



Bryssel den 18 september 2026
(OR. en)

7106/26

Interinstitutionellt ärende:
2023/0132(COD)

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

LAGSTIFTNINGSAKTER OCH ANDRA INSTRUMENT

Ärende: Rådets ståndpunkt vid första behandlingen inför antagandet av
EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV om unionsregler för
humanläkemedel och om upphävande av direktiven 2001/83/EG
och 2009/35/EG

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV (EU) 2026/...

av den ...

om unionsregler för humanläkemedel och om upphävande av direktiven 2001/83/EG och 2009/35/EG

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA
DIREKTIV

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, särskilt artiklarna 114.1
och 168.4 c,

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande¹,

efter att ha hört Regionkommittén,

i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet², och

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

² Europaparlamentets ståndpunkt av den 10 april 2024 (EUT, C, C/2025/1328, 13.3.2025, ELI: <http://data.europa.eu/eli/C/2025/1328/oj>) och rådets ståndpunkt vid första behandlingen av den ... (ännu inte offentliggjord i EUT). Europaparlamentets ståndpunkt av den ... (ännu inte offentliggjord i EUT).

av följande skäl:

- (1) Unionens allmänna läkemedelslagstiftning, som fastställs i bland annat Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG³, upprättades 1965 med det dubbla målet att skydda folkhälsan och harmonisera den inre marknaden för läkemedel. Den har utvecklats avsevärt sedan dess, men dessa övergripande mål har väglett alla översyner. Lagstiftningen reglerar beviljandet av godkännanden för försäljning av alla humanläkemedel genom att fastställa villkor och förfaranden för att komma in på och stanna kvar på marknaden. En grundläggande princip är att ett godkännande för försäljning endast beviljas läkemedel med ett gynnsamt nytta/risikförhållande efter en bedömning av deras kvalitet, säkerhet och effekt.
- (2) Den senaste omfattande översynen av unionens allmänna läkemedelslagstiftning ägde rum 2001–2004. Därefter har det skett riktade översyner av övervakningen efter godkännandet (farmakovigilans) och av förfälskade läkemedel. Under de nästan 20 år som gått sedan den senaste omfattande översynen har läkemedelssektorn förändrats och blivit mer globaliserad, både när det gäller utveckling och tillverkning. Dessutom har vetenskap och teknik utvecklats i snabb takt. Det finns dock fortfarande icke tillgodosedda medicinska behov, dvs. sjukdomar utan behandlingar, eller med endast suboptimala behandlingar, för de berörda patientgrupperna. Dessutom kan det hända att vissa patienter inte kan dra nytta av innovationer eftersom läkemedlen kan vara för dyra eller kanske inte släpps ut på marknaden i den berörda medlemsstaten. Det finns också en större medvetenhet om läkemedels miljöpåverkan. På senare tid har covid-19-pandemin stresstestat den rättsliga ramen.

³ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>).

- (3) Detta direktiv bidrar till genomförandet av One Health-modellen och betonar det vedertagna sambandet mellan människors, djurs och ekosystemens hälsa samt behovet av att inkludera dessa tre dimensioner när folkhälsohot hanteras. Miljöstress och miljöförstöring, inbegripet förlust av biologisk mångfald, bidrar till överföring av sjukdomar mellan människor och djur samt till deras sjukdomsburda. Dessutom påverkar föroreningar från aktiva farmaceutiska substanser kvaliteten på vatten och ekosystem negativt och får den antimikrobiella resistensen att öka snabbt, vilket medför risker för folkhälsan globalt.
- (4) Detta direktiv är en del av genomförandet av *En läkemedelsstrategi för Europa*, som kommissionen antog genom sitt meddelande av den 25 november 2020. Den syftar till att främja innovation, särskilt vad gäller icke tillgodosedda medicinska behov, samtidigt som regelbördan och läkemedlens miljöpåverkan minskas. Den syftar också till att skapa en attraktiv miljö för forskning om samt utveckling och tillverkning av läkemedel i unionen. Dessutom är syftet att säkerställa tillgången till, inbegripet prisöverkomligheten hos, innovativa och etablerade läkemedel för patienter, med särskild tonvikt på att förbättra försörjningstryggheten för läkemedel och hantera risken för brister, med beaktande av utmaningarna på unionens mindre marknader, samt att skapa ett balanserat och konkurrenskraftigt system som säkerställer att läkemedel förblir överkomliga för hälso- och sjukvårdssystemen och patienterna, samtidigt som innovation belönas.
- (5) Som ett komplement till detta direktiv vidtar unionen andra åtgärder, såsom den ”strategi för europeisk livsvetenskap” som fastställs i kommissionens meddelande av den 2 juli 2025, för att stärka det europeiska läkemedelsekosystemet i syfte att påskynda forskning och utveckling av nya läkemedel och stödja innovation.

- (6) En rad unionsprogram används för att finansiera läkemedelsforskningsprojekt, såsom Horisont Europa, InvestEU, EU för hälsa, sammanhållningspolitiken och programmet för ett digitalt Europa. Unionen ska också i sin forskningsagenda prioritera deltagande i gränsöverskridande samarbete som möjliggör gränsöverskridande forskning för att tillgodose folkhälsobehov.
- (7) Det främsta syftet med regler avseende godkännande, tillverkning, tillsyn, distribution och användning av läkemedel är att skydda folkhälsan. Sådana regler bör också säkerställa fri rörlighet för läkemedel och undanröja hinder för handeln med läkemedel för alla patienter i unionen.
- (8) Detta direktiv är förenligt med unionens mål när det gäller att främja forskning, innovation, digitalisering, handel, internationell utveckling och industriell konkurrenskraft.
- (9) Den rättsliga ramen för humanläkemedel bör också ta hänsyn till behoven hos företagen inom läkemedelssektorn och till handeln med läkemedel inom unionen, utan att läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt äventyras.
- (10) Som parter i FN:s konvention om rättigheter för personer med funktionsnedsättning av den 12 december 2006 är unionen och dess medlemsstater bundna av bestämmelserna i konventionen så långt deras befogenheter sträcker sig. Detta omfattar rätten till tillgång till information enligt artikel 21 i den konventionen och rätten att åtnjuta bästa möjliga hälsa utan diskriminering på grund av funktionsnedsättning enligt artikel 25 i den konventionen.

- (11) I detta direktiv bibehålls den harmoniseringsnivå som redan har uppnåtts i unionens läkemedelslagstiftning. Där så är nödvändigt och lämpligt minskas de återstående skillnaderna ytterligare genom att det fastställs regler om tillsyn och kontroll av läkemedel och om de rättigheter och skyldigheter som medlemsstaternas behöriga myndigheter har, i syfte att säkerställa att de rättsliga kraven efterlevs. Mot bakgrund av erfarenheterna från tillämpningen av unionens läkemedelslagstiftning och en utvärdering av hur den har fungerat behöver den rättsliga ramen anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, de rådande marknadsvillkoren och den ekonomiska verkligheten inom unionen. Den vetenskapliga och tekniska utvecklingen leder till innovation och utveckling av läkemedel, även på terapeutiska områden där det fortfarande finns icke tillgodosedda medicinska behov. För att kunna dra nytta av denna utveckling bör unionens läkemedelslagstiftning anpassas till den vetenskapliga utvecklingen (t.ex. genomik), till nyskapande läkemedel (t.ex. individanpassade läkemedel), till nya behandlingar och till den tekniska omvandlingen (t.ex. dataanalys, digitala verktyg och användning av artificiell intelligens). Dessa anpassningar främjar också konkurrenskraften hos unionens läkemedelsindustri.

- (12) Översynen av direktiv 2001/83/EG är inriktad på bestämmelser som är relevanta för att uppnå de specifika målen. Den omfattar därför alla bestämmelser utom de om förfälskade läkemedel, homeopatiska läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel. För tydlighetens skull är det dock nödvändigt att upphäva direktiv 2001/83/EG och ersätta det med ett nytt direktiv. De nuvarande bestämmelserna i direktiv 2001/83/EG om förfälskade läkemedel, homeopatiska läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel bibehålls därför i detta direktiv utan ändringar av deras innehåll jämfört med tidigare harmoniseringar. Mot bakgrund av förändringarna i Europeiska läkemedelsmyndighetens (*läkemedelsmyndigheten*) styrning ersätts dock kommittén för växtbaserade läkemedel med en arbetsgrupp. Dessutom har märkningskraven för homeopatiska läkemedel uppdaterats så att de omfattar ytterligare uppgifter om interaktioner mellan homeopatiska läkemedel och andra läkemedel.
- (13) Utan att det påverkar reglerna i detta direktiv förblir medlemsstaterna ensamt ansvariga för sin egen nationella säkerhet. De är ansvariga för att försvara sina väsentliga statliga funktioner, inbegripet att säkerställa sin territoriella integritet och skydda den nationella säkerheten. I artikel 346 i EUF-fördraget anges särskilt att ingen medlemsstat ska vara förpliktad att lämna sådan information vars avslöjande den anser strida mot sina väsentliga säkerhetsintressen. Av detta skäl bör medlemsstaterna kunna bevilja undantag från vissa informationskrav i samband med saluföring av läkemedel när dessa läkemedel tillhandahålls för militära ändamål eller försvarsändamål och i den mån tillämpningen av sådana krav innebär en risk för den nationella säkerheten eller försvaret.

- (14) Läkemedel för sällsynta sjukdomar och för barn bör omfattas av samma villkor som alla andra läkemedel avseende kvalitet, effektivitet och säkerhet, t.ex. när det gäller förfaranden för godkännande för försäljning och krav avseende farmakovigilans och kvalitet. Emellertid gäller även särskilda krav för dessa läkemedel med tanke på deras unika egenskaper. Sådana krav, som för närvarande fastställs i separata rättsakter, bör integreras i unionens allmänna läkemedelslagstiftning för att säkerställa tydlighet och samstämmighet vad gäller alla de åtgärder som är tillämpliga på sådana läkemedel. Eftersom vissa läkemedel som godkänts för användning på barn har godkänts av medlemsstaterna bör dessutom särskilda bestämmelser fastställas i detta direktiv. Det är viktigt att ta itu med de problem som uppstår när det gäller läkemedel för barn, såsom underlåtenheten att i god tid utföra pediatrika kliniska studier eller erhålla de data som krävs för godkännande för försäljning, vilket leder till betydande förseningar i godkännandet av läkemedel för barn jämfört med godkännanden av läkemedel för vuxna.

- (15) Systemet med ett direktiv och en förordning för unionens allmänna läkemedelslagstiftning bör bibehållas för att undvika fragmentering av den nationella lagstiftningen om humanläkemedel, med tanke på att den nationella lagstiftningen bygger på ett system med godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaternas behöriga myndigheter (*nationella godkännanden för försäljning*) och godkännanden för försäljning som beviljats av unionen (*centraliserade godkännanden för försäljning*). Nationella godkännanden för försäljning beviljas och hanteras på grundval av nationell lagstiftning som genomför unionens läkemedelslagstiftning. Utvärderingen av unionens allmänna läkemedelslagstiftning har inte visat att valet av rättsligt instrument har orsakat särskilda problem eller lett till bristande harmonisering. Dessutom visade yttrandet från Refit-plattformen i 2019 års undersökning av bördorna att det inte fanns något stöd bland medlemsstaterna för att omvandla direktiv 2001/83/EG till en förordning.

- (16) Direktivet bör fungera i samverkan med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2026/...⁴⁺ för att möjliggöra innovation och främja konkurrenskraften hos unionens läkemedelsindustri, särskilt vad gäller mikroföretag och små och medelstora företag. I detta avseende föreslås ett balanserat incitamentssystem som belönar innovation, särskilt inom områden med icke tillgodosedda medicinska behov och innovation som härrör från utvecklingen i unionen. Dessutom uppmuntras företag att i ett tidigt skede ansöka om godkännande för försäljning inom unionen, så att innovationer snabbare kan nå unionen och dess patienter. För att göra regelverket mer effektivt och innovationsvänligt syftar detta direktiv också till att minska den administrativa bördan och förenkla förfarandena för företagen.

⁴ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2026/... om inrättande av unionsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och om fastställande av regler för Europeiska läkemedelsmyndigheten, om ändring av förordningarna (EG) nr 1394/2007 och (EU) nr 536/2014 samt om upphävande av förordningarna (EG) nr 141/2000, (EG) nr 726/2004 och (EG) nr 1901/2006 (EUT L ..., ELI: ...).

⁺ EUT: vänligen inför i texten numret på förordningen i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)) och i motsvarande fotnot nummer, datum för antagande och EUT-hänvisning för den förordningen, inklusive dess ELI-nummer.

- (17) Definitionerna i och tillämpningsområdet för unionens läkemedelslagstiftning bör förtydligas för att uppnå en hög standard i fråga om läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt samt för att åtgärda eventuella luckor i lagstiftningen, utan att det övergripande tillämpningsområdet ändras, som uppstår på grund av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, t.ex. när det gäller produkter i små volymer, patientnära tillverkning eller individanpassade läkemedel som inte inbegriper någon industriell tillverkningsprocess.
- (18) För att undvika överlappning av kraven för läkemedel i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺ bör de allmänna standarderna i fråga om läkemedels kvalitet, säkerhet, effekt och miljörisk som fastställs i detta direktiv vara tillämpliga på både läkemedel som omfattas av ett nationellt godkännande för försäljning och på läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning. Därför bör kraven för en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel gälla för båda typerna, och reglerna om receptstatus, produktinformation, lagstadgat uppgiftsskydd och lagstadgat marknadsskydd, tillverkning, tillhandahållande, marknadsföring och tillsyn och kontroller och andra krav även vara tillämpliga på läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning.

⁺ EUT: vänligen för in i texten numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (19) Bedömningen av om en produkt omfattas av definitionen av läkemedel ska göras från fall till fall med beaktande av de faktorer som anges i detta direktiv, såsom produktens utformning eller dess farmakologiska, immunologiska eller metaboliska egenskaper.
- (20) För att ta hänsyn till såväl nya behandlingar som det ökande antalet så kallade *gränsfallsprodukter* som befinner sig mellan läkemedelssektorn och andra sektorer bör vissa definitioner och undantag ändras för att undvika tvivel i fråga om tillämplig lagstiftning. Det bör också klargöras att reglerna för läkemedel enligt detta direktiv ska vara tillämpliga när en produkt omfattas av definitionen av ett läkemedel enligt detta direktiv men även omfattas av definitionen av en produkt som regleras i en annan rättsakt. För att säkerställa att de tillämpliga reglerna är tydliga bör även terminologins konsekvens i unionens läkemedelslagstiftning förbättras och det bör tydligt anges vilka produkter som inte omfattas av detta direktiv.

- (21) Den nya definitionen av humanbiologiskt material (SoHO), som infördes genom Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/1938⁵, omfattar allt material som tillvaratagits från människokroppen, oavsett om det består av celler eller inte och oavsett om det motsvarar definitionen av *blod*, *vävnad* eller *cell*, exempelvis bröstmjolk från människa, tarmflora och annat humanmaterial som kan komma att användas på människor i framtiden. Sådant humanbiologiskt material, utom vävnader och celler, kan bli andra SoHO-deriverade läkemedel än läkemedel för avancerad terapi, om humanmaterialet genomgår en industriell process som inbegriper poolning av donationer och som är systematiserad, reproducerbar och utförs rutinmässigt eller i satser, vilket resulterar i en produkt med standardiserad kvalitet. Poolning av ett begränsat antal donationer för beredning av humanmaterial är i sig inte en industriell process. När en process innebär att en aktiv substans extraheras från humanmaterial, utom vävnader och celler, eller att ett humanmaterial, utom vävnader och celler, omvandlas genom att dess inneboende egenskaper ändras, bör detta också betraktas som ett SoHO-deriverat läkemedel. När en process innebär koncentrerings, separering, inaktivering av patogener eller isolering av beståndsdelar, eller en kombination av dessa processer, vid beredning av humanmaterial, bör en sådan process i sig normalt inte anses ändra deras inneboende egenskaper.

