhandlet i artikel 72, stk. 2.

Listen i punkt 3 skal:

- a) tage hensyn til de særlige forhold, der gælder for visse brugere (børn, gravide eller ammende kvinder, ældre, personer med en særlig patologi og personer med handicap)
 - b) hvis det er relevant, nævne mulige virkninger af behandlingen på evnen til føre motorkøretøjer eller betjene maskiner
 - c) anføre de hjælpestoffer, som det er nødvendigt at have kendskab til for at kunne anvende lægemidlet sikkert og effektivt.
-

BILAG VII

Områder, som tilpassede rammer er relevante for, omhandlet i artikel 31

Bakteriefagholdige lægemidler i tilfælde, hvor lægemidlet har en variabel sammensætning afhængigt af den specifikke kliniske kontekst.

BILAG VIII

Sammenligningstabel

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 2, stk. 1	—	Artikel 1, stk. 1 og 2
Artikel 2, stk. 3	—	Artikel 1, stk. 3, og artikel 146, stk. 1, andet punktum
Artikel 2, stk. 2	—	Artikel 1, stk. 4
Artikel 3, stk. 1 og 2	—	Artikel 1, stk. 5, første afsnit, litra a) og b)
—	—	Artikel 1, stk. 5, andet afsnit
Artikel 3, stk. 3	—	Artikel 1, stk. 6, litra a)
—	—	Artikel 1, stk. 6, litra b)
Artikel 4, stk. 5	—	Artikel 1, stk. 7
Artikel 4, stk. 3	—	Artikel 1, stk. 8
Artikel 4, stk. 4	—	Artikel 1, stk. 9
—	—	Artikel 2
Artikel 3, stk. 7	—	Artikel 3, stk. 1, 2 og 3
—	—	Artikel 3, stk. 4-8
Artikel 5, stk. 1	—	Artikel 4, stk. 1
—	—	Artikel 4, stk. 2 og 3
Artikel 5, stk. 2	—	Artikel 4, stk. 4
Artikel 5, stk. 3	—	Artikel 4, stk. 5

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 5, stk. 4	—	Artikel 4, stk. 6
Artikel 1, nr. 2)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 1)
Artikel 1, nr. 3)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 2)
Artikel 1, nr. 3a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 3)
Bilag I, del I, afsnit 3.2.1.1, litra b), første afsnit	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 4)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 5)
Artikel 1, nr. 3b)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 6)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 7)
Artikel 1, nr. 4a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 8)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 9)
Artikel 1, nr. 4), litra b)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 10)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 11)
Artikel 10, stk. 2, litra a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 12)
Artikel 10, stk. 2, litra b)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 13)
Bilag I, del I, afsnit 3.2.1.1, litra b), tredje afsnit	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 14)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 15)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 16)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 17)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 18)
Artikel 1, nr. 6)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 19)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 1, nr. 7)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 20)
Artikel 1, nr. 8)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 21)
Artikel 1, nr. 9)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 22)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 23)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 24)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 25)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 26)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 27)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 28)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 29)
Artikel 1, nr. 4), litra a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 30)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 31)
Bilag I, del IV, afsnit 2.1	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 32)
Bilag I, del IV, afsnit 2.2	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 33)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 34)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 35)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 36)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 37)
Artikel 1, nr. 28c)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 38)
Artikel 1, nr. 28b)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 39)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 40)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 1, nr. 28)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 41)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 42)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 43)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 44)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 45)
Artikel 1, nr. 16)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 46)
Artikel 1, nr. 28a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 47)
Artikel 1, nr. 18a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 48)
Artikel 1, nr. 26)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 49)
Artikel 1, nr. 24)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 50)
Artikel 1, nr. 23)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 51)
Artikel 1, nr. 25)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 52)
Artikel 1, nr. 20)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 53)
Artikel 1, nr. 21)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 54)
Artikel 1, nr. 22)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 55)
Artikel 1, nr. 33)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 56)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 57)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 58)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 59)
Artikel 1, nr. 26a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 60)
Artikel 1, nr. 15)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 61)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 1, nr. 28d)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 62)
Artikel 1, nr. 28e)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 63)
Artikel 1, nr. 11)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 64)
Artikel 1, nr. 12)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 65)
Artikel 1, nr. 13)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 66)
Artikel 1, nr. 5)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 67)
Artikel 1, nr. 29)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 68)
Artikel 1, nr. 30)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 69)
Artikel 1, nr. 31)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 70)
Artikel 1, nr. 32)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 71)
Artikel 16c, stk. 2	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 72)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 73)
—	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 74)
Artikel 46a, stk. 1	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 75)
Artikel 1, nr. 17)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 76)
Artikel 1, nr. 17a)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 77)
Artikel 1, nr. 18)	—	Artikel 5, stk. 1, nr. 78)
—	—	Artikel 5, stk. 2
Artikel 6, stk. 1	—	Artikel 6
Artikel 8, stk. 1	—	Artikel 7, stk. 1