⁵ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/1938 av den 13 juni 2024 om kvalitets- och säkerhetsstandarder för humanbiologiskt material avsett för användning på människa och om upphävande av direktiven 2002/98/EG och 2004/23/EG (EUT L, 2024/1938, 17.07.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj>).

- (22) Enligt aktuella vetenskapliga rön är haptener, när de kombineras med en endogen bärarsubstans, allergener och bör betraktas som sådana vid tillämpning av läkemedelslagstiftningen.
- (23) För att undvika oklarheter är det lämpligt att understryka att säkerheten hos och kvaliteten på mänskliga organ avsedda för transplantation uteslutande regleras genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU⁶, och att säkerheten hos och kvaliteten på humanbiologiskt material avsett för medicinskt assisterad befruktning uteslutande regleras genom förordning (EU) 2024/1938.

⁶ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU av den 7 juli 2010 om kvalitets- och säkerhetsnormer för mänskliga organ avsedda för transplantation (EUT L 207, 6.8.2010, s. 14, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj>).

- (24) Läkemedel för avancerad terapi som bereds i en medlemsstat enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och i enlighet med särskilda kvalitetsstandarder och som används i samma medlemsstat på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskilt recept för en specialanpassad produkt som ska tillgodose en enskild patients behov bör undantas från de allmänna krav som fastställs i detta direktiv och förordning (EU) 2026/...⁺, samtidigt som det säkerställs att relevanta unionsregler om kvalitet och säkerhet inte undergrävs (*läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag*). Erfarenheten har visat att det finns betydande variationer mellan medlemsstaterna när det gäller genomförandet av sjukhusundantaget. För att förbättra genomförandet av sjukhusundantaget införs genom detta direktiv åtgärder som innebär att uppgifter samlas in och rapporteras, att de behöriga myndigheterna varje år ser över sådana uppgifter och att läkemedelsmyndigheten offentliggör dem i en databas. Dessutom bör läkemedelsmyndigheten utarbeta en rapport om genomförandet av sjukhusundantaget, baserad på bidrag från medlemsstaterna, för att bedöma om en anpassad ram bör utarbetas för vissa mindre komplexa läkemedel för avancerad terapi som har utvecklats och använts inom ramen för sjukhusundantaget. Om ett godkännande för tillverkning och användning av ett läkemedel för avancerad terapi enligt sjukhusundantaget upphävs på grund av säkerhetsproblem, bör medlemsstatens relevanta behöriga myndighet underrätta läkemedelsmyndigheten, som sedan bör sprida den informationen till de andra medlemsstaternas behöriga myndigheter.

⁺ EUT: vänligen inför i texten numret på förordningen i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (25) Detta direktiv bör inte påverka tillämpningen av rådets direktiv 2013/59/Euratom⁷, inklusive när det gäller berättigande och optimering av skyddet för patienter och andra personer som utsätts för medicinsk exponering för joniserande strålning. När det gäller radiofarmaka som används för terapi ska reglerna om godkännanden för försäljning, dosering och administrering uppfylla kraven i det direktivet vad gäller individuell planering av exponering för målvolymen och lämplig kontroll av dess leverans, med beaktande av att doser till volymen och vävnader utanför målvolymen ska vara så låga som rimligen är möjligt med hänsyn till det avsedda radioterapeutiska syftet med exponeringen.

⁷ Rådets direktiv 2013/59/Euratom av den 5 december 2013 om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd mot de faror som uppstår till följd av exponering för joniserande strålning, och om upphävande av direktiven 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom och 2003/122/Euratom (EUT L 13, 17.1.2014, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj>).

- (26) Av folkhälsoskäl bör ett läkemedel endast få släppas ut på marknaden i unionen om ett godkännande för försäljning har beviljats för det läkemedlet och om läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt har påvisats. Undantag från dessa krav bör dock medges i situationer som kännetecknas av ett akut behov av att administrera ett läkemedel för att tillgodose särskilda behov för enskilda patienter, eller vid misstanke om eller bekräftad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller joniserande strålning som kan orsaka skada. För att tillgodose särskilda behov bör medlemsstaterna ges möjlighet att från kraven i detta direktiv undanta läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning eller en förväntad spontan och i god tro avgiven beställning som bereds eller används i enlighet med en utförlig beskrivning av behörig hälso- och sjukvårdspersonal och är avsedda att tillgodose enskilda patienters särskilda behov under den behöriga vårdpersonalens ansvar. Medlemsstaterna bör också få ge tillfälligt tillstånd till användning och distribution av ett icke godkänt läkemedel med anledning av en misstänkt eller bekräftad spridning av patogener, toxiner, kemiska agens eller joniserande strålning som kan orsaka skada.

- (27) Apotek, inklusive sjukhusapotek, spelar en central roll när det gäller att tillhandahålla läkemedel till patienter. De bereder särskilda läkemedel, så kallade magistrala beredningar, som är anpassade för att tillgodose enskilda patienters särskilda behov enligt en läkares skriftliga anvisningar. I vissa situationer är det, för att tillgodose enskilda patienters behov, nödvändigt att bereda dessa magistrala beredningar i förväg på grundval av antalet förväntade recept inom en bestämd period. Detta kan inbegripa brådskande situationer där det är nödvändigt att de magistrala beredningarna finns omedelbart tillgängliga eller situationer där beredningar som förberetts i förväg är nödvändiga för att säkerställa doseringsnoggrannheten eller det specifika läkemedlets kvalitet. Enbart ekonomiska överväganden får inte ligga till grund för utnyttjande av denna möjlighet.
- (28) Därutöver är apotek ansvariga för att bereda standardläkemedel, så kallade officinella beredningar. Dessa läkemedel bereds i enlighet med fastställda riktlinjer som återfinns i farmakopéer. Officinella beredningar är avsedda för allmänt bruk och följer standardiserade recept som fastställs av behöriga läkemedelsmyndigheter. Till skillnad från magistrala beredningar är de inte anpassade för enskilda patienter. I allmänhet bör dessa beredningar vara undantagna från de godkännandekrav som fastställs i detta direktiv, men kan fortfarande omfattas av nationella bestämmelser.

- (29) I undantagsfall bör det vara möjligt för medlemsstaten att, för att säkerställa tillgången till specifika läkemedel eller lämpliga alternativ för patienter i en medlemsstat, tillfälligt undanta dessa läkemedel från kraven i detta direktiv, i syfte att tillgodose enskilda patienters särskilda behov i den medlemsstaten. För att effektivt motverka brister i en medlemsstat är det dessutom viktigt att tillgodose patienternas behov på populationsnivå och tillåta beredning av sådana läkemedel, under stränga villkor. Inga andra skäl, däribland ekonomiska intressen, bör ligga till grund för att tillåta dessa undantag. Sådana undantag får aldrig syfta till att snedvrider konkurrensen och bör tolkas restriktivt samt endast användas för att minska eller avhjälpa en brist i en medlemsstat eller i en situation där det inte finns något relevant godkänt läkemedel tillgängligt på marknaden. Medlemsstaterna bör under alla omständigheter göra sitt yttersta för att hitta lämpliga alternativ enligt reglerna i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (30) Det är allmänt känt att förbättrad tillgång till information bidrar till att öka allmänhetens medvetenhet om hur läkemedel bedöms och godkänns. Vid bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning för ett läkemedel bör medlemsstatens behöriga myndighet utarbeta en utredningsrapport om läkemedlets kvalitet, säkerhet, effekt och, i förekommande fall, en miljöriskbedömning, samt redogöra för skälen för sin uppfattning. Medlemsstatens behöriga myndighet bör offentliggöra en sammanfattning av utredningsrapporten och en sammanfattning av miljöriskbedömningen, avfattade så att de är lättförståeliga för allmänheten, efter strykning av all information som utgör konfidentiella kommersiella uppgifter. I den mån informationen i miljöriskbedömningen skulle innehålla miljöinformation i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/4/EG⁸ ska bestämmelserna i det direktivet tillämpas.
- (31) Beslut om godkännande för försäljning bör grundas på objektiva vetenskapliga kriterier avseende läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt, och inte på ekonomiska eller andra faktorer. Medlemsstaterna bör dock i undantagsfall och tillfälligt kunna förbjuda användningen av vissa läkemedel på det egna territoriet.
- (32) De uppgifter och handlingar som åtföljer en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel bör visa att läkemedlets terapeutiska effekt överväger de potentiella riskerna. Nyttå/riskförhållandet för alla läkemedel bedöms när de släpps ut på marknaden och närhelst den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, anser det lämpligt.

⁸ Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/4/EG av den 28 januari 2003 om allmänhetens tillgång till miljöinformation och om upphävande av rådets direktiv 90/313/EEG (EUT L 41, 14.2.2003, s. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/4/oj>).

- (33) När det gäller utveckling och godkännande för försäljning av läkemedel är det av avgörande betydelse att särskild uppmärksamhet ägnas åt sammansättningen av kliniska prövningar, för att säkerställa fullständiga kliniska uppgifter och, i förekommande fall, jämställdhet mellan könen.
- (34) Eftersom marknadskrafterna har visat sig otillräckliga för att stimulera lämplig forskning om samt utveckling och godkännande för försäljning av läkemedel för barnpopulationen bör ett system med skyldigheter, belöningar och incitament införas.
- (35) När det gäller nya läkemedel eller vid utvecklingen av pediatrika indikationer för redan godkända läkemedel som omfattas av ett patent eller ett tillägsskydd, är det därför nödvändigt att införa ett krav på att det läggs fram antingen resultat av studier på barnpopulationen i enlighet med ett godkänt pediatrikt prövningsprogram eller bevis på att undantag eller uppskov beviljats, vid tidpunkten för inlämning av en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om en ny terapeutisk indikation, en ny läkemedelsform eller en ny administreringsväg. För att undvika att patienter, särskilt barn, utsätts för onödiga kliniska prövningar eller på grund av läkemedlens beskaffenhet bör detta krav dock inte gälla för generiska läkemedel eller biosimilarer eller läkemedel som godkänts genom förfarandet för väletablerad medicinsk användning; Inte heller bör det gälla för homeopatiska läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel som godkänts genom de förenklade registreringsförfaranden som fastställs i detta direktiv.

- (36) För att säkerställa att de uppgifter om användningen av ett läkemedel på barn som ligger till grund för ett godkännande för försäljning enligt detta direktiv och förordning (EU) 2026/...⁺ har tagits fram på ett korrekt sätt, bör den behöriga myndigheten i medlemsstaten kontrollera efterlevnaden av det godkända pediatrika prövningsprogrammet och eventuella undantag och uppskov under den vetenskapliga bedömningen av en giltig ansökan om godkännande för försäljning.
- (37) För läkemedel som omfattas av ett tilläggsskydd enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009⁹ bör en belöning beviljas i form av en sex månaders förlängning av det tilläggsskyddet om alla åtgärder som ingår i det godkända pediatrika prövningsprogrammet efterlevs och relevant information om resultaten av de utförda studierna ingår i produktinformationen.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

⁹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (EUT L 152, 16.6.2009, s. 10, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj>).

- (38) Vissa uppgifter och handlingar som normalt sett ska ingå i en ansökan om godkännande för försäljning bör inte krävas för ett läkemedel som är ett generiskt läkemedel eller en biosimilar som är eller har varit godkänt/godkänd i unionen. Både generiska läkemedel och biosimilarer är viktiga för att säkerställa tillgången till läkemedel för en bredare patientgrupp till överkomligare priser och skapa en konkurrenskraftig inre marknad. I ett gemensamt uttalande bekräftade medlemsstaternas behöriga myndigheter att erfarenheterna av godkända biosimilarer under de senaste 15 åren har visat att de i fråga om effekt, säkerhet och immunogenicitet är jämförbara med deras referensläkemedel och att de därför är utbytbara och kan användas i stället för referensläkemedlet (eller vice versa) eller ersättas med en annan biosimilar av samma referensläkemedel.
- (39) Erfarenheten har visat att det är lämpligt att ange exakt i vilka fall resultaten av toxikologiska och farmakologiska tester eller kliniska studier inte behöver lämnas in för att erhålla ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som i allt väsentligt är likartat med ett godkänt läkemedel, samtidigt som det säkerställs att innovativa företag inte missgynnas. För sådana angivna läkemedelskategorier bör ett förenklat förfarande göra det möjligt för sökandena att basera sig på uppgifter som lämnats av tidigare sökande och därför endast lämna in vissa specifika handlingar.

- (40) För generiska läkemedel bör det endast visas att det generiska läkemedlet är likvärdigt med referensläkemedlet. För biosimilarer bör endast resultaten av tester och studier av jämförbarhet lämnas in till de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. För hybridläkemedel, dvs. när läkemedlet inte omfattas av definitionen av ett generiskt läkemedel eller en biosimilar eller skiljer sig åt i fråga om styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutisk indikation jämfört med referensläkemedlet, bör resultaten av relevanta prekliniska tester eller kliniska studier lämnas in i den utsträckning som krävs för att skapa en vetenskaplig koppling till de uppgifter som ligger till grund för godkännandet för försäljning av referensläkemedlet. Detsamma gäller biohybrider, dvs. i fall där det biologiska läkemedlet inte omfattas av definitionen av en biosimilar eller skiljer sig åt i fråga om styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutisk indikation jämfört med det biologiska referensläkemedlet. I tillämpliga fall bör en vetenskaplig koppling visa att egenskaperna hos den aktiva substansen i hybridläkemedlet eller biohybridläkemedlet inte avviker väsentligt i fråga om säkerhet eller effekt. Om dessa egenskaper avviker väsentligt bör sökanden av godkännande för försäljning lämna in en fullständig ansökan.

- (41) Regleringsbeslut om utveckling av, godkännande för försäljning av och tillsyn över läkemedel bör, när så är lämpligt, kunna stödjas genom åtkomst till och analys av hälsodata, inklusive real world-data, dvs. hälsodata som genererats utanför kliniska studier. De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, i tillämpliga fall, bör kunna använda sådana data, bland annat via det europeiska hälsodataområdets driftskompatibla infrastruktur. Data som genereras via *in silico*-metoder, såsom datormodellering och datorsimulering, molekylär modellering, mekanistisk modellering, digital tvillingteknik och artificiell intelligens, skulle när så är lämpligt också kunna användas till stöd för regleringsbeslut.

- (42) Varje studie som omfattar användning av djur och som tillhandahåller väsentlig information om ett läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt bör ta hänsyn till principen för ersättning, begränsning och förfining, vilken bör tillämpas i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU¹⁰, när den berör skötsel och användning av levande djur för vetenskapliga ändamål, och bör endast användas vid behov och optimeras för att ge de bästa resultaten samtidigt som det minsta antalet djur används. Förfarandena för sådana försök bör utformas på så sätt att man undviker att vålla djuren smärta, lidande, ångest eller bestående men, och de bör följa tillgängliga riktlinjer från läkemedelsmyndigheten och från internationella rådet för harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel. Sökanden av godkännande för försäljning bör inte utföra djurförsök om det finns vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök. Dessa kan omfatta bland annat *in vitro*-modeller, såsom mikrofysiologiska system inklusive organ-på-chip, cellodlingsmodeller (2D och 3D), modeller baserade på organoider och mänskliga stamceller samt *in silico*-verktyg eller jämförelse med andra ämnen i en grupp (interpolering). Om vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök inte är tillgängliga bör sökande som använder djurförsök säkerställa att reglerna i direktiv 2010/63/EU tillämpas, inbegripet principerna för begränsning och förfining av djurförsök för vetenskapliga ändamål med avseende på alla djurförsök som utförts till stöd för ansökan.