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 8, stk. 3, første afsnit, indledningen	–	Artikel 7, stk. 2
Artikel 8, stk. 3, andet og tredje afsnit	–	Artikel 7, stk. 3 og 4
–	Artikel 7 og 8	Artikel 7, stk. 5
–	Artikel 9	Artikel 7, stk. 6
–	–	Artikel 7, stk. 7
Artikel 12, stk. 1	–	Artikel 8, stk. 1
Artikel 12, stk. 2	–	Artikel 8, stk. 2
Artikel 20, første afsnit	–	artikel 9
Artikel 10, stk. 1, første afsnit	–	Artikel 10, stk. 1
Artikel 10, stk. 1, andet afsnit	–	–
Artikel 10, stk. 2, litra b), femte punktum	–	Artikel 10, stk. 2, litra a) og b)
Artikel 10, stk. 1, tredje afsnit	–	Artikel 10, stk. 3, første og andet afsnit
Artikel 10, stk. 2, litra b), fjerde punktum	–	Artikel 10, stk. 3, tredje afsnit
Artikel 10, stk. 2, litra b), andet og tredje punktum	–	Artikel 10, stk. 4

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
–	–	Artikel 10, stk. 5
Artikel 10, stk. 3	–	Artikel 11
Artikel 10, stk. 4	–	Artikel 12
–	–	Artikel 13
Artikel 10a	–	Artikel 14
Artikel 10c	–	Artikel 15
–	–	Artikel 16
Artikel 6, stk. 2	–	Artikel 17, stk. 1
Artikel 7	–	Artikel 17, stk. 2
–	–	Artikel 18
–	–	Artikel 19
–	–	Artikel 20
–	–	Artikel 21
–	–	Artikel 22
–	–	Artikel 23
–	–	Artikel 24
–	–	Artikel 25
–	–	Artikel 26
–	–	Artikel 27
–	–	Artikel 28
–	–	Artikel 29
–	–	Artikel 30

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
–	–	Artikel 31
Artikel 19, stk. 1	–	Artikel 32, stk. 1, litra a)
Artikel 19, stk. 2	–	Artikel 32, stk. 1, litra b)
Artikel 19, stk. 3, første punktum	–	Artikel 32, stk. 1, litra c)
–	–	Artikel 32, stk. 1, litra d) og e)
–	–	Artikel 32, stk. 2
Artikel 19, stk. 3, andet punktum	–	Artikel 32, stk. 3
–	–	Artikel 32, stk. 4
–	–	Artikel 32, stk. 5
–	–	Artikel 32, stk. 6
–	–	Artikel 32, stk. 7
–	–	Artikel 32, stk. 8
Artikel 17, stk. 1, første afsnit	–	Artikel 33
–	–	Artikel 34
–	–	Artikel 35
Artikel 17, stk. 1, andet afsnit	–	Artikel 36, stk. 1 og 2, og artikel 38
–	–	Artikel 36, stk. 3
Artikel 28, stk. 1	–	Artikel 37, stk. 1, 2 og 6, og artikel 39, stk. 1 og 2