¹⁰ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU av den 22 september 2010 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål (EUT L 276, 20.10.2010, s. 33, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>).

- (43) Det bör finnas förfaranden för att underlätta gemensamma djurförsök, när så är möjligt, för att undvika onödiga försök på levande djur i enlighet med direktiv 2010/63/EU. Sökande av godkännande för försäljning och innehavare av godkännande för försäljning bör göra allt de kan för att återanvända resultat av djurförsök och offentliggöra sådana resultat. Vad gäller förenklade ansökningar om godkännande för försäljning bör sökandena hänvisa till de relevanta studier som gjorts avseende referensläkemedlet.
- (44) När det gäller kliniska prövningar, särskilt sådana som utförs utanför unionen, av läkemedel som är avsedda att godkännas i unionen, bör det vid tidpunkten för utvärderingen av ansökan om godkännande för försäljning kontrolleras att prövningarna har utförts i enlighet med principer för god klinisk sed och etiska krav som är likvärdiga med principerna och kraven i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014¹¹.

¹¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EUT L 158, 27.5.2014, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>).

- (45) Under vissa omständigheter kan godkännanden för försäljning beviljas under förutsättning att särskilda skyldigheter eller villkor iakttas, på villkorlig basis eller i undantagsfall. Detta direktiv bör tillåta att läkemedel med ett standardgodkännande för försäljning för nya terapeutiska indikationer godkänns på villkorlig basis eller under särskilda omständigheter, under liknande omständigheter. De läkemedel som godkänns på villkorlig basis eller under särskilda omständigheter bör i princip uppfylla kraven för ett standardgodkännande för försäljning, med undantag för de särskilda undantag eller villkor som anges i det relevanta villkorliga godkännandet för försäljning eller godkännandet för försäljning under särskilda omständigheter, samt bör vara föremål för en särskild prövning av om de särskilda villkoren eller skyldigheterna iakttas. Grunderna för avslag på godkännande för försäljning bör i sådana fall gälla i tillämpliga delar.
- (46) I motiverade fall, även när omfattande uppgifter om säkerhet och effekt har lämnats in, skulle de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna kunna kräva att det genomförs studier efter det att läkemedlet godkänts för att göra användning av läkemedlet säkrare och effektivare eller för att möjliggöra evidensbaserad behandlingsoptimering.

- (47) Dessutom bör det vara möjligt att ålägga innehavare av godkännande för försäljning en skyldighet att utföra miljöriskbedömningsstudier efter det att läkemedlet godkänts, att samla in övervakningsuppgifter eller information om användning eller att genomföra lämpliga riskreducerande åtgärder, om identifierade eller potentiella farhågor om risker för miljön eller folkhälsan, inbegripet antimikrobiell resistens, behöver undersökas ytterligare eller minskas efter det att läkemedlet har saluförts.
- (48) Om de behöriga myndigheterna anser att det finns skäl att tro att ett läkemedel skulle kunna utgöra en allvarlig risk för folkhälsan bör en vetenskaplig utvärdering av läkemedlet göras, med förbehåll för relevanta förfaranden, som utmynnar i ett beslut om att behålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning. De behöriga myndigheterna bör också kunna agera om de villkor som är knutna till godkännandet inte är uppfyllda, inbegripet skyldigheten att utföra miljöriskbedömningsstudier efter det att läkemedlet godkänts.

- (49) Med undantag för de läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för godkännande för försäljning som fastställs i förordning (EU) 2026/...⁺ bör ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas av en behörig myndighet i en medlemsstat. För att sökandena av godkännande för försäljning och medlemsstaternas behöriga myndigheter ska slippa onödiga administrativa och ekonomiska bördor bör en fullständig och ingående bedömning av en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel endast göras en gång. Därför bör det fastställas särskilda förfaranden för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning. Dessutom bör det vara möjligt att genom det decentraliserade förfarandet lämna in samma ansökan om godkännande för försäljning parallellt i flera medlemsstater för en gemensam bedömning under ledning av en av de berörda medlemsstaterna.
- (50) Vidare bör det inom ramen för dessa godkännandeförfaranden fastställas regler för att utan onödigt dröjsmål lösa eventuella oenigheter mellan medlemsstaterna i en samordningsgrupp för det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande avseende läkemedel (*samordningsgruppen*). I händelse av oenighet mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt bör en vetenskaplig bedömning av frågan göras enligt en unionsstandard, som utmynnar i ett enda beslut avseende de punkter som det råder oenighet om, som bör vara bindande för de berörda medlemsstaterna. Detta beslut bör antas efter ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (51) I fall av betydande oenigheter som inte kan lösas bör ärendet avgöras genom ett kommissionsbeslut. Det bör dock vara möjligt att hänskjuta frågan till kommittén för humanläkemedel för ett vetenskapligt yttrande innan kommissionen antar sitt beslut genom en genomförandeakt.
- (52) För att förbättra skyddet av folkhälsan och undvika onödigt dubbelarbete vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel bör medlemsstaterna systematiskt utarbeta en utredningsrapport för varje läkemedel som de godkänner och på begäran utbyta rapporter. Vidare bör en medlemsstat tillfälligt kunna avbryta granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel, om samma läkemedel är föremål för en pågående bedömning i en annan medlemsstat, i syfte att senare erkänna det beslut som fattats av denna medlemsstat.
- (53) För att säkerställa en så bred tillgång till läkemedel som möjligt bör en medlemsstat som är intresserad av att ha tillgång till ett visst läkemedel för vilket det föreligger en ansökan om godkännande för försäljning enligt det decentraliserade förfarandet eller förfarandet för ömsesidigt erkännande ha möjlighet att delta i förfarandet och bli en medlemsstat som berörs av det förfarandet.
- (54) För att öka tillgången till läkemedel, särskilt på mindre marknader, i fall där en sökande inte ansöker om godkännande för försäljning av ett läkemedel enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande i en viss medlemsstat, bör det vara möjligt för den medlemsstaten att godkänna att läkemedlet släpps ut på marknaden om detta är motiverat av folkhälsoskäl.

- (55) När det gäller generiska läkemedel för vilka referensläkemedlet har godkänts för försäljning enligt det centraliserade förfarandet, bör sökandena av ett godkännande för försäljning kunna välja mellan de båda förfarandena, det vill säga det nationella förfarandet eller det centraliserade förfarandet, på vissa villkor. På samma sätt bör det decentraliserade förfarandet eller förfarandet för ömsesidigt erkännande kvarstå som ett möjligt alternativ för vissa läkemedel, även om de utgör en terapeutisk innovation eller medför nytta för samhället eller patienterna. Eftersom generiska läkemedel utgör en stor del av läkemedelsmarknaden bör deras tillträde till unionsmarknaden underlättas mot bakgrund av gjorda erfarenheter, och förfarandena för att involvera andra berörda medlemsstater i förfarandet för godkännande för försäljning bör därför förenklas ytterligare.
- (56) Förenklingen av förfarandena bör inte påverka standarder eller kvaliteten på den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som garanterar läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt, och därför bör den vetenskapliga utvärderingsperioden i princip förbli densamma. Dock föreskrivs i detta direktiv en förkortning av den totala perioden för förfarandet för godkännande för försäljning från 210 dagar till 180 dagar.
- (57) Medlemsstaterna bör säkerställa att tillräckliga ekonomiska resurser finns tillgängliga för medlemsstaternas behöriga myndigheter så att de kan utföra sina uppgifter enligt detta direktiv och förordning (EU) 2026/...⁺. Dessutom bör medlemsstaterna säkerställa att tillräckliga resurser tilldelas medlemsstaternas behöriga myndigheter så att de kan bidra till läkemedelsmyndighetens arbete, med beaktande av den kostnadsbaserade ersättning de mottar från läkemedelsmyndigheten.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (58) När det gäller tillgången till läkemedel har tidigare ändringar av unionens läkemedelslagstiftning hanterat denna fråga genom att föreskriva påskyndad bedömning av ansökningar om godkännande för försäljning eller genom att tillåta villkorligt godkännande för försäljning för läkemedel som tillgodoser icke tillgodosedda medicinska behov. Även om dessa åtgärder har påskyndat godkännandet av innovativa och lovande behandlingar på vissa områden har vissa folkhälsoprioriteringar ännu inte hanterats. Dessutom når dessa läkemedel inte alltid patienterna, som fortfarande har ojämlik tillgång till läkemedel i unionen. Patienternas tillgång till läkemedel beror på många olika faktorer. Exempelvis är innehavare av godkännande för försäljning inte skyldiga att saluföra ett läkemedel i alla medlemsstater; de kan besluta att inte saluföra sina läkemedel i, eller dra tillbaka dem från, en eller flera medlemsstater, ofta av kommersiella skäl. Nationell prissättnings- och ersättningspolitik, befolkningens storlek, hälso- och sjukvårdssystemens organisation och nationella administrativa förfaranden är andra faktorer som påverkar marknadsintroduktion och patienters tillgång.

- (59) Att åtgärda patienters tillgång till läkemedel och läkemedels prisöverkomlighet har blivit centrala prioriteringar i läkemedelsstrategin för Europa, vilket även har betonats i rådets slutsatser av den 17 juni 2016 om att stärka balansen i läkemedelssystemen i Europeiska unionen och dess medlemsstater¹² och av den 15 juni 2021 om tillgång till läkemedel och medicintekniska produkter för ett starkare och mer resilient EU¹³ och i Europaparlamentets resolution av den 2 mars 2017 om EU:s alternativ för att förbättra tillgången till läkemedel¹⁴. Medlemsstaterna har efterlyst reviderade mekanismer och incitament för utvecklingen av läkemedel som är anpassade till nivån av icke tillgodosedda medicinska behov, samtidigt som man säkerställer sjukvårdssystemens hållbarhet, patienternas tillgång till och tillgängligheten på läkemedel till rimliga priser i alla medlemsstater. Att övervaka och utvärdera tillgången till läkemedel på unionsnivå är viktigt för att förstå de resultat som uppnås.
- (60) Tillgång till läkemedel inbegriper också överkomliga priser. I detta avseende respekterar unionens läkemedelslagstiftning medlemsstaternas behörighet i fråga om prissättning och ersättning. Den syftar till att på ett kompletterande sätt ha en positiv inverkan på priset och på hälso- och sjukvårdssystemens hållbarhet med åtgärder som främjar konkurrens från generiska läkemedel och biosimilarer. Konkurrenten från generiska läkemedel och biosimilarer bör också i sin tur förbättra patienternas tillgång till läkemedel.

¹² EUT C 269, 23.7.2016, s. 31.

¹³ EUT C 269I, 7.7.2021, s. 3.

¹⁴ EUT C 263, 25.7.2018, s. 4.

- (61) För att säkerställa dialog mellan alla aktörer i läkemedlens livscykel bör politiska frågor som rör tillgång till och tillgänglighet för läkemedel diskuteras i farmaceutiska kommittén. Det bör vara möjligt för kommissionen att bjuda in organ med ansvar för utvärdering av medicinsk teknik som avses i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2021/2282¹⁵ eller nationella organ med ansvar för prissättning och ersättning att delta i farmaceutiska kommitténs överläggningar.
- (62) Beslut om prissättning och ersättning faller under medlemsstaternas behörighet, men i läkemedelsstrategin för Europa aviserades åtgärder för att främja medlemsstaternas samarbete vad gäller att förbättra prisöverkomligheten. Kommissionen har omvandlat nätverket av nationella behöriga myndigheter för prissättning och ersättning (*Network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement*, NCAPR) från ett tillfälligt forum till en plattform för kontinuerligt frivilligt samarbete som syftar till att utbyta information och bästa praxis om prissättnings-, betalnings- och upphandlingspolitik för att förbättra läkemedlens prisöverkomlighet och kostnadseffektivitet samt hälso- och sjukvårdssystemens hållbarhet. Kommissionen är fast besluten att intensifiera detta samarbete och ytterligare stödja informationsutbytet mellan nationella myndigheter, bland annat om offentlig upphandling av läkemedel, samtidigt som medlemsstaternas befogenheter på detta område respekteras fullt ut. Det bör också vara möjligt för kommissionen att bjuda in medlemmar ur nätverket NCAPR att delta i farmaceutiska kommitténs överläggningar om frågor som kan påverka prissättnings- eller ersättningspolitiken, såsom de incitament för marknadsintroduktion som föreskrivs i detta direktiv.

¹⁵ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2021/2282 av den 15 december 2021 om utvärdering av medicinsk teknik och om ändring av direktiv 2011/24/EU (EUT L 458, 22.12.2021, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

- (63) Gemensam upphandling, antingen inom ett land eller mellan länder, kan förbättra tillgången på samt prisöverkomligheten hos och försörjningstryggheten för läkemedel, särskilt för mindre länder. Medlemsstater som är intresserade av gemensam upphandling av läkemedel kan använda sig av Europaparlamentets och rådets direktiv 2014/24/EU¹⁶, där det fastställs inköpsförfaranden för offentliga upphandlare, och Europaparlamentets och rådets förordningar (EU) 2022/2371¹⁷ och (EU, Euratom) 2024/2509¹⁸. På begäran av medlemsstaterna kan kommissionen stödja intresserade medlemsstater genom att underlätta samordningen för att möjliggöra tillgång till läkemedel för patienter i unionen och för informationsutbyte, särskilt i fråga om läkemedel mot sällsynta och kroniska sjukdomar.

¹⁶ Europaparlamentets och rådets direktiv 2014/24/EU av den 26 februari 2014 om offentlig upphandling och om upphävande av direktiv 2004/18/EG (EUT L 94, 28.3.2014, s. 65, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/24/oj>).

¹⁷ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/2371 av den 23 november 2022 om allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa och om upphävande av beslut nr 1082/2013/EU (EUT L 314, 6.12.2022, s. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).

¹⁸ Europaparlamentets och rådets förordning (EU, Euratom) 2024/2509 av den 23 september 2024 om finansiella regler för unionens allmänna budget (EUT L, 2024/2509, 26.9.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/2509/oj>).

- (64) Det är nödvändigt att införa en kriteriebaserad definition av *icke tillgodosedda medicinska behov* för att stimulera utvecklingen av läkemedel inom terapeutiska områden som för närvarande är missgynnade. För att säkerställa att begreppet icke tillgodosedda medicinska behov återspeglar den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och aktuella rön om missgynnade sjukdomar bör läkemedelsmyndigheten, i form av vetenskapliga riktlinjer, specificera villkoren för kliniskt relevant förbättring av effektiviteten, eller av säkerheten med åtminstone jämförbar effekt, jämfört med befintliga läkemedel eller andra metoder för förebyggande, diagnos eller behandling som är godkända i unionen. Riktlinjerna bör omfatta resultatmått för klinisk effekt såsom överlevnad, symtom och hälsorelaterad livskvalitet samt resultatmått för klinisk säkerhet såsom biverkningar, och innehålla ytterligare tekniska uppgifter om bedömningen av dem. Läkemedelsmyndigheten bör inhämta synpunkter från ett stort antal myndigheter eller organ som är verksamma under läkemedels livscykel som en del av det samrådsförfarande som inrättats genom förordning (EU) 2026/...⁺ och även beakta vetenskapliga initiativ på unionsnivå eller mellan medlemsstater som rör analys av icke tillgodosedda medicinska behov, sjukdomsbörda och fastställande av prioriteringar för forskning och utveckling. Läkemedelsmyndigheten bör också inhämta synpunkter från andra berörda parter, inbegripet berörda patientgrupper.
- (65) Att nya terapeutiska indikationer läggs till för ett godkänt läkemedel bidrar till att förbättra patienternas tillgång till ytterligare behandlingar och bör därför uppmuntras.
- (66) Användning av läkemedel till nya terapeutiska indikationer bör stödjas eftersom det kan ge betydande hälsofördelar för patienter i rätt tid och till ett överkomligt pris.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (67) När det gäller ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller en ny aktiv substans bör inlämnande av kliniska prövningar som innehåller en evidensbaserad befintlig behandling som jämförelseprodukt, i linje med en vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten, uppmuntras. Syftet är att främja framtagandet av jämförande klinisk evidens som är relevant och som därför kan användas för att stödja senare utvärderingar av medicinsk teknik och medlemsstaternas beslut om prissättning och ersättning.
- (68) Medlemsstaternas behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten bör, när så är möjligt, stödja utformningen av jämförande kliniska prövningar när de tillhandahåller vetenskaplig rådgivning före godkännande.
- (69) Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som släppts ut på marknaden i en medlemsstat bör, inom ramen för sitt ansvar, säkerställa en lämplig och kontinuerlig leverans av ett läkemedel under hela dess livslängd, inbegripet genom att upprätthålla lämpliga lagernivåer, till partihandlare, apotek eller andra personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel, så att patienternas behov i den medlemsstaten tillgodoses. Medlemsstaterna kan i sin nationella lagstiftning precisera skyldigheten för innehavaren av ett godkännande för försäljning att säkerställa en tillfredsställande försörjning av läkemedel till partihandlare för att garantera att behoven hos patienterna i de berörda medlemsstaterna är uppfyllda.

- (70) Tillgång till läkemedel i alla medlemsstater och garantier för en snabb, stabil, tillförlitlig och högkvalitativ läkemedelsförsörjning är viktiga mål för att uppnå en övergripande hög skyddsnivå för människors hälsa i medlemsstaterna och därigenom bidra till skyddet av människors hälsa och liv i unionen. Ansvaret för att säkerställa en snabb, tillräcklig och kontinuerlig läkemedelsförsörjning så att patienterna i en medlemsstat får sina behov tillgodosedda vilar huvudsakligen på innehavaren av godkännandet för försäljning. När ett godkännande för försäljning beviljas släpps läkemedlet i princip ut på marknaden av innehavaren av godkännandet för försäljning på eget initiativ. I praktiken visar det sig dock att utsläppandet på marknaden av godkända läkemedel i vissa medlemsstater inte sker eller försenas eller sker i mängder som inte motsvarar behoven i dessa medlemsstater. Medlemsstaterna bör därför, med hänsyn till skyddet av folkhälsan, med vederbörlig hänsyn till proportionalitetsprincipen och i enlighet med unionsrätten, särskilt med avseende på fri rörlighet för varor och konkurrens, kunna kräva att innehavaren av godkännande för försäljning vidtar särskilda åtgärder för att fullgöra sina skyldigheter avseende marknadsintroduktion och leverans enligt detta direktiv och förordning (EU) 2026/...⁺. I detta syfte bör medlemsstaterna kunna begära att innehavaren av godkännande för försäljning vidtar en eller flera av följande åtgärder: lämna in en giltig ansökan om prissättning och ersättning, delta i relevanta nationella eller unionsomfattande upphandlingsförfaranden eller utforma och genomföra en införandeplan som är godtagbar för den berörda medlemsstaten. Genomförandet av införandeplanen bör säkerställa tillräckliga och kontinuerliga leveranser för att tillgodose patienternas behov i den berörda medlemsstaten.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (71) En införandeplan syftar till att säkerställa förutsägbara och kontinuerliga leveranser av läkemedel i en viss medlemsstat. Den tillgodoser behovet av samordnad planering mellan innehavaren av godkännande för försäljning och medlemsstaternas behöriga myndigheter. Den skulle göra det möjligt för nationella myndigheter att förutse tillgänglighet och planera folkhälsoåtgärder och för företag att planera tillverkning och distribution. På begäran av en medlemsstat bör innehavaren av godkännande för försäljning utarbeta ett utkast till införandeplan som anger kvantiteter och tidpunkt för leverans av läkemedlet under en fastställd tidsperiod, med beaktande av de försörjningsbehov som angetts av medlemsstaten och andra objektiva överväganden såsom tillverknings- eller distributionskapacitet. På grundval av det utkast till införandeplan som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning bör den berörda medlemsstaten och innehavaren av godkännandet för försäljning diskutera planen, som kommer att behöva godkännas slutligt av den berörda medlemsstaten. Senare kan både medlemsstaten och innehavaren av godkännandet för försäljning begära en uppdatering av införandeplanen för att återspegla all viktig utveckling, såsom förändrad efterfrågan eller förändringar i tillverknings- eller distributionskapaciteten. För utveckling, överenskommelse, anpassningar och effektivt genomförande av införandeplanen bör innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaten vara skyldiga att samarbeta fullt ut och tillhandahålla korrekt information i rätt tid.
- (72) Innehavare av godkännande för försäljning och medlemsstaterna bör göra sitt yttersta för att uppnå en ömsesidigt överenskommen leverans av läkemedel i enlighet med den berörda medlemsstatens behov, utan att i onödan fördröja den andra partens utövande av sina rättigheter enligt detta direktiv eller på ett otillbörligt sätt hindra utövandet av dessa rättigheter.

- (73) Gränsöverskridande hälso- och sjukvård, inbegripet enligt Europaparlamentets och rådets direktiv 2011/24/EU är ytterligare en väg för patienter att få tillgång till en behandling som de annars kanske inte skulle ha tillgång till, särskilt i fall där läkemedlet inte kan administreras till patienten i deras hemmedlemsstat.
- (74) I avtalet om handelsrelaterade aspekter av immaterialrätter (*Trips-avtalet*)¹⁹ föreskrivs uttryckligen möjligheten att använda tvångslicenser i nationella nödsituationer eller andra extrema nödsituationer. När en berörd myndighet i unionen har beviljat en tvångslicens enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2025/2645²⁰ eller enligt nationella ramar för tvångslicensiering kan det lagstadgade uppgiftsskyddet eller det lagstadgade marknadsskyddet, om det fortfarande är i kraft, förhindra en effektiv användning av tvångslicensen eftersom det hindrar godkännandet av generiska läkemedel och därmed tillgången till de läkemedel som behövs för att hantera en kris. Därför bör det lagstadgade uppgiftsskyddet och det lagstadgade marknadsskyddet tillfälligt återkallas när en tvångslicens har utfärdats. Ett sådant tillfälligt återkallande av det lagstadgade uppgiftsskyddet och det lagstadgade marknadsskyddet bör endast tillåtas när det gäller den beviljade tvångslicensen och dess förmänstagare. Det tillfälliga återkallandet bör vara förenligt med den beviljade tvångslicensens syfte, territoriella tillämpningsområde, varaktighet och innehåll.

¹⁹ EGT L 336, 23.12.1994, s. 214.

²⁰ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2025/2645 av den 16 december 2025 om tvångslicensiering för krishantering och om ändring av förordning (EG) nr 816/200 (EUT L, 2025/2645, 30.12.2025, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2025/2645/oj>).

- (75) Det tillfälliga återkallandet av det lagstadgade uppgiftsskyddet och av det lagstadgade marknadsskyddet bör endast beviljas för den tid som tvångslicensen gäller i de medlemsstater där tvångslicensen beviljats. Ett tillfälligt återkallande av det lagstadgade uppgiftsskyddet och det lagstadgade marknadsskyddet innebär att det lagstadgade uppgiftsskyddet och det lagstadgade marknadsskyddet inte har någon verkan med avseende på den särskilda licenstagaren till tvångslicensen medan tvångslicensen är i kraft. När tvångslicensen upphör att gälla bör det lagstadgade uppgiftsskyddet och det lagstadgade marknadsskyddet åter gälla. Perioden för tvångslicensiering bör dock inte återvinnas, och därför bör det tillfälliga återkallandet inte leda till en förlängning av den ursprungliga giltighetstiden för det lagstadgade skyddet.

- (76) Det är för närvarande möjligt för sökande av godkännande för försäljning för generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel och biohybrider att utföra studier, prövningar och verksamheter för att uppfylla de efterföljande praktiska krav som krävs för att erhålla lagstadgade godkännanden för dessa läkemedel under giltighetstiden för referensläkemedlets patent eller tilläggsskydd, utan att detta betraktas som ett patentintrång eller ett intrång i tilläggsskyddet. Tillämpningen av detta begränsade undantag varierar dock i unionen, och för att underlätta marknadsinträdet för generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel och biohybrider bör tillämpningsområdet för detta undantag klargöras så att en harmoniserad tillämpning av det kan säkerställas i alla medlemsstater, både när det gäller förmånstagare och den verksamhet som omfattas. Undantaget måste begränsas till utförandet av de nödvändiga studier, prövningar och andra verksamheter som krävs för att erhålla ett godkännande för försäljning, genomföra en utvärdering av medicinsk teknik och erhålla godkännande av prissättning och ersättning samt för att lämna in en ansökan om upphandling, i den mån inlämnandet av en ansökan om upphandling inte innebär försäljning eller erbjudande om försäljning av det berörda läkemedlet under skyddstiden, även om dessa verksamheter kan kräva betydande testproduktion för att visa en tillförlitlig tillverkning. Under giltighetstiden för referensläkemedlets patent eller tilläggsskydd kan de färdiga läkemedel som erhålls för det lagstadgade godkännandeförfarandet inte användas kommersiellt.

- (77) Undantaget bör bland annat göra det möjligt att utföra studier till stöd för godkännande av prissättning och ersättning samt tillverkning eller inköp av patentskyddade aktiva substanser i syfte att ansöka om godkännande för försäljning under giltighetstiden för referensläkemedlets patent eller tilläggsskydd, vilket bidrar till att marknadsinträdet för generiska läkemedel och biosimilarer kan ske den första dagen efter utgången av giltighetstiden för referensläkemedlets patent eller tilläggsskydd och till en snabb tillgång till dessa produkter.
- (78) De behöriga myndigheterna bör vägra att validera en ansökan om godkännande för försäljning i vilken det hänvisas till uppgifter om ett referensläkemedel endast på de grunder som anges i detta direktiv. Detsamma gäller beslut om att bevilja, ändra, tillfälligt återkalla, begränsa eller upphäva ett godkännande för försäljning. De behöriga myndigheterna kan inte basera sina beslut på några andra grunder. Sådana beslut bör i synnerhet inte baseras på referensläkemedlets status vad gäller patent eller tilläggsskydd. Det följer också av dessa regler att skyddet av immateriella rättigheter inte utgör ett giltigt skäl att avslå, upphäva eller tillfälligt återkalla beslut som rör relevanta godkännanden av prissättning och ersättning, förfaranden för utvärdering av medicinsk teknik eller, i tillämpliga fall, ansökningar om upphandling. Det står medlemsstaterna fritt att införa regler för att säkerställa beredskapen när det gäller att tillhandahålla ett läkemedel på sin marknad under perioden efter utgången av giltighetstiden för referensläkemedlets patent eller tilläggsskydd.

- (79) One health-modellen behövs för att hantera antimikrobiell resistens, ett av de största aktuella hälsohoten. Det krävs en hög grad av samarbete mellan olika sektorer och globalt. Genom detta direktiv införs samordnade åtgärder för att säkerställa förebyggande och minimering av miljörisker i hela leveranskedjan och användning och bortskaffande av antimikrobiella läkemedel, öka medvetenheten bland patienter, konsumenter samt hälso- och sjukvårdspersonal och främja en återhållsam och ansvarsfull användning av antimikrobiella läkemedel.
- (80) För att hantera utmaningen med antimikrobiell resistens, om en förpackning med antimikrobiella läkemedel är avsedd att lämnas ut direkt till patienten, bör antimikrobiella läkemedel förpackas i mängder som är lämpliga för en relevant behandlingscykel med det läkemedlet, och nationella regler om receptbelagda antimikrobiella läkemedel bör säkerställa att dessa lämnas ut på ett sätt som överensstämmer med de mängder som anges i receptet.
- (81) Tillhandahållandet av information till hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om lämplig användning, förvaring och bortskaffande av antimikrobiella läkemedel är ett gemensamt ansvar för innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna bör säkerställa att det finns ett lämpligt system för insamling av alla oanvända eller utgångna läkemedel.

- (82) Apotekare och annan hälso- och sjukvårdspersonal bör spela en roll i en strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling, inbegripet genom att ge råd om en återhållsam användning av antibiotika och andra antimikrobiella läkemedel samt om det korrekta bortskaffandet av dem.
- (83) Även om detta direktiv på grund av den ökande antimikrobiella resistensen i unionen begränsar användningen av antimikrobiella läkemedel, genom att det fastställs kategorier av antimikrobiella läkemedel som är receptbelagda, bör medlemsstaternas behöriga myndigheter överväga ytterligare åtgärder, såsom att utöka antalet receptbelagda antimikrobiella läkemedel, initiativ till återhållsam användning av antimikrobiella läkemedel på sjukhus med beaktande av att kombinerad användning av flera antimikrobiella aktiva substanser kan utgöra en särskild risk, tillräcklig utbildning av hälso- och sjukvårdspersonal i antimikrobiell läkemedelsbehandling samt obligatorisk användning av diagnostiska tester före förskrivning. Medlemsstaternas behöriga myndigheter bör överväga sådana ytterligare åtgärder i enlighet med nivån på antimikrobiell resistens inom deras territorium och patienternas behov. När det gäller antimikrobiella läkemedel för utvärtes bruk bör medlemsstaterna ha möjlighet att göra undantag från den obligatoriska ”receptstatusen”, bland annat med beaktande av maximal engångsdos, styrka, läkemedelsform och vissa förpackningstyper.

- (84) Förorening av vatten och mark med läkemedelsrester är ett växande miljöproblem, och det finns vetenskaplig evidens för att förekomsten av dessa substanser i miljön från tillverkning, användning och bortskaffande utgör en risk för miljön och folkhälsan. En utvärdering av lagstiftningen visade att det krävs en förstärkning av de befintliga åtgärderna för att minska effekterna av läkemedlens livscykel på miljön och folkhälsan. Åtgärderna i detta direktiv kompletterar den viktigaste miljölagstiftningen, särskilt rådets direktiv 91/271/EEG²¹ samt Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/60/EG²², Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/118/EG²³, Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/98/EG²⁴, Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/105/EG²⁵, Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/75/EU²⁶ och Europaparlamentets och rådets direktiv 2020/2184²⁷.

-
- ²¹ Rådets direktiv 91/271/EEG av den 21 maj 1991 om rening av avloppsvatten från tätbebyggelse (EGT L 135, 30.5.1991, s. 40, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj>).
- ²² Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/60/EG av den 23 oktober 2000 om upprättande av en ram för gemenskapens åtgärder på vattenpolitikens område (EGT L 327, 22.12.2000, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj>).
- ²³ Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/118/EG av den 12 december 2006 om skydd för grundvatten mot föroreningar och försämring (EUT L 372, 27.12.2006, s. 19, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj>).
- ²⁴ Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/98/EG av den 19 november 2008 om avfall och om upphävande av vissa direktiv (EUT L 312, 22.11.2008, s. 3, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj>).
- ²⁵ Europaparlamentets och rådets direktiv 2008/105/EG av den 16 december 2008 om miljökvalitetsnormer inom vattenpolitikens område och ändring och senare upphävande av rådets direktiv 82/176/EEG, 83/513/EEG, 84/156/EEG, 84/491/EEG och 86/280/EEG, samt om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/60/EG (EUT L 348, 24.12.2008, s. 84, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj>).
- ²⁶ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/75/EU av den 24 november 2010 om industriutsläpp (samordnade åtgärder för att förebygga och begränsa föroreningar) (EUT L 334, 17.12.2010, s. 17, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj>).
- ²⁷ Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2020/2184 av den 16 december 2020 om kvaliteten på dricksvatten [...] (EUT L 435, 23.12.2020, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>).