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
—	—	Artikel 37, stk. 3
—	—	Artikel 37, stk. 4
—	—	Artikel 37, stk. 5
Artikel 28, stk. 4 og 5	—	Artikel 37, stk. 7 og 9, artikel 39, stk. 6, 7 og 9
—	—	Artikel 37, stk. 8
Artikel 28, stk. 3	—	Artikel 37, stk. 9, og artikel 39, stk. 9
Artikel 28, stk. 2	—	Artikel 38, stk. 1, og artikel 39, stk. 1-5
—	—	Artikel 39, stk. 8
Artikel 27	—	Artikel 40, stk. 1, litra a), b) og c), og artikel 40, stk. 2-7
—	—	Artikel 40, stk. 1, litra d) og e)
Artikel 29, stk. 1, 2 og 3	—	Artikel 41, stk. 1, 2 og 3
Artikel 29, stk. 4, første punktum	—	Artikel 41, stk. 4
Artikel 29, stk. 6	—	Artikel 41, stk. 5
Artikel 30, stk. 1	—	Artikel 42
Artikel 30, stk. 2	—	Artikel 43, stk. 1 og 2
—	—	Artikel 43, stk. 3 og 4
Artikel 32, stk. 1, 2 og 3	—	Artikel 44, stk. 1, 2 og 3
Artikel 32, stk. 4, første afsnit, indledningen og litra a)-d)	—	Artikel 44, stk. 4, første afsnit, indledningen og litra a)-d)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
–	–	Artikel 44, stk. 4, litra e)
Artikel 32, stk. 4, andet og tredje afsnit	–	Artikel 44, stk. 4, andet og tredje afsnit
Artikel 32, stk. 5	–	Artikel 44, stk. 5
Artikel 33 og 34	–	Artikel 45
Artikel 21	–	Artikel 46, stk. 1-5
–	–	Artikel 46, stk. 6
Artikel 21a, første afsnit	–	Artikel 47, stk. 1, litra a)-f)
–	–	Artikel 47, stk. 1, litra g)-j)
Artikel 21a, andet afsnit	–	Artikel 47, stk. 2
Artikel 22	–	Artikel 48, stk. 1 og 2
–	–	Artikel 49
Artikel 26, stk. 1	–	Artikel 50, stk. 1, litra b), c) og d)
–	–	Artikel 50, stk. 1, litra e) og f)
Artikel 26, stk. 2 og 3	–	Artikel 50, stk. 1, litra a), og artikel 50, stk. 3
–	Artikel 23, stk. 1	Artikel 51, stk. 1 og 2
–	Artikel 23, stk. 2, første afsnit, indledningen og litra a) og b)	Artikel 51, stk. 3

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
–	Artikel 23, stk. 2, andet afsnit	Artikel 51, stk. 4
–	Artikel 23, stk. 3, andet afsnit	Artikel 51, stk. 5
–	Artikel 24	Artikel 51, stk. 6
–	Artikel 28, stk. 1, andet afsnit, og artikel 28, stk. 2	Artikel 52, stk. 1
–	Artikel 28, stk. 3	Artikel 52, stk. 2
–	Artikel 29, første og andet afsnit	Artikel 52, stk. 3
–	Artikel 29, tredje afsnit	Artikel 52, stk. 4
Artikel 70	–	Artikel 53
Artikel 71, stk. 1	–	Artikel 54, stk. 1, litra a)-d)
–	–	Artikel 54, stk. 1, litra e) og f)
–	–	Artikel 54, stk. 2
Artikel 71, stk. 2	–	Artikel 54, stk. 3
Artikel 71, stk. 3	–	Artikel 54, stk. 4
Artikel 71, stk. 4	–	Artikel 54, stk. 5
–	–	Artikel 54, stk. 6
Artikel 71, stk. 5	–	Artikel 54, stk. 7
Artikel 72	–	Artikel 55

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 74	—	Artikel 56, første afsnit
—	—	Artikel 56, andet afsnit
Artikel 74a	—	Artikel 57
Artikel 6, stk. 1a	—	Artikel 58, stk. 1
Artikel 23a, første afsnit	—	Artikel 58, stk. 2
—	—	Artikel 58, stk. 3
—	—	Artikel 58, stk. 4
Artikel 81, tredje afsnit	—	Artikel 58, stk. 4, andet afsnit
—	—	Artikel 58, stk. 5
—	—	Artikel 58, stk. 6
Artikel 8, stk. 2	—	Artikel 58, stk. 7
—	—	Artikel 58, stk. 8
—	—	Artikel 58, stk. 9
Artikel 23a, tredje afsnit	—	Artikel 58, stk. 10
—	—	Artikel 59
—	—	Artikel 60
—	—	Artikel 61
—	Artikel 33	Artikel 62
—	Artikel 35	Artikel 63
Artikel 25	—	Artikel 64

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 11, stk. 1, indledningen	—	Artikel 65, stk. 1
Artikel 11, stk. 2	—	Artikel 65, stk. 2
Artikel 58	—	Artikel 66, stk. 1
Artikel 63, stk. 2, første afsnit, første punktum	—	Artikel 66, stk. 2
—	—	Artikel 66, stk. 3
—	—	Artikel 66, stk. 4
Artikel 58	—	Artikel 66, stk. 5
—	—	Artikel 66, stk. 6
—	—	Artikel 66, stk. 7
—	—	Artikel 66, stk. 8
Artikel 59, stk. 1, første afsnit, indledningen	—	Artikel 67, stk. 1
Artikel 59, stk. 3	—	Artikel 67, stk. 2
Artikel 54, indledningen	—	Artikel 68, stk. 1
—	—	Artikel 68, stk. 2
Artikel 55	—	Artikel 69
Artikel 54a	—	Artikel 70
Artikel 66	—	Artikel 71, stk. 1, 2 og 3

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 67	—	Artikel 71, stk. 4
—	—	Artikel 72
Artikel 56	—	Artikel 73
Artikel 56a	—	Artikel 74
Artikel 57	—	Artikel 75, stk. 1, litra a)-d), og artikel 75, stk. 2
—	—	Artikel 75, stk. 1, litra e)
Artikel 62	—	Artikel 76
Artikel 63, stk. 1, første og andet afsnit, og artikel 63, stk. 2, første afsnit, andet punktum	—	Artikel 77, stk. 1 og 2
—	—	Artikel 77, stk. 3
Artikel 63, stk. 3, andet punktum	—	Artikel 77, stk. 4
Artikel 63, stk. 3, første punktum	—	Artikel 78, indledningen og litra a) og b)
—	—	Artikel 78, litra c), d) og e)
Artikel 61	—	Artikel 79
Artikel 65	—	Artikel 80, litra a), c), d), e), f) og g)
—	—	Artikel 80, litra b) og h)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 60	—	Artikel 81
Artikel 64	—	Artikel 82
—	—	Artikel 83
—	—	Artikel 84, stk. 1
Artikel 10, stk. 5	—	Artikel 84, stk. 2
—	—	Artikel 84, stk. 3
—	—	Artikel 84, stk. 4
—	—	Artikel 85
—	—	Artikel 86
Artikel 10, stk. 6	—	Artikel 87, stk. 1, litra a), b) og c), og artikel 87, stk. 3
—	—	Artikel 87, stk. 1, litra d) og e)
—	—	Artikel 87, stk. 2
—	Artikel 36, stk. 1	Artikel 88, stk. 1
—	Artikel 36, stk. 2	Artikel 88, stk. 2
—	Artikel 36, stk. 3	Artikel 88, stk. 3
—	Artikel 36, stk. 5	Artikel 88, stk. 4
Artikel 22a, stk. 1, første afsnit	—	Artikel 89, stk. 1, første afsnit, indledningen og litra a) og b)
—	—	Artikel 89, stk. 1, første afsnit, litra c) og d)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
–	–	Artikel 89, stk. 1, andet afsnit
Artikel 22a, stk. 1, andet afsnit	–	Artikel 89, stk. 1, tredje afsnit
Artikel 22a, stk. 2 og 3	–	Artikel 89, stk. 2 og 3
Artikel 22b	–	Artikel 90
Artikel 22c, stk. 1	–	Artikel 91
Artikel 23, stk. 1, 2 og 3	–	Artikel 92, stk. 1, 2 og 3
Artikel 23, stk. 4, første afsnit	–	Artikel 92, stk. 4
Artikel 23, stk. 4, andet afsnit	–	Artikel 92, stk. 5
–	–	Artikel 92, stk. 6
–	–	Artikel 93
–	–	Artikel 94, stk. 1
Artikel 23b, stk. 1	–	Artikel 94, stk. 2
Artikel 23b, stk. 2	–	Artikel 94, stk. 3, første og andet punktum
Artikel 23b, stk. 2a	–	Artikel 94, stk. 4, indledningen og litra a) og b)
–	–	Artikel 94, stk. 4, litra c), d) og e)
Artikel 35	–	Artikel 95
–	–	Artikel 96

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
	Artikel 45, stk. 1, andet afsnit	Artikel 97, stk. 1
	Artikel 46, stk. 3	Artikel 97, stk. 3
	Artikel 46, stk. 4	Artikel 97, stk. 4
	Artikel 46, stk. 5	Artikel 97, stk. 5
Artikel 31, stk. 1, første afsnit	—	Artikel 98, stk. 1, første afsnit, første punktum
Artikel 31, stk. 1, andet til femte afsnit	—	Artikel 98, stk. 1, andet til femte afsnit
Artikel 31, stk. 2, 3 og 4	—	Artikel 98, stk. 2, 3 og 4
Artikel 101	—	Artikel 99
Artikel 102, første afsnit, litra a)-e)	—	Artikel 100, stk. 1
Artikel 102, andet afsnit	—	Artikel 100, stk. 2
Artikel 103	—	Artikel 101
Artikel 104, stk. 1 og 2	—	Artikel 102, stk. 1, 2 og 3
Artikel 104, stk. 3, første afsnit	—	Artikel 102, stk. 4
Artikel 104, stk. 3, andet afsnit	—	Artikel 102, stk. 5
Artikel 104, stk. 4	—	Artikel 102, stk. 6
—	—	Artikel 102, stk. 7