- (85) Ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel i unionen måste innehålla en miljöriskbedömning och riskreducerande åtgärder. Vid utarbetandet av sina miljöriskbedömningar bör sökandena av godkännande för försäljning av generiska läkemedel och biosimilarer kunna hänvisa till miljöriskbedömningsstudier som utförts för referensläkemedlet eller till miljöriskbedömningsstudier som utförts för alla andra läkemedel som innehåller samma aktiva substanser. Detsamma gäller hybridläkemedel och biohybrider samt läkemedel med fast doskombination. Om sökande inte lämnar in en fullständig eller tillräckligt underbyggd miljöriskbedömning eller om de inte föreslår riskreducerande åtgärder som i tillräcklig utsträckning hanterar de risker som identifierats i miljöriskbedömningen, bör godkännandet för försäljning avslås. Miljöriskbedömningen bör uppdateras när nya uppgifter eller nya rön om relevanta risker blir tillgängliga.

- (86) Sökandena av godkännande för försäljning bör beakta förfaranden för riskbedömning enligt unionens övriga rättsliga ramar som kan vara tillämpliga på kemikalier, beroende på hur de används. Det finns utöver det här direktivet ytterligare fyra viktiga rättsliga ramar: i) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006²⁸ (industrikemikalier (Reach)), ii) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 528/2012²⁹ (biocider), iii) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009³⁰ (bekämpningsmedel), och iv) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6³¹ (veterinärmedicinska läkemedel). I sitt meddelande om den europeiska gröna given av den 11 december 2019 föreslog kommissionen modellen ”ett ämne, en bedömning” för kemikalier, i syfte att öka registreringssystemets effektivitet, sänka kostnaderna och minska onödiga djurförsök.

-
- ²⁸ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 av den 18 december 2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach), inrättande av en europeisk kemikaliemyndighet, ändring av direktiv 1999/45/EG och upphävande av rådets förordning (EEG) nr 793/93 och kommissionens förordning (EG) nr 1488/94 samt rådets direktiv 76/769/EEG och kommissionens direktiv 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG och 2000/21/EG (EUT L 396, 30.12.2006, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj>).
- ²⁹ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 528/2012 av den 22 maj 2012 om tillhandahållande på marknaden och användning av biocidprodukter (EUT L 167, 27.6.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>).
- ³⁰ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009 av den 21 oktober 2009 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden och om upphävande av rådets direktiv 79/117/EEG och 91/414/EEG (EUT L 309, 24.11.2009, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>).
- ³¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 av den 11 december 2018 om veterinärmedicinska läkemedel och om upphävande av direktiv 2001/82/EG (EUT L 4, 7.1.2019, s. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>).

- (87) Utsläpp av antimikrobiella läkemedel till miljön från tillverkningsanläggningar kan leda till antimikrobiell resistens, vilket är ett globalt problem oavsett var utsläppen äger rum. Därför bör miljöriskbedömningens omfattning utvidgas till att omfatta risken för selektion för antimikrobiell resistens under antimikrobiella läkemedels hela livscykel, inklusive tillverkningen av dem. För att specificera de tekniska detaljerna för utförandet av miljöriskbedömningen bör läkemedelsmyndigheten utfärda riktlinjer för hur man mäter annan antimikrobiell resistens än antibiotikaresistens.
- (88) Detta direktiv bör också innehålla bestämmelser om en riskbaserad strategi när det gäller de skyldigheter som innehavare av godkännande för försäljning hade i fråga om miljöriskbedömning före oktober 2005 och inrättandet av ett monografisystem över miljöriskbedömningar av aktiva substanser. Sökandena bör ha tillgång till detta monografisystem över miljöriskbedömningar vid utförandet av en miljöriskbedömning för en ny ansökan om godkännande för försäljning.

- (89) För läkemedel som godkänts före oktober 2005 och som inte har genomgått en miljöriskbedömning bör särskilda bestämmelser införas för att inrätta ett riskbaserat prioriteringsprogram för inlämning eller uppdatering av miljöriskbedömningar av innehavarna av godkännande för försäljning. För generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel och biohybrider och läkemedel med fast doskombination vars referensläkemedel godkändes före den 30 oktober 2005 och ingår i det programmet kan miljöriskbedömningen lämnas in efter det att resultatet av miljöriskbedömningen för det relevanta referensläkemedlet har gjorts tillgängligt för allmänheten av läkemedelsmyndigheten, såvida de berörda innehavarna av godkännande för försäljning inte har deltagit i en gemensam miljöriskbedömningsstudie som utförts för den relevanta aktiva substansen. Detsamma bör gälla för nya ansökningar om godkännande för försäljning av sådana generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel och biohybrider och läkemedel med fast doskombination vars referensläkemedel godkändes före den 30 oktober 2005 och som ingår i det programmet.

- (90) Nordirland har historiskt sett förlitat sig på leveranser av läkemedel från eller via andra delar av Förenade kungariket än Nordirland. Efter Förenade kungariket Storbritannien och Nordirlands utträde ur Europeiska unionen och Europeiska atomenergigemenskapen har särskilda bestämmelser införts för att förhindra brist på läkemedel och i slutändan säkerställa en hög folkhälsoskyddsnivå. Detta direktiv ersätter direktiv 2001/83/EG som förtecknas i punkt 20 i bilaga 2 till protokollet om Irland/Nordirland (*Windsorramen*) och kommer därför att vara tillämpligt på och i Förenade kungariket med avseende på Nordirland i enlighet med artikel 5.4 i Windsorramen, jämförd med artikel 13.3 i denna. För att säkerställa att de särskilda bestämmelser som har införts fortsätter att vara ändamålsenliga är det därför lämpligt att föreskriva att vissa bestämmelser i detta direktiv inte bör vara tillämpliga på och i Förenade kungariket med avseende på Nordirland. Befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt bör delegeras till kommissionen i syfte att ändra eller komplettera vissa regler vars tillämpning ska avbrytas tillfälligt om kommissionen finner att den skyddsnivå för folkhälsan som Förenade kungariket säkerställer inte längre är väsentligen likvärdig med den skyddsnivå som garanteras inom unionen, eller om kommissionen inte har tillräckligt med information för att kunna fastställa om Förenade kungariket säkerställer en väsentligen likvärdig skyddsnivå för folkhälsan, och om den situationen inte åtgärdas inom den fastställda tidsfristen. Det är särskilt viktigt att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå, och att dessa samråd genomförs i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning³². För att säkerställa lika stor delaktighet i förberedelsen av delegerade akter erhåller Europaparlamentet och rådet alla handlingar samtidigt som medlemsstaternas experter, och deras experter ges systematiskt tillträde till möten i kommissionens expertgrupper som arbetar med förberedelse av delegerade akter.

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

- (91) När ett godkänt pediatrikt prövningsprogram har lett till godkännandet av en pediatrik indikation för ett läkemedel som redan saluförs för andra terapeutiska indikationer, bör innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att släppa ut produkten på samma marknader inom två år från den dag då läkemedlet godkänns för den pediatrika indikationen, i syfte att säkerställa att alla barn i unionen har tillgång till läkemedel som särskilt godkänts för pediatrik användning.
- (92) Av folkhälsoskäl är det nödvändigt att säkerställa fortsatt tillgång till säkra och effektiva läkemedel som godkänts för pediatrika indikationer. Därför bör det, om innehavaren av ett godkännande för försäljning avser att dra tillbaka ett sådant läkemedel från marknaden, finnas arrangemang så att barnpopulationen även fortsättningsvis kan få tillgång till läkemedlet i fråga. För att bidra till detta bör medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, underrättas i god tid om varje sådan avsikt och den bör offentliggöra den informationen.
- (93) För att både innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska slippa onödiga administrativa och ekonomiska bördor bör vissa rationaliseringsåtgärder införas, i enlighet med principen *digitalt som standard*. Det bör införas elektroniska ansökningar om godkännanden för försäljning och om ändring av villkoren för godkännanden för försäljning.

- (94) I allmänhet bör riskhanteringsplaner inte utarbetas eller lämnas in för generiska läkemedel och biosimilarer, med tanke på att referensläkemedlet har en sådan plan, utom i särskilda fall då en riskhanteringsplan bör tillhandahållas. Vidare bör riskhanteringsplaner för hybridläkemedel och biohybrider begränsas till skillnaderna mellan dessa läkemedel och referensläkemedlet, enligt vad som angetts i ansökan om godkännande för försäljning, förutsatt att det inte finns några ytterligare åtgärder för riskminimering vad gäller referensläkemedlet och att godkännandet för försäljning av referensläkemedlet inte har dragits tillbaka innan ansökan lämnades in.
- (95) Som huvudregel bör godkännanden för försäljning beviljas utan tidsbegränsning. Om ett nationellt godkännande för försäljning undantagsvis har beviljats med tidsbegränsning bör det vara möjligt för innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in en ansökan om förnyelse av det godkännandet. Beslut om förnyelse bör endast grundas på en ny bedömning av läkemedlets nytta/riskförhållande.
- (96) I händelse av risk för folkhälsan bör innehavaren av godkännandet för försäljning eller medlemsstaternas behöriga myndigheter eller kommissionen på eget initiativ kunna införa brådskande begränsningsåtgärder av säkerhets- eller effektskäl. I sådana fall bör dubbla bedömningar undvikas när förfarandet för hänskjutande i unionens intresse inleds.

- (97) För att tillgodose patienternas behov härrör ett ökande antal innovativa läkemedel från eller kombineras med andra läkemedel som kan tillverkas eller testas och regleras enligt mer än en unionsrättslig ram. På liknande sätt utövar myndigheter, som inrättats enligt olika unionsrättsliga ramar, i allt högre grad tillsyn över samma anläggningar. För att säkerställa säker och effektiv produktion av och tillsyn över sådana produkter och lämplig leverans till patienterna är det viktigt att säkerställa samstämmighet mellan dessa ramar. Samstämmighet och korrekt anpassning kan endast säkerställas genom lämpligt samarbete vid utvecklingen av de metoder och principer som tillämpas enligt de olika unionsrättsliga ramarna. Därför bör lämpligt samarbete ingå i flera bestämmelser i detta direktiv, t.ex. vad gäller bestämmelser om rådgivning om klassificering, tillsyn eller utarbetande av riktlinjer.
- (98) För produkter där ett läkemedel kombineras med en medicinteknisk produkt, inbegripet en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik, bör det särskilt anges att två regelverk, närmare bestämt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745³³ eller förordning (EU) 2017/746³⁴, är tillämpliga, och det bör säkerställas att de två andra tillämpliga regelverken och detta direktiv samverkar på lämpligt sätt. Detsamma bör gälla när läkemedel kombineras med andra produkter än medicintekniska produkter.

³³ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter, om ändring av direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 178/2002 och förordning (EG) nr 1223/2009 och om upphävande av rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG (EUT L 117, 5.5.2017, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>).

³⁴ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/746 av den 5 april 2017 om medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik och om upphävande av direktiv 98/79/EG och kommissionens beslut 2010/227/EU (EUT L 117, 5.5.2017, s. 176, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>).

- (99) För att säkerställa att de behöriga myndigheterna har all den information som behövs för bedömningen när det gäller integrerade kombinationer av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt, eller kombinationer av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt, bör sökanden av godkännande för försäljning lämna uppgifter som visar att användningen av den integrerade kombinationen av läkemedlet och den medicintekniska produkten, eller av kombinationen av läkemedlet och den andra produkten, är säker och effektiv. Den behöriga myndigheten bör bedöma nytta/risikförhållandet för den integrerade kombinationen av läkemedlet och den medicintekniska produkten eller kombinationen av läkemedlet med den andra produkten som inte är en medicinteknisk produkt, med beaktande av hur lämpligt det är att läkemedlets används tillsammans med den medicintekniska produkten, eller med den andra produkten.
- (100) För att säkerställa att medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, har all den information som behövs för bedömningen av läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik, dvs. läkemedel som tillhandahålls i en förpackning tillsammans med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik, eller som är avsedda att användas tillsammans med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik till vilken det hänvisas i produktresumén, bör sökanden av godkännande för försäljning lämna in uppgifter som visar att användningen av läkemedlet, med beaktande av dess användning tillsammans med den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik, är säker och effektiv. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, bör bedöma nytta/risikförhållandet för läkemedlet, även med beaktande av att läkemedlet används tillsammans med den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik.

- (101) I direktivet klargörs också att en medicinteknisk produkt som ingår i en integrerad kombination av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt bör uppfylla de allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till förordning (EU) 2017/745. Ett läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik måste uppfylla alla krav i förordning (EU) 2017/745 eller (EU) 2017/746, beroende på vad som är tillämpligt. Om verkan av ett läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik inte understöder den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik, bör läkemedlet uppfylla kraven i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺, med beaktande av dess användning tillsammans med den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i förordning (EU) 2017/745 eller (EU) 2017/746, beroende på vad som är tillämpligt.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (102) När det gäller integrerade kombinationer av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt, läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik och kombinationer av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt) bör medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, också kunna begära att sökanden av godkännande för försäljning översänder all nödvändig ytterligare information, och sökanden av godkännande för försäljning bör vara skyldig att på begäran lämna in all sådan information. När det gäller läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik som inte understöder den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik bör sökanden av godkännande för försäljning också, på begäran av behöriga myndigheter i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, lämna in all ytterligare information om den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik, med beaktande av dess användning tillsammans med läkemedlet, som är relevant för övervakningen av läkemedlet efter godkännandet, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i förordning (EU) 2026/...⁺.
- (103) För en integrerad kombination av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt och för kombinationer av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt bör innehavaren av godkännandet för försäljning även ha det övergripande ansvaret för hela produkten när det gäller läkemedlets överensstämmelse med kraven i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺, och innehavaren bör säkerställa att informationsflödet samordnas mellan sektorerna under bedömningsförfarandet och under läkemedlets livscykel.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (104) För att säkerställa läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt i alla tillverknings- och distributionsled måste innehavaren av godkännandet för försäljning vid behov ansvara för att spåra en aktiv substans, ett hjälpämne eller varje annan substans som används vid tillverkningen av ett läkemedel och som är avsedd att ingå i läkemedlet eller förväntas förekomma i läkemedlet, t.ex. föroreningar, nedbrytningsprodukter eller främmande ämnen.
- (105) Av folkhälsoskäl bör innehavare av godkännande för försäljning kunna säkerställa spårbarheten för varje substans som används, är avsedd att eller förväntas förekomma i ett läkemedel i alla tillverknings- och distributionsled, och bör kunna identifiera varje fysisk eller juridisk person som har levererat dessa substanser till dem. Därför bör förfaranden och system införas för att tillhandahålla den informationen om det skulle behövas för att säkerställa läkemedlens kvalitet, säkerhet eller effekt.
- (106) Utvecklingen av läkemedel är ett område där varken vetenskapen eller tekniken står stilla. Under de senaste årtiondena har det dykt upp nya kategorier av läkemedel, såsom biologiska läkemedel, biosimilarer och läkemedel för avancerad terapi och i framtiden fagterapier. Dessa produktkategorier kräver i vissa fall anpassade regler så att deras särskilda egenskaper beaktas fullt ut. Därför bör en framtidsinriktad rättslig ram innehålla bestämmelser som möjliggör sådana anpassade ramar enligt stränga kriterier och enligt en befogenhet för kommissionen som vägleds av läkemedelsmyndighetens vetenskapliga bidrag.