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 104a	—	Artikel 103
Artikel 105	—	Artikel 104
Artikel 106	—	Artikel 105, stk. 1, indledningen og litra a)-d)
Artikel 73	—	Artikel 105, stk. 1, litra e)
—	—	Artikel 105, stk. 1, litra f)
—	—	Artikel 105, stk. 2
Artikel 107l	—	Artikel 106
Artikel 106a	—	Artikel 107
Artikel 107	—	Artikel 108, stk. 1-5
—	—	Artikel 108, stk. 6
—	—	Artikel 109
Artikel 107a, stk. 1, første afsnit, første punktum	—	Artikel 110, stk. 1, første afsnit, første punktum
—	—	Artikel 110, stk. 1, første afsnit, andet punktum
Artikel 107a, stk. 1, første afsnit, andet punktum	—	Artikel 110, stk. 1, første afsnit, tredje punktum
Artikel 107a, stk. 1, andet afsnit	—	Artikel 110, stk. 1, andet afsnit
Artikel 107a, stk. 2-6	—	Artikel 110, stk. 2-6

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 107b, stk. 1, første afsnit	—	Artikel 111, stk. 1, første afsnit
Artikel 107b, stk. 1, andet og tredje afsnit	—	Artikel 111, stk. 1, første punktum, og artikel 111, stk. 2
Artikel 107b, stk. 2 og 3	—	Artikel 111, stk. 3 og 4
Artikel 107c	—	Artikel 112
Artikel 107d	—	Artikel 113
Artikel 107e	—	Artikel 114
Artikel 107f	—	Artikel 115
Artikel 107g	—	Artikel 116
Artikel 107h	—	Artikel 117
Artikel 107i	—	Artikel 118
Artikel 107j	—	Artikel 119
Artikel 107k	—	Artikel 120
Artikel 107m	—	Artikel 121
Artikel 107n	—	Artikel 122
Artikel 107o	—	Artikel 123
Artikel 107p	—	Artikel 124
Artikel 107q	—	Artikel 125
Artikel 108	—	Artikel 126
Artikel 108a	—	Artikel 127

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 108b	—	Artikel 128
Artikel 13	—	Artikel 129
Artikel 14	—	Artikel 130
—	—	Artikel 131, stk. 2, litra a), b), c), e), f), g) og h)
Artikel 15	—	Artikel 131, stk. 2, litra d) og i)
—	—	Artikel 132
Artikel 39	—	Artikel 133
Artikel 68	—	Artikel 134, stk. 1, første afsnit, litra a), b), c), e), f), g), h), i), j) og k), artikel 134, stk. 1, andet afsnit, og artikel 134, stk. 2
Artikel 69	—	Artikel 134, stk. 1, første afsnit, litra l) og m)
Artikel 100	—	Artikel 135
Artikel 124	—	Artikel 136
Artikel 16, stk. 1 og 2	—	Artikel 137, stk. 1 og 2
Artikel 16, stk. 3, og artikel 53, 85 og 119	—	Artikel 137, stk. 3
Artikel 16a	—	Artikel 138
Artikel 16b	—	Artikel 139
Artikel 16c	—	Artikel 140

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 16d	—	Artikel 141
Artikel 16e	—	Artikel 142
Artikel 16f	—	Artikel 143
Artikel 16g	—	Artikel 144
Artikel 16h, stk. 1	—	Artikel 145, stk. 1
Artikel 16h, stk. 2	—	Artikel 145, stk. 2
Artikel 16h, stk. 3 og 4	—	Artikel 145, stk. 3 og 4
—	—	Artikel 145, stk. 5
Artikel 40, stk. 1	—	Artikel 146, stk. 1
Artikel 40, stk. 2, første afsnit	—	Artikel 146, stk. 2, første afsnit
Artikel 42, stk. 3	—	Artikel 146, stk. 2, andet afsnit
Artikel 40, stk. 2, andet afsnit	—	Artikel 146, stk. 3, indledningen og litra a)
—	—	Artikel 146, stk. 3, indledningen og litra b)
Artikel 40, stk. 3	—	Artikel 146, stk. 4
Artikel 40, stk. 4	—	Artikel 146, stk. 5
—	—	Artikel 147, stk. 1, indledningen og litra a)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 41, første afsnit, litra a), b) og c)	—	Artikel 147, stk. 1, indledningen og litra b), c) og d)
—	—	Artikel 147, stk. 2
Artikel 41, andet afsnit	—	Artikel 147, stk. 3
Artikel 42, stk. 1	—	Artikel 148, stk. 1, første afsnit
Artikel 43	—	Artikel 148, stk. 1, andet afsnit
—	—	Artikel 148, stk. 1, tredje afsnit
Artikel 42, stk. 2	—	Artikel 148, stk. 2
Artikel 44	—	Artikel 149
Artikel 45	—	Artikel 150
Artikel 46	—	Artikel 151, stk. 1), 2) og 3)
Artikel 46, litra f)	—	Artikel 152
Artikel 47a	—	Artikel 153
Artikel 52b, stk. 1	—	Artikel 154, stk. 1
Artikel 118b	—	Artikel 154, stk. 2
Artikel 52b, stk. 2	—	Artikel 154, stk. 3
Artikel 48, stk. 1 og 2	—	Artikel 155, stk. 1 og 2
—	—	Artikel 155, stk. 3
Artikel 49, stk. 1	—	Artikel 156, stk. 1
—	—	Artikel 156, stk. 2 og 3

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 51	—	Artikel 157, stk. 1, 2 og 3
—	—	Artikel 157, stk. 4
Artikel 52	—	Artikel 158, stk. 1 og 2
—	—	Artikel 158, stk. 3
Artikel 127	—	Artikel 159
Artikel 52a, stk. 1, 2, 3 og 4	—	Artikel 160, stk. 1, 2, 3 og 4
—	—	Artikel 160, stk. 5
Artikel 52a, stk. 5	—	Artikel 160, stk. 6
Artikel 52a, stk. 7	—	Artikel 160, stk. 7
—	—	Artikel 160, stk. 8
Artikel 46b, stk. 1, 2 og 3	—	Artikel 161, stk. 1, 2 og 3
Artikel 46b, stk. 4, første punktum	—	Artikel 161, stk. 4
Artikel 111b	—	Artikel 162
Artikel 47, første til tredje afsnit	—	Artikel 163, første og fjerde afsnit
Artikel 85b, stk. 3	—	Artikel 163, andet afsnit
—	—	Artikel 163, tredje afsnit
Artikel 47, femte afsnit	—	Artikel 164
Artikel 76, stk. 1 og 2, og artikel 76, stk. 3, første punktum	—	Artikel 165, stk. 1, 2 og 3
—	—	Artikel 165, stk. 4

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 76, stk. 3, andet punktum	—	Artikel 165, stk. 5
Artikel 76, stk. 4	—	Artikel 165, stk. 6
Artikel 77, stk. 1-5	—	Artikel 166, stk. 1-4, og artikel 166, stk. 5, første afsnit
Artikel 77, stk. 6	—	Artikel 166, stk. 5, andet afsnit
Artikel 77, stk. 7	—	Artikel 166, stk. 6
Artikel 79	—	Artikel 167
—	—	Artikel 168, stk. 1, første afsnit
Artikel 78, første afsnit	—	Artikel 168, stk. 1, andet afsnit
—	—	Artikel 168, stk. 1, tredje afsnit
Artikel 78, andet afsnit	—	Artikel 168, stk. 2
—	—	Artikel 168, stk. 3
—	—	Artikel 168, stk. 4
—	—	Artikel 168, stk. 5
—	—	Artikel 169, stk. 1, litra a)
Artikel 80, stk. 1	—	Artikel 169, stk. 1, litra b)-k)
Artikel 1, nr. 18)	—	Artikel 169, stk. 1, litra l)
—	—	Artikel 169, stk. 1, litra m)
—	—	Artikel 169, stk. 1, litra n)
Artikel 80, stk. 2-4	—	Artikel 169, stk. 2, 3 og 4