- (107) De anpassningar som krävs för vissa läkemedel eller kategorier av läkemedel kan innebära särskilda krav och riktade tekniska anpassningar av krav jämfört med standardläkemedel. De kan omfatta ändringar av dokumentationskraven för sådana läkemedel, hur sökandena påvisar läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt eller krav på skräddarsydda kontroller av tillverkningen och på god tillverkningssed samt ytterligare kontrollmetoder före och under administrering och användning av läkemedlen. Dessa anpassningar bör dock inte gå utöver vad som är nödvändigt för att uppnå målet om anpassning till de särskilda egenskaper eller metoder som är förknippade med det berörda läkemedlet eller den berörda läkemedelskategorin.
- (108) För att öka beredskapen och insatskapaciteten vid hälsohot, särskilt utvecklingen av antimikrobiell resistens, skulle anpassade ramar kunna visa sig användbara för att underlätta snabba förändringar av antimikrobiella läkemedels sammansättning i syfte att bevara deras effekt. Användningen av etablerade plattformar skulle göra det möjligt att snabbt och effektivt anpassa dessa läkemedel till det kliniska sammanhanget.

- (109) För att optimera resursanvändningen både för sökandena av godkännande för försäljning och för behöriga myndigheter, och för att undvika dubbla bedömningar av kemiska aktiva substanser i läkemedel, bör sökandena av godkännande för försäljning kunna basera sig på ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen eller ett certifikat om tillämplighet för monografin i Europeiska farmakopén, i stället för att lämna in de relevanta uppgifter som krävs i enlighet med bilaga II. Ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen bör kunna beviljas av läkemedelsmyndigheten i fall där de relevanta uppgifterna om den berörda aktiva substansen inte redan omfattas av en monografi i Europeiska farmakopén eller av ett annat certifikat för masterfilen för den aktiva substansen. Om ett certifikat om tillämplighet för en monografi i Europeiska farmakopén eller ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen används som en del av ansökan om godkännande för försäljning bör det vara möjligt att använda ytterligare kvalitetsuppgifter som inte omfattas av dessa processer som en del av ansökan om godkännande för försäljning för att påvisa den aktiva substansens lämplighet i samband med dess avsedda användning i läkemedlet. Kommissionen bör ges befogenhet att fastställa förfarandet för den enda bedömningen av masterfilen för den aktiva substansen. För att ytterligare optimera resursanvändningen bör kommissionen ges befogenhet att tillåta användning av ett certifieringssystem även för ytterligare kvalitetsmasterfiler, dvs. när det gäller andra aktiva substanser än kemiska aktiva substanser eller andra substanser som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel och som krävs enligt bilaga II, t.ex. nya hjälpämnen, adjuvans, prekursorer till radiofarmaka och intermediat till aktiva substanser, när intermediatet är en kemisk aktiv substans i sig eller används tillsammans med en biologisk substans.

- (110) Begreppet masterfil för plattformsteknik gör det möjligt att basera sig på uppgifter – som omfattar kvalitetsaspekter, prekliniska och kliniska uppgifter – som har förhandsutvärderats i ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel. Plattformsteknik omfattar, men är inte begränsad till, virus- och bakterievektorsystem, rekombinanta proteinbaserade metoder, nukleinsyresekvenser, virus- och bakterievektorer samt syntetiska biologiska processer av oligonukleotider och mRNA. Den masterfil för plattformsteknik som dokumenterar plattformstekniken bör certifieras av läkemedelsmyndigheten för att möjliggöra framtida användning. I samband med ansökan om godkännande för försäljning ska produkter som utvecklas och tillverkas med hjälp av masterfiler för plattformsteknik inriktas på anpassning av plattformen för att hantera det berörda läkemedlets särskilda egenskaper. Genom denna metod undviks dubbla bedömningar och upprepningen av studier minimeras, vilket effektiviserar processerna för utveckling och rättslig utvärdering av läkemedel. Ett grundläggande krav för en effektiv tillämpning av plattformsteknik är att det finns en gemensam uppsättning uppgifter som förblir tillämplig på läkemedel som använder samma teknik. För att kvalificera användningen av en masterfil för plattformsteknik är sökandena skyldiga att visa att den gemensamma uppsättningen uppgifter är tillämplig, styrka utvecklings- och tillverkningsplattformen och tillhandahålla en vetenskaplig motivering som understryker platfformsuppgifternas relevans för läkemedlet i fråga. Även om ägaren till en masterfil för plattformsteknik och innehavaren av godkännandet för försäljning inte nödvändigtvis är densamma, till exempel kan viss plattformsteknik härröra från akademisk forskning och utveckling, bör den innehavare av godkännandet för försäljning som baserar sig på en masterfil för plattformsteknik behålla det fulla ansvaret för sitt godkännande för försäljning, inbegripet de delar som omfattas av masterfilen.

- (111) Av folkhälsoskäl och skäl som hänför sig till rättslig enhetlighet samt för att minska administrativa bördor och stärka förutsägbarheten för ekonomiska aktörer bör ändringar av alla typer av godkännanden för försäljning omfattas av harmoniserade regler.
- (112) Villkoren för ett godkännande för försäljning av ett läkemedel bör kunna ändras efter det att det har beviljats. De viktigaste delarna av en ändring fastställs i detta direktiv, men kommissionen bör ges befogenhet att komplettera dessa delar genom fastställande av ytterligare nödvändiga delar, anpassa systemet till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, inklusive digitalisering, samt säkerställa att onödiga administrativa bördor undviks för både innehavare av godkännande för försäljning och medlemsstaternas behöriga myndigheter.
- (113) Medlemsstaternas behöriga myndigheter bör ha befogenhet att utvärdera ytterligare belägg som kan påverka nytta/risikförhållandet för läkemedel, utöver vad som tillhandahålls av innehavarna av godkännande för försäljning. Om det är motiverat bör medlemsstaternas behöriga myndigheter kunna rekommendera innehavaren av godkännande för försäljning att ändra villkoren för sitt godkännande för försäljning.

- (114) Den vetenskapliga och tekniska utvecklingen inom dataanalys och datainfrastruktur ger värdefullt stöd till utvecklingen av, godkännandet för försäljning av och tillsynen över läkemedel. Den digitala omvandlingen har påverkat hur regleringsbeslut fattas genom att processen har blivit mer datadriven och tillsynsmyndigheternas möjligheter att få tillgång till evidens under ett läkemedels hela livscykel har mångfaldigats. I detta direktiv erkänns att medlemsstaternas behöriga myndigheter har möjlighet att få tillgång till och analysera uppgifter som lämnats in oberoende av sökanden av godkännande för försäljning eller av innehavaren av godkännandet för försäljning. På grundval av detta bör medlemsstaternas behöriga myndigheter ta initiativ till att rekommendera att produktresumén uppdateras när det föreligger nya uppgifter om effekt eller säkerhet som påverkar nytta/riskförhållandet för ett läkemedel.

- (115) Tillgång till enskilda patientuppgifter från kliniska studier i ett strukturerat format som möjliggör statistisk analys kan hjälpa tillsynsmyndigheter att förstå de belägg som lämnats in och ge underlag för regleringsbeslut om ett läkemedels nytta/risikförhållande. Det är viktigt att en sådan möjlighet införs i lagstiftningen för att ytterligare möjliggöra datadrivna bedömningar av nytta/risikförhållandet i alla skeden av ett läkemedels livscykel. Genom detta direktiv ges därför medlemsstaternas behöriga myndigheter befogenhet att vid behov begära sådana uppgifter som en del av bedömningen av ursprungliga ansökningar och ansökningar efter godkännandet för försäljning. På grund av hälsodatas känsliga karaktär bör de behöriga myndigheterna skydda sin uppgiftsbehandling och säkerställa att den respekterar dataskyddsprinciperna om laglighet, korrekthet och öppenhet, ändamålsbegränsning, uppgiftsminimering, riktighet, lagringsbegränsning, integritet och konfidentialitet. Om det vid tillämpningen av detta direktiv är nödvändigt att behandla personuppgifter bör sådan behandling ske i enlighet med unionsrätten om skydd av personuppgifter. All behandling av personuppgifter inom ramen för detta direktiv bör ske i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordningar (EU) 2016/679³⁵ och (EU) 2018/1725³⁶.

³⁵ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679 av den 27 april 2016 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter och om upphävande av direktiv 95/46/EG (allmän dataskyddsförordning) (EUT L 119, 4.5.2016, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>).

³⁶ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/1725 av den 23 oktober 2018 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter som utförs av unionens institutioner, organ och byråer och om det fria flödet av sådana uppgifter samt om upphävande av förordning (EG) nr 45/2001 och beslut nr 1247/2002/EG (EUT L 295, 21.11.2018, s. 39, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj>).

- (116) Skyddet av folkhälsan kräver regler om farmakovigilans för att förhindra, upptäcka och bedöma biverkningar av läkemedel som har släppts ut på unionsmarknaden, eftersom läkemedlens säkerhetsprofil inte är fullständigt känd förrän de har släppts ut på marknaden.
- (117) För att säkerställa att läkemedel som används är fortsatt säkra är det nödvändigt att säkerställa att systemen för farmakovigilans inom unionen kontinuerligt anpassas så att den vetenskapliga och tekniska utvecklingen beaktas.
- (118) Det är nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom området farmakovigilans.

- (119) Syftet med den ökade användningen av elektroniska kommunikationsnät för information om biverkningar av läkemedel som saluförs inom unionen är att göra det möjligt för behöriga myndigheter att samtidigt dela informationen. För att förenkla rapporteringen av misstänkta biverkningar bör innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna rapportera dessa reaktioner enbart till unionens databas för farmakovigilans och nätverk för databehandling, som avses i förordning (EU) 2026/...⁺ (*Eudravigilance-databasen*). Eudravigilance-databasen kommer att vara utrustad för att omedelbart kunna vidarebefordra rapporter om biverkningar som mottagits från innehavarna av godkännande för försäljning till de medlemsstater på vilkas territorium biverkningen har uppstått. Det bör vara möjligt för läkemedelsmyndigheten att, i samråd med kommissionen, medlemsstaterna och innehavarna av godkännande för försäljning, utarbeta och offentliggöra detaljerad vägledning om övervakningen av relevanta databaser för biverkningar som underhålls utanför unionen och införandet av relevant information från dessa databaser i Eudravigilance-databasen.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (120) Medlemsstaterna och innehavare av godkännande för försäljning bör ha ett system för farmakovigilans för insamling av information som är användbar vid övervakning av läkemedel, t.ex. information om misstänkta biverkningar vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte sker enligt de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. off label-användning, överdosering, felanvändning, missbruk och medicineringsfel från patienters och hälso- och sjukvårdspersonals sida. Misstag vid förskrivning, utlämning, lagring, beredning och administrering av ett läkemedel är vanliga typer av medicineringsfel. Misstänkta biverkningar bör registreras och rapporteras av medlemsstaterna och innehavarna av godkännanden för försäljning till Eudravigilance-databasen för övervakning av läkemedels säkerhet. Rapporterna bör ingå i den kontinuerliga utvärderingen av läkemedlets nytta/riskförhållande. Sammanfattningar av uppgifter som är relevanta för nytta/riskförhållandet bör ingå i de periodiska säkerhetsrapporterna. Innehavare av godkännande för försäljning bör också registrera och rapportera information om biverkningar som uppstår i samband med studier efter godkännande, inklusive studier efter godkännande i specifika befolkningsgrupper som exempelvis barn, för utvärdering av nytta/riskförhållandet.
- (121) Det ligger i unionens intresse att säkerställa att systemen för farmakovigilans av centralt godkända läkemedel och av läkemedel som godkänns genom andra förfaranden överensstämmer med varandra.
- (122) Innehavare av godkännande för försäljning bör proaktivt ansvara för en fortlöpande farmakovigilans av de läkemedel som de släpper ut på marknaden, inbegripet under en lämplig period efter det att godkännandet för försäljning har dragits tillbaka eller upphävts.

- (123) Användningen av färgämnen i humanläkemedel och i veterinärmedicinska läkemedel regleras för närvarande genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG³⁷ och är begränsad till dem som godkänts i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008³⁸, för vilka specifikationer fastställs i kommissionens förordning (EU) nr 231/2012³⁹. Användningen av andra hjälpämnen än färgämnen i läkemedel omfattas av unionsreglerna om läkemedel och ingår i utvärderingen av ett läkemedels sammantagna nytta/risikförhållande.
- (124) Erfarenheten har visat att det är nödvändigt att i viss utsträckning bibehålla principen om att använda färgämnen som godkänts som livsmedelstillsatser i läkemedel. Dock bör det föreskrivas en särskild bedömning vad gäller användningen av ett färgämne i läkemedel när den livsmedelstillsatsen stryks från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser. I detta specifika fall bör därför läkemedelsmyndigheten göra en egen bedömning vad gäller användningen av det berörda färgämnet i läkemedel, med beaktande av livsmedelsmyndighetens yttrande och den bakomliggande vetenskapliga evidensen samt av eventuell ytterligare vetenskaplig evidens och med särskild hänsyn till användningen av det berörda färgämnet i läkemedel. Läkemedelsmyndigheten bör också ansvara för att uppmärksamma eventuell vetenskaplig evidens om de färgämnen som endast får användas i läkemedel. Direktiv 2009/35/EG bör därför upphävas.

³⁷ Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG av den 23 april 2009 om färgämnen som får tillsättas läkemedel (EUT L 109, 30.4.2009, s. 10, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj>).

³⁸ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008 av den 16 december 2008 om livsmedelstillsatser (EUT L 354, 31.12.2008, s. 16, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

³⁹ Kommissionens förordning (EU) nr 231/2012 av den 9 mars 2012 om fastställande av specifikationer för de livsmedelstillsatser som förtecknas i bilagorna II och III till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008 (EUT L 83, 22.3.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

- (125) När det gäller tillsyn och inspektioner måste tillverkning och import av hjälpämnen, funktionella hjälpämnen, utgångsmaterial eller intermediat stå under övervakning på grund av deras eventuella understödjande verkan med avseende på den aktiva substansen och på grund av deras eventuella påverkan på läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt.
- (126) Det främsta syftet med alla föreskrifter som rör tillverkning och distribution av läkemedel är att skydda folkhälsan.
- (127) Tillverknings- och partihandelstillstånd omfattas av vissa grundläggande villkor och det är den berörda medlemsstatens ansvar att säkerställa att dessa villkor uppfylls. Alla medlemsstater ska erkänna tillstånd som beviljats av andra medlemsstater.
- (128) Det bör säkerställas att tillsynen och kontrollen av läkemedlens tillverkning och distribution i medlemsstaterna genomförs av den behöriga myndighetens officiella företrädare som uppfyller vissa minimivillkor när det gäller kompetens.