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
–	–	Artikel 169, stk. 5
Artikel 81	–	Artikel 170
Artikel 82	–	Artikel 171
Artikel 83	–	Artikel 172
Artikel 85a	–	Artikel 173
Artikel 85b, stk. 1	–	Artikel 174, stk. 1
Artikel 85b, stk. 2, første afsnit	–	Artikel 174, stk. 2, første afsnit
–	–	Artikel 174, stk. 2, andet afsnit
Artikel 85b, stk. 2, tredje afsnit	–	Artikel 174, stk. 2, tredje afsnit
Artikel 85b, stk. 4	–	Artikel 174, stk. 4
Artikel 85c, stk. 1 og 2	–	Artikel 175, stk. 1 og 2
Artikel 85c, stk. 6	–	Artikel 175, stk. 3
Artikel 85c, stk. 3	–	Artikel 176, stk. 1 og 2
Artikel 85c, stk. 4	–	Artikel 177, stk. 1
Artikel 85c, stk. 5	–	Artikel 177, stk. 2
Artikel 85d	–	Artikel 177, stk. 3
Artikel 86, stk. 1	–	Artikel 178, stk. 1, første afsnit, og artikel 178, stk. 1, andet afsnit, litra a)-g)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
–	–	Artikel 178, stk. 1, andet afsnit, litra h)
Artikel 86, stk. 2	–	Artikel 178, stk. 2
–	–	Artikel 178, stk. 1, andet afsnit, litra h)
Artikel 87	–	Artikel 179, stk. 1, 2 og 3
–	–	Artikel 179, stk. 4
Artikel 88, stk. 1-3	–	Artikel 180, stk. 1 og 2, og artikel 180, stk. 3, litra a)
–	–	Artikel 180, stk. 3, litra b)
Artikel 88, stk. 4, 5 og 6	–	Artikel 180, stk. 4, 5 og 6
–	–	Artikel 180, stk. 7
–	–	Artikel 180, stk. 8
Artikel 89	–	Artikel 181
Artikel 90	–	Artikel 182, stk. 1
–	–	Artikel 182, stk. 2
Artikel 91	–	Artikel 183
Artikel 92	–	Artikel 184
Artikel 93	–	Artikel 185
Artikel 94	–	Artikel 186
Artikel 95	–	Artikel 187
Artikel 96, stk. 1	–	Artikel 188, stk. 1
–	–	Artikel 188, stk. 2

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 96, stk. 2	—	Artikel 188, stk. 3
Artikel 97, stk. 1-4	—	Artikel 189, stk. 1-4
—	—	Artikel 189, stk. 5
Artikel 97, stk. 5	—	Artikel 189, stk. 6
Artikel 98	—	Artikel 190
Artikel 111, stk. 1	—	Artikel 191, stk. 1 og 2
Artikel 111, stk. 1a	—	Artikel 191, stk. 3, litra a)
Artikel 111, stk. 1b, første afsnit	—	Artikel 191, stk. 3, litra b)
—	—	Artikel 191, stk. 4
—	—	Artikel 191, stk. 5, litra a)
—	—	Artikel 191, stk. 5, litra b)
—	—	Artikel 191, stk. 5, litra c)
Artikel 111, stk. 1d	—	Artikel 191, stk. 5, litra d) og h)
Artikel 111, stk. 1b, andet afsnit, litra a) og b)	—	Artikel 191, stk. 5, litra e), f) og g)
Artikel 111, stk. 1c	—	Artikel 191, stk. 6
Artikel 111, stk. 1g, litra a)	—	Artikel 191, stk. 7, litra a)
Artikel 111, stk. 1g, litra c)	—	Artikel 191, stk. 7, litra b)
Artikel 111, stk. 1g, litra b)	—	Artikel 191, stk. 7, litra c)
Artikel 111, stk. 1g, litra d)	—	Artikel 191, stk. 7, litra d)

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 111, stk. 1h	—	Artikel 191, stk. 8
Artikel 111, stk. 3, første afsnit	—	Artikel 191, stk. 9
Artikel 111, stk. 3, andet afsnit	—	Artikel 191, stk. 10
Artikel 111, stk. 3, tredje afsnit	—	Artikel 191, stk. 11
Artikel 111, stk. 4	—	Artikel 191, stk. 12
Artikel 111, stk. 5, første afsnit	—	Artikel 191, stk. 13
—	—	Artikel 191, stk. 14
Artikel 111, stk. 6	—	Artikel 191, stk. 15
Artikel 111, stk. 7	—	Artikel 191, stk. 16
Artikel 111, stk. 8	—	Artikel 191, stk. 17
—	—	Artikel 192
Artikel 111a, første afsnit	—	Artikel 193, stk. 1, indledningen
—	—	Artikel 193, stk. 1, litra a)-e)
Artikel 111a, andet afsnit	—	Artikel 193, stk. 2
Artikel 112	—	Artikel 194
Artikel 113	—	Artikel 195