- (129) Det kan finnas fall där tillverkningsverksamheten, inbegripet testningen, av läkemedel måste ske på anläggningar nära patienterna, med beaktande av läkemedlets särskilda egenskaper samt överväganden som rör dess kvalitet, säkerhet och effekt, t.ex. i fråga om läkemedel för avancerad terapi med kort hållbarhetstid, eller där närhet till en patient som behandlas eller anpassningar till en enskild patient är till patientens fördel. I sådana fall kan det vara nödvändigt att decentralisera tillverkningen till flera anläggningar för att nå patienter i hela unionen. Användningen av decentraliserad tillverkning bör godkännas under godkännandeförfarandet om den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten anser att det är lämpligt. När tillverkningsstegen är decentraliserade bör de utföras under ansvar av en sakkunnig person vid en central anläggning med tillstånd. De decentraliserade anläggningarna bör inte behöva erhålla ett separat tillverkningstillstånd utöver det som beviljats den berörda centrala anläggningen, men de bör registreras av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen finns och stå under den myndighetens tillsyn. När det gäller läkemedel som innehåller, består av eller härrör från humanmaterial ska de decentraliserade anläggningarna registreras som SoHO-enheter enligt definitionen i och i enlighet med förordning (EU) 2024/1938 för översyn av SoHO-donatorer och bedömning av lämplighet, testning av donatorer och tillvaratagande, när så är tillämpligt. När det gäller decentraliserade anläggningar som omfattas av detta direktiv och som bedriver verksamhet som omfattas av andra unionsrättsakter, för att säkerställa att de fungerar effektivt, bör de behöriga myndigheter i medlemsstaterna som utövar tillsyn över den centrala anläggningen och de decentraliserade anläggningarna samarbeta och utbyta information med de myndigheter som utövar tillsyn över denna verksamhet enligt andra unionsrättsakter. Detta samarbete bör, när så är lämpligt, avse samordning av verksamhet som rör godkännande, registrering och tillsyn, inbegripet gemensamma inspektioner, med koppling till den centrala anläggningen och de decentraliserade anläggningarna, i syfte att säkerställa att denna verksamhet är effektiv.

- (130) Kvaliteten på de läkemedel som tillverkas eller finns tillgängliga i unionen bör garanteras genom att det krävs att de aktiva substanser som ingår i deras sammansättning överensstämmer med principerna för god tillverkningssed när det gäller dessa läkemedel.
- (131) Kontrollen av att relevanta enheter efterlever de rättsliga kraven vad gäller tillverkning, distribution och användning av läkemedel genom ett tillsynssystem är av grundläggande betydelse för att säkerställa att målen i detta direktiv uppnås på ett effektivt sätt. Medlemsstaternas behöriga myndigheter bör därför ges befogenhet att utföra inspektioner på plats eller på distans, som en del av tillsynssystemet i alla led av tillverkning, distribution och användning av läkemedel eller aktiva substanser. Det har visat sig nödvändigt att stärka unionens bestämmelser om inspektioner och att i en unionsdatabas sammanställa resultaten av dessa inspektioner. Medlemsstaternas behöriga myndigheter bör ha möjlighet att förlita sig på resultaten av inspektioner som utförs av betrodda tillsynsmyndigheter utanför EU. För att inspektionerna ska förbli effektiva bör de behöriga myndigheterna även ha möjlighet att göra gemensamma inspektioner och vid behov även oanmälda inspektioner.
- (132) De behöriga myndigheterna bör bestämma hur ofta kontrollerna ska ske, med beaktande av risken och den förväntade efterlevnaden i olika situationer. På så sätt bör de behöriga myndigheterna kunna fördela resurserna där risken är som störst. I vissa fall bör dock tillsynssystemet tillämpas utan hänsyn till riskerna eller den misstänkta bristande efterlevnaden, t.ex. i samband med att ett tillverkningstillstånd beviljas.

- (133) Inom ramen för förfarandet för certifiering enligt *Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia* kontrollerar Europarådets europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM), genom inspektioner av huruvida de uppgifter som lämnats in av sökanden bekräftar monografiernas lämplighet för att kontrollera kemisk renhet, mikrobiologisk kvalitet och, i förekommande fall, risk i fråga om överförbar spongiform encefalopati. Genom förfarandet kontrolleras också om tillverkningen överensstämmer med god tillverkningssed för aktiva substanser. Beroende på resultatet av inspektionen utfärdas ett intyg om överensstämmelse eller bristande överensstämmelse med god tillverkningssed av Europarådets Europeiska direktorat för läkemedelskvalitet och hälsovård eller av den medlemsstat som deltar i inspektionen.
- (134) Varje företag som tillverkar eller importerar läkemedel bör införa metoder för att säkerställa att all information som ges om ett läkemedel överensstämmer med de godkända användningsvillkoren.
- (135) Villkoren för att lämna ut läkemedel till allmänheten bör harmoniseras.
- (136) När det gäller utlämnande av läkemedel till allmänheten har personer som förflyttar sig inom unionen rätt att medföra en skälig mängd läkemedel som de lagligen erhållit och som är avsedd för personligt bruk. Det bör också vara möjligt för en person som är bosatt i en medlemsstat att från en annan medlemsstat erhålla en skälig mängd läkemedel om dessa läkemedel är avsedda för den personens personliga bruk.

- (137) Enligt förordning (EU) 2026/...⁺ omfattas vissa läkemedel av ett centraliserat godkännande för försäljning. I detta sammanhang behöver det fastställas receptstatus för läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning. Det är därför viktigt att fastställa kriterierna på grundval av de unionsbeslut som kommer att fattas.
- (138) De grundläggande principer som är tillämpliga på receptstatusen för läkemedel i unionen eller i berörda medlemsstater bör också harmoniseras, med utgångspunkt i de principer som Europarådet redan fastslagit på detta område och det harmoniseringsarbete som utförts inom ramen för FN:s allmänna narkotikakonvention från 1961 och konventionen om psykotropa ämnen från 1971.
- (139) Många av de förfaranden som berör partihandel med läkemedel kan omfatta flera medlemsstater samtidigt.
- (140) För att garantera att läkemedel lagras, transporteras och hanteras under lämpliga förhållanden är det nödvändigt att kontrollera hela distributionskedjan för läkemedel, från tillverkning i eller import till unionen fram tills de lämnas ut till allmänheten. De krav som bör antas för detta kommer att avsevärt underlätta återkallande av defekta produkter från marknaden och tillåta effektivare insatser mot förfalskningar.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- (141) En person som bedriver partihandel med läkemedel bör inneha ett särskilt tillstånd. Apotekare och andra personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten och som uteslutande ägnar sig åt denna verksamhet bör undantas från kravet på särskilt tillstånd. För att kontrollera hela distributionskedjan för läkemedel är det dock nödvändigt för apotekare och andra personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten att föra register över transaktioner avseende mottagna produkter.
- (142) Vissa medlemsstater inför vissa allmännyttiga skyldigheter för partihandlare som tillhandahåller läkemedel till apotekare och för andra personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten. Dessa medlemsstater bör även i fortsättningen kunna ålägga partihandlare som är etablerade inom deras territorium dessa skyldigheter. De bör även kunna ålägga innehavare av ett partihandelstillstånd som har beviljats i en annan medlemsstat samma skyldigheter, förutsatt att de inte föreskriver strängare skyldigheter än de som de har infört för sina egna partihandlare och förutsatt att dessa skyldigheter kan anses vara motiverade med hänsyn till skyddet av folkhälsan och står i proportion till syftet med detta skydd.
- (143) Det bör fastställas regler om utformningen av märkning och bipacksedlar. Bipacksedeln bör vara tillgänglig, lättläst och lättförståelig för användarna, särskilt för de avsedda patientgrupperna, samt outplånlig. Vid utformningen bör funktion och läsbarhet prioriteras framför estetik.
- (144) Bestämmelserna om informationen till användarna bör ge ett omfattande konsumentskydd så att läkemedlen används korrekt på grundval av fullständig och begriplig information.

- (145) Utsläppandet på marknaden av läkemedel vilkas märkning och bipacksedlar följer bestämmelserna i detta direktiv bör inte förbjudas eller hindras av skäl som hänför sig till märkningen eller bipacksedeln.
- (146) Användningen av elektroniska och tekniska alternativ för bipacksedlar i andra format än pappersformat kan underlätta tillgången till läkemedel och distributionen av läkemedel. Den bör alltid garantera alla patienter likvärdig information jämfört med produktinformationen i pappersform. Den kan även göra det möjligt att förmedla sådan information till personer med sensoriska funktionsnedsättningar på andra sätt, exempelvis i audiovisuell eller annan form.
- (147) Medlemsstaterna har varierande nivåer av digital kompetens och tillgång till internet. Dessutom kan patienternas och hälso- och sjukvårdspersonalens behov skilja sig åt. Det är därför nödvändigt att medlemsstaterna har ett utrymme för skönsmässig bedömning när det gäller att anta åtgärder som tillåter att bipacksedlar görs tillgängliga enbart elektroniskt för vissa läkemedelskategorier eller för alla läkemedel, samtidigt som det säkerställs att ingen patient lämnas utanför, med beaktande av olika åldersgruppers behov och de olika nivåerna av digital kompetens hos befolkningen, och med säkerställande av att produktinformationen är lättillgänglig för alla patienter. Medlemsstaterna bör när så är lämpligt överväga att tillåta att bipacksedlar görs tillgängliga enbart elektroniskt, samtidigt som de säkerställer full överensstämmelse med reglerna om skydd av personuppgifter, i synnerhet förordning (EU) 2016/679, och de bör förhindra identifiering, profilering eller spårning av enskilda personer och följa harmoniserade standarder som tagits fram på EU-nivå.

- (148) Om medlemsstaterna beslutar att bipacksedeln ska göras tillgänglig enbart elektroniskt bör de berörda innehavarna av godkännande för försäljning säkerställa att det finns en pappersversion av bipacksedeln som patienterna kan få på begäran och utan extra kostnad. Innehavare av godkännande för försäljning bör också säkerställa att alla specifikationer, gemensamma standarder och format som anges i de relevanta genomförandeakterna och vägledningen följs och att den digitala informationen är lättillgänglig för alla patienter, t.ex. genom att det på produktens yttre förpackning finns en digitalt läsbar kod, till exempel en QR-kod, en datamatriskod, en streckkod eller någon annan lämplig teknisk lösning, som leder patienten till den elektroniska versionen av bipacksedeln på ett enkelt, användarvänligt och ändamålsenligt sätt.
- (149) Användningen av förpackningar som utformats för flera länder och som också är flerspråkiga kan vara ett sätt att skapa tillgång till läkemedel, särskilt på små marknader och vid hot mot folkhälsan. Om sådana förpackningar används bör det vara möjligt för medlemsstaterna att även tillåta att märkningen och bipacksedeln är på ett av unionens officiella språk som allmänt förstås i de medlemsstater där den förpackning som utformats för flera länder och som också är flerspråkig saluförs.

- (150) Försörjningstryggheten i Malta hindras fortfarande av den låga tillgången på läkemedel med bipacksedlar på medlemsstatens officiella språk. Av dessa skäl anses det lämpligt att tillåta de behöriga myndigheterna i Malta att behålla godkännanden för försäljning som beviljats, förlängts eller bibehållits i enlighet med artikel 126c i direktiv 2001/83/EG och som är giltiga vid den tidpunkt då detta direktiv träder i kraft fram till dess att reglerna om elektronisk produktinformation blir tillämpliga i alla medlemsstater, även med beaktande av den uppskjutna tillämpningen av dessa regler för läkemedel som redan släppts ut på marknaden.
- (151) För att säkerställa en hög grad av insyn i det offentliga stödet till forskning om och utveckling av läkemedel bör det för alla läkemedel vara ett krav att rapportera alla offentliga bidrag till utvecklingen av ett visst läkemedel. Med tanke på de praktiska svårigheterna att fastställa stödet till ett visst läkemedel från indirekta offentliga finansieringsinstrument, såsom skatteförmåner, bör rapporteringsskyldigheten endast gälla direkt offentligt ekonomiskt stöd, såsom direkta bidrag eller kontrakt från en offentlig myndighet, ett offentligt finansierat organ, en filantropisk organisation eller en icke-vinstdrivande organisation eller fond. Bestämmelserna i detta direktiv säkerställer därför, utan att det påverkar tillämpningen av reglerna om skydd av konfidentiella uppgifter och personuppgifter, insyn när det gäller allt direkt ekonomiskt stöd från en offentlig myndighet, ett offentligt finansierat organ, en filantropisk organisation eller en icke-vinstdrivande organisation eller fond för forskning om och utveckling av läkemedel.

- (152) För att säkerställa att den information om offentligt finansiellt stöd som innehavaren av godkännandet för försäljning offentliggör är korrekt bör den informationen granskas av en oberoende extern revisor.
- (153) För att säkerställa en harmoniserad och konsekvent rapportering av alla offentliga bidrag till utvecklingen av ett visst läkemedel bör kommissionen anta genomförandeakter för att klargöra de principer och det format som innehavaren av godkännandet för försäljning bör följa vid rapporteringen av denna information.
- (154) Detta direktiv påverkar inte tillämpningen av åtgärder som antagits enligt Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/114/EG⁴⁰ eller Europaparlamentets och rådets direktiv 2005/29/EG⁴¹. Bestämmelserna om marknadsföring av läkemedel i detta direktiv bör därför i förekommande fall betraktas som *lex specialis* i förhållande till direktiv 2005/29/EG.

⁴⁰ Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/114/EG av den 12 december 2006 om vilseledande och jämförande reklam (EUT L 376, 27.12.2006, s. 21, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/114/oj>).

⁴¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2005/29/EG av den 11 maj 2005 om otillbörliga affärsmetoder som tillämpas av näringsidkare gentemot konsumenter på den inre marknaden och om ändring av rådets direktiv 84/450/EEG och Europaparlamentets och rådets direktiv 97/7/EG, 98/27/EG och 2002/65/EG samt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 2006/2004 (*direktiv om otillbörliga affärsmetoder*) (EUT L 149, 11.6.2005, s. 22, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/29/oj>).

- (155) Marknadsföring av läkemedel kan, även om den gäller receptfria läkemedel, påverka folkhälsan och leda till snedvridning av konkurrensen. Därför bör marknadsföring av läkemedel uppfylla vissa kriterier. Den som är behörig att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel kan bedöma den information som marknadsföringen innehåller tack vare sin kunskap, utbildning och erfarenhet. Marknadsföring av läkemedel som riktar sig till personer som inte i tillräckligt hög grad kan bedöma riskerna med att använda läkemedlen kan leda till felaktig användning eller överkonsumtion som kan skada folkhälsan. Därför bör marknadsföring riktad till allmänheten för läkemedel som endast är tillgängliga mot recept förbjudas. Dessutom ska det förbjudas att i reklamsyfte dela ut gratisprover till allmänheten, och även teleshopping för läkemedel är förbjuden enligt Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/13/EU⁴². Det bör vara möjligt att, enligt vissa restriktiva villkor, lämna ut gratisprover av läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut sådana så att dessa personer kan bli förtrogna med nya produkter och skaffa sig erfarenhet av att hantera dem.

⁴² Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/13/EU av den 10 mars 2010 om samordning av vissa bestämmelser som fastställs i medlemsstaternas lagar och andra författningar om tillhandahållande av audiovisuella medietjänster (direktiv om audiovisuella medietjänster) (EUT L 95, 15.4.2010, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/13/oj>).

- (156) Marknadsföring av läkemedel bör syfta till att sprida objektiv och opartisk information om läkemedlet. Därför bör det vara uttryckligen förbjudet att framhäva ett annat läkemedel negativt eller att antyda att det marknadsförda läkemedlet kan vara säkrare eller effektivare än ett annat läkemedel. Jämförelser mellan läkemedel får endast göras om det är baserat på upplysningar som stöds objektivt av produktresuméerna för de berörda läkemedlen. Detta förbud omfattar alla läkemedel, inklusive biosimilarer, och det skulle därför vara vilseledande att i marknadsföringen påstå att en biosimilar inte skulle vara utbytbar mot det ursprungliga biologiska läkemedlet eller någon annan biosimilar som liknar samma ursprungliga biologiska läkemedel. Ytterligare stränga regler om negativ och jämförande reklam för konkurrerande läkemedel bör syfta till att förbjuda påståenden som kan vilseleda personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut dem.
- (157) Spridning av information som uppmuntrar till läkemedelsinköp bör betraktas som marknadsföring av läkemedel, även om informationen inte avser ett visst läkemedel utan ospecificerade läkemedel.
- (158) Marknadsföringen av läkemedel bör omfattas av stränga villkor och en effektiv och ändamålsenlig övervakning. I detta syfte bör de övervakningsmekanismer som fastställts genom direktiv 2006/114/EG beaktas.