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 114	—	Artikel 196
Artikel 115	—	Artikel 197
Artikel 116, første afsnit	—	Artikel 198, stk. 1
—	—	Artikel 198, stk. 2
Artikel 116, andet og tredje afsnit	—	Artikel 198, stk. 3 og 4
Artikel 118, stk. 1	—	Artikel 198, stk. 5
Artikel 117, stk. 1	—	Artikel 199, stk. 1, indledningen og litra a)-f)
—	—	Artikel 199, stk. 1, litra g)
Artikel 117, stk. 2 og 3	—	Artikel 199, stk. 2 og 3
Artikel 117a, stk. 1-3	—	Artikel 200
Artikel 118, stk. 2	—	Artikel 201
Artikel 126	—	Artikel 202
—	—	Artikel 203
—	—	Artikel 204, stk. 1
Artikel 118c	—	Artikel 204, stk. 2
—	—	Artikel 204, stk. 3
Artikel 122	—	Artikel 205
Artikel 123, stk. 1, 2, 2a og 2b	—	Artikel 206, stk. 1, 2, 3 og 4
—	—	Artikel 206, stk. 5

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 123, stk. 2c, 3 og 4	—	Artikel 206, stk. 6, 7 og 8
Artikel 125	—	Artikel 207
Artikel 126a, stk. 1-4	—	Artikel 208
Artikel 118a, stk. 1, og artikel 118a, stk. 2, første afsnit	—	Artikel 209, stk. 1, og artikel 209, stk. 2, litra a), b) og c)
—	—	Artikel 209, stk. 2, litra d) og e)
Artikel 118a, stk. 2, andet afsnit	—	Artikel 209, stk. 3
Artikel 127b	—	Artikel 210
—	—	Artikel 211
Artikel 126b	—	Artikel 212
Artikel 8, stk. 2a	—	Artikel 213, stk. 1, første afsnit, litra a)
Artikel 8, stk. 2b, første afsnit	—	Artikel 213, stk. 1, første afsnit, litra b)
Artikel 8, stk. 2b, andet afsnit	—	Artikel 213, stk. 1, andet afsnit
Artikel 18a, stk. 1	—	Artikel 213, stk. 2
—	—	Artikel 213, stk. 3
Artikel 18a, stk. 2	—	Artikel 213, stk. 4
Artikel 20, andet afsnit	—	Artikel 213, stk. 5
Artikel 40, stk. 1a, første afsnit	—	Artikel 213, stk. 6

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 40, stk. 3a	—	Artikel 213, stk. 7
Artikel 48, stk. 3	—	Artikel 213, stk. 8
Artikel 104, stk. 3, tredje afsnit	—	Artikel 213, stk. 9
Artikel 127d, stk. 1	—	Artikel 213, stk. 10
Artikel 111c	—	Artikel 214
Artikel 127c	—	Artikel 215
Artikel 120	—	Artikel 216
Artikel 121, stk. 1	—	Artikel 217, stk. 1
Artikel 121, stk. 2, første afsnit	—	Artikel 217, stk. 2
Artikel 121, stk. 3, første afsnit	—	Artikel 217, stk. 3
Artikel 121, stk. 4	—	Artikel 217, stk. 4
—	—	Artikel 217, stk. 5
Artikel 121a	—	Artikel 218
—	—	Artikel 219
—	—	Artikel 220
—	—	Artikel 221
—	—	Artikel 222
Artikel 129	—	Artikel 223
Artikel 130	—	Artikel 224

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 8, stk. 3, første afsnit, litra a)-c)	—	Bilag I, punkt 1, 2 og 3
Artikel 8, stk. 3, første afsnit, litra ca)	—	Bilag I, punkt 4 og 5
Artikel 8, stk. 3, første afsnit, litra d)-i)	—	Bilag I, punkt 6-12
—	—	Bilag I, punkt 13
Artikel 8, stk. 3, første afsnit, litra ia)-m)	—	Bilag I, punkt 14-20
—	—	Bilag I, punkt 21
Artikel 9	—	Bilag I, punkt 22
—	—	Bilag I, punkt 23
Bilag I	—	Bilag II
Artikel 49, stk. 2 og 3	—	Bilag III, punkt 1 og 2
Artikel 50, stk. 1	—	Bilag III, punkt 3
Artikel 50, stk. 2, første afsnit	—	Bilag III, punkt 4
Artikel 54	—	Bilag IV
Artikel 11, første afsnit, nr. 1-4.7	—	Bilag V, punkt 1-4.7

Direktiv 2001/83/EF	Forordning (EF) nr. 1901/2006	Nærværende direktiv
Artikel 11, første afsnit, punkt 4.8, og fjerde afsnit	—	Bilag V, punkt 4.8
Artikel 11, første afsnit, nr. 4.9-12	—	Bilag V, punkt 4.9-12
Artikel 59, stk. 1, tredje afsnit	—	Bilag VI, punkt 1-7
Artikel 59	—	Bilag VI
—	—	Bilag VII