- (159) Läkemedelsförsäljare spelar en betydande roll när det gäller reklam för läkemedel. Vissa skyldigheter bör därför införas för dem, i synnerhet skyldigheten att lämna en produktresumé till de personer de besöker.
- (160) Även minimala köpfrämjande gåvor eller förmåner kan leda till partiska beslut när det gäller läkares förskrivning. För att undvika intressekonflikter bör medlemsstaterna därför, i avsaknad av nationella regler för offentliggörande av värdeöverföringar, upprätta och upprätthålla en för allmänheten tillgänglig förteckning över länkar till de plattformar för offentliggörande som drivs av branschorganisationer eller innehavare av godkännande för försäljning för rapportering av värdeöverföringar i samband med reklam.
- (161) Innovativa läkemedel, kombinationsläkemedel och andra utvecklade läkemedel är komplexa när det gäller sammansättning och administrering. Därför måste personer som är behöriga att administrera läkemedel liksom personer som är behöriga att förskriva sådana produkter vara förtrogna med alla egenskaper hos dessa läkemedel, särskilt vad gäller säker administrering och användning, bland annat omfattande anvisningar till patienter. Därför bör det även vara tillåtet att tillhandahålla information om receptbelagda läkemedel till personer som är behöriga att administrera dem.
- (162) De personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut läkemedel bör ha tillgång till en neutral och objektiv informationskälla vad gäller de produkter som är tillgängliga på marknaden. Det är dock medlemsstaternas uppgift att vidta alla åtgärder i detta syfte mot bakgrund av förhållandena i det egna landet.

- (163) För att undvika avfall, minska miljöbelastningen, begränsa läkemedelsbristen och uppnå kostnadsbesparingar är det möjligt att på stränga villkor tillåta att läkemedel lämnas ut på nytt. Genom att läkemedel tillåts lämnas ut på nytt kan ett apotek återta och på nytt lämna ut ett läkemedel som redan har lämnats ut till en patient. Medlemsstaterna bör säkerställa att endast det apotek som ursprungligen lämnade ut läkemedlet kan lämna ut det på nytt. Ett apotek bör endast kunna lämna ut läkemedel på nytt till en enskild patient på grundval av informerat samtycke. Returnerade läkemedel bör kunna lämnas ut på nytt först efter det att apoteket har kontrollerat att det berörda läkemedlet inte är ett förfalskat läkemedel, att utgångsdatumet inte har passerats och att läkemedlet har lagrats under lämpliga förhållanden. För att kontrollera dessa parametrar kan instrument som en manipuleringsskyddad påse och temperaturlogger användas. Apoteket bör registrera läkemedlet och mottagaren för att kunna genomföra inspektioner. Det är möjligt att inte alla läkemedel går att lämna ut på nytt. Medlemsstaterna bör i sin nationella lagstiftning kunna identifiera och förteckna de specifika läkemedel som får lämnas ut på nytt i den medlemsstaten, såsom orala cancerläkemedel, som kan utgöra en pilotkategori. Medlemsstaterna bör fastställa regler om ansvar för eventuella skador till följd av användning av läkemedel som har lämnats ut på nytt när sådana skador är en följd av underlåtenhet att säkerställa lämpliga lagrings- eller transportförhållanden mellan det att läkemedlet först lämnades ut och det att det återlämnas till apoteket, eller underlåtenhet att säkerställa att det läkemedel som lämnas ut på nytt inte har förfalskats. Denna bestämmelse bör inte påverka medlemsstaternas möjlighet att fastställa ytterligare restriktiva villkor enligt vilka läkemedel kan lämnas ut på nytt. Medlemsstaterna bör säkerställa att insamling och utlämning på nytt av läkemedel inte används för att uppnå ekonomiska vinster och möjliggör att de läkemedel som lämnas ut på nytt kommer in i leveranskedjan.

- (164) För att säkerställa att information om läkemedelsanvändning hos barn har beaktats på lämpligt sätt vid godkännandet för försäljning måste det, när det gäller nya läkemedel eller vid utvecklingen av pediatrika indikationer för redan godkända läkemedel som omfattas av ett patent eller ett tilläggsskydd, införas ett krav på att det läggs fram antingen resultat av studier på barnpopulationen i enlighet med ett godkänt pediatrikt prövningsprogram eller bevis på att undantag eller uppskov beviljats, vid tidpunkten för inlämning av en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om en ny terapeutisk indikation, en ny läkemedelsform eller en ny administreringsväg. För att säkerställa att de uppgifter om användningen av ett läkemedel på barn som ligger till grund för ett godkännande för försäljning är tillräckliga bör de behöriga myndigheter som ansvarar för godkännandet av ett läkemedel kontrollera att de studier som genomförs är förenliga med det godkända pediatrika prövningsprogrammet eller huruvida eventuella undantag eller uppskov har beviljats vid valideringen av ansökningar om godkännande för försäljning.

- (165) För att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter ska få information om säker och effektiv användning av läkemedel i barnpopulationen bör resultaten av de studier som utförts i enlighet med ett pediatrikt provningsprogram, oavsett om dessa resultat stöder användningen av läkemedlet på barn eller ej, ingå i produktresumén och, i förekommande fall, framgå av läkemedlets bipacksedel. Information om undantag bör också ingå i produktinformationen. När alla åtgärder som föreskrivs i det pediatrika provningsprogrammet har genomförts, bör detta anges i godkännandet för försäljning, och det bör sedan utgöra grunden för de belöningar som kan tilldelas företag.
- (166) Relevanta data och relevant information som samlats in genom kliniska studier som utförts före införandet i unionen av en förordning om läkemedel för barn och som mottagits av de behöriga myndigheterna, bör bedömas utan onödigt dröjsmål och beaktas vid eventuella ändringar av befintliga godkännanden för försäljning.

- (167) För att säkerställa enhetliga villkor för genomförandet av detta direktiv bör kommissionen tilldelas genomförandebefogenheter i syfte att: fastställa närmare uppgifter för en ansökan om godkännande av ett sjukhusundantag, närmare ange innehållet i och formatet för insamling och rapportering av uppgifter om läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag, fastställa de praktiska arrangemangen för kunskapsutbyte mellan innehavare av godkännande av sjukhusundantag och metoderna för beredning, och användning av läkemedel för avancerad terapi enligt ett sjukhusundantag, enligt ett icke-rutinmässigt förfarande; fastställa innehållet i och formatet för begäran om användning av decentraliserad tillverkning och närmare ange hur tillämpningen av decentraliserad tillverkning ska ske; upprätta en förteckning över andra färgämnen som får användas i läkemedel än de som ingår i unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser och anta beslut om huruvida ett färgämne ska läggas till i den förteckningen; anta beslut om ansökningar, efter att ha mottagit yttrandet från kommittén för humanläkemedel eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen, beroende på vad som är tillämpligt, och efter att ha mottagit yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel, i synnerhet om det föreligger avvikande ståndpunkter mellan medlemsstater i ett decentraliserat förfarande eller ett förfarande för ömsesidigt erkännande eller beträffande harmonisering av produktresumén, om det föreligger avvikande ståndpunkter mellan medlemsstater när det gäller ett nationellt godkännande för försäljning av läkemedel, ändring av det, dess tillfälliga återkallande eller upphävande eller avseende produktresumén, eller om det föreligger avvikande ståndpunkter mellan medlemsstater i fråga om hänskjutande i unionens intresse eller det skyndsamma unionsförfarandet eller förfarandet för regulatoriska åtgärder med avseende på periodiska säkerhetsrapporter, eller efter inlämning av en slutrapport om en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande; fastställa principerna och formatet för den information om offentligt ekonomiskt stöd som ska rapporteras;

fastställa gemensamma standarder och format för den elektroniska versionen av bipacksedeln, produktresumén och märkningen, fastställa kriterier för tillhandahållande av sådan produktinformation genom säkra digitala plattformar och tjänster och för tillhandahållande, inrättande, förvaltning och tillgänglighet avseende sådana säkra digitala plattformar och tjänster, fastställa förfarandena för att validera den elektroniska versionen av bipacksedeln och göra den tillgänglig för patienter, ange information på förpackningen om hur man får tillgång till denna elektroniska version och ange närmare uppgifter om hur den allmänt erkända globala symbolen för antimikrobiell resistens ska ingå i bipacksedeln och information om antimikrobiell resistens och vikten av lämplig användning och lämpligt bortskaffande av antimikrobiella läkemedel; harmonisera genomförandet av den farmakovigilans som föreskrivs i detta direktiv genom att ange innehåll i och regler om underhåll av masterfilen för systemet för farmakovigilans, minimikrav för kvalitetssystemet för genomförandet av farmakovigilans, regler om användning av internationellt vedertagen terminologi och internationellt vedertagna format och standarder vid genomförandet av farmakovigilans, minimikrav för övervakningen av uppgifter i Eudravigilance-databasen, format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar, format och innehåll för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner, format för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om icke-interventionella säkerhetsstudier efter godkännande; upprätta en förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa för användning i traditionella växtbaserade läkemedel; ta upp ett tredjelandet i en förteckning efter en bedömning av dess regelverk som är tillämpligt på aktiva substanser som exporteras till unionen och tillämpa relevanta krav och närmare ange de tekniska, elektroniska och kryptografiska kraven för kontrollen av äktheten hos den gemensamma logotyp som ska visas på den webbplats där läkemedel erbjuds genom distansförsäljning till allmänheten. Dessa befogenheter bör utövas i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011⁴³.

⁴³ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011 av den 16 februari 2011 om fastställande av allmänna regler och principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter (EUT L 55, 28.2.2011, s. 13, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/182/oj>).

- (168) På grund av behovet av att minska den totala tid det tar för att godkänna läkemedel bör tiden mellan yttrandet från kommittén för humanläkemedel och ett slutligt beslut från kommissionen om nationella godkännanden för försäljning, särskilt vid hänskjutanden, i princip inte vara längre än 46 dagar.
- (169) På grundval av yttrandet från kommittén för humanläkemedel bör kommissionen anta ett utkast till beslut om hänskjutandet eller den berörda ansökan. I vederbörligen motiverade fall bör det vara möjligt för kommissionen att hänskjuta yttrandet från kommittén för humanläkemedel, eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen, tillbaka tillbaka till läkemedelsmyndigheten eller till samordningsgruppen, beroende på vad som är tillämpligt, för ytterligare behandling. Kommissionens utkast till beslut kan avvika från yttrandet från kommittén för humanläkemedel. Kommissionen bör anta sitt slutliga beslut genom genomförandeakter efter att ha inhämtat ett yttrande från ständiga kommittén för humanläkemedel. Med beaktande av behovet att snabbt göra läkemedel tillgängliga för patienterna bör det erkännas att ordföranden för ständiga kommittén för humanläkemedel ska använda de mekanismer som finns tillgängliga enligt förordning (EU) nr 182/2011 och särskilt möjligheten att inhämta kommitténs yttrande genom skriftligt förfarande och inom snabba tidsfrister som i princip inte överstiger tio kalenderdagar.

- (170) Befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt bör delegeras till kommissionen för att anta alla nödvändiga ändringar av bilaga II i syfte att: beakta den vetenskapliga och tekniska utvecklingen; ändra bilagorna I–VI för att anpassa dem till vetenskaplig och teknisk utveckling samt ändra kraven i miljöriskbedömningen när det gäller skyldigheten att ange om läkemedlet eller något av dess innehållsämnen eller andra beståndsdelar är ett hormonstörande ämne eller har delats in i faroklasser som avses i detta direktiv, skyldigheten att i miljöriskbedömningen inkludera riskreducerande åtgärder för att undvika eller begränsa utsläpp i miljön av innehållsämnen och beståndsdelar i läkemedel som förtecknas som förorenande ämnen i särskild EU-lagstiftning förklara hur sådana åtgärder kan hantera de identifierade riskerna för miljön, skyldigheten att i miljöriskbedömningen för antimikrobiella läkemedel inkludera en utvärdering av risken för selektion för antimikrobiell resistens i miljön som är en följd av hela leveranskedjan för tillverkning, användning och bortskaffande av antimikrobiella läkemedel och skyldigheten att uppdatera miljöriskbedömningen med relevant information, inbegripet relevant information från miljöövervakning, ekotoxicitetsstudier, riskbedömningar enligt andra unionsrättsakter och uppgifter om miljöexponering eller, för specifika miljöriskbedömningar, med information som har konstaterats saknas avseende läkemedel som är potentiellt miljöskadliga; ändra förteckningen över de märkningsuppgifter som anges i bilaga IV för att beakta den vetenskapliga utvecklingen eller patienternas behov; ändra förteckningen över läkemedel och läkemedelskategorier i bilaga VII för att beakta den vetenskapliga och tekniska utvecklingen; ändra vissa definitioner för att beakta den tekniska och vetenskapliga utvecklingen och med beaktande av de definitioner som fastställts på unionsnivå och internationell nivå, utan att definitionernas tillämpningsområde ändras; och att ändra kraven beträffande spädningsgraden för ett homeopatiskt läkemedel för att garantera att det är säkert enligt detta direktiv, för att beakta vetenskaplig utveckling.

Det är särskilt viktigt att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå, och att dessa samråd genomförs i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning. För att säkerställa lika stor delaktighet i förberedelsen av delegerade akter erhåller Europaparlamentet och rådet alla handlingar samtidigt som medlemsstaternas experter, och deras experter ges systematiskt tillträde till möten i kommissionens expertgrupper som arbetar med förberedelse av delegerade akter.

- (171) Befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt bör delegeras till kommissionen i syfte att komplettera vissa icke väsentliga delar av detta direktiv med avseende på följande: fastställande av innehåll i och formatet för monografier över miljöriskbedömningar, förfarandena för inlämning av information, studier och uppgifter, riskbaserade kriterier för urval och prioritering av aktiva substanser när det gäller monografier för miljöriskbedömningar och användning av monografier för miljöriskbedömning i samband med nya ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel till stöd för miljöriskbedömningen för de läkemedlen; fastställande av förfarandet för granskning av ansökan om certifikat för masterfilen för den aktiva substansen, offentliggörandet av sådana certifikat, förfarandet för ändringar av masterfilen för den aktiva substansen och av dess certifikat samt tillgång till masterfilen för den aktiva substansen och till dess utredningsrapport; fastställande av ytterligare kvalitetsmasterfiler för att lämna information om en beståndsdel i ett läkemedel, förfarandet för granskning av ansökan om ett certifikat för kvalitetsmasterfilen, offentliggörandet av sådana certifikat, förfarandet för ändringar av kvalitetsmasterfilen och av dess certifikat samt tillgång till den ytterligare kvalitetsmasterfilen och till dess utredningsrapport; identifiering av de substanser som omfattas av bestämmelserna om ytterligare kvalitetsmasterfiler och fastställande av i vilka situationer det kan krävas effektstudier efter godkännande; fastställande av den anpassade ramen för de läkemedel eller läkemedelskategorier som förtecknas i bilaga VII samt den tekniska dokumentation som ska lämnas in i detta avseende; fastställande av en begränsad förteckning över obligatoriska märkningsuppgifter enligt bilaga IV som ska finnas på den yttre förpackningen när det gäller förpackningar som utformats för flera länder och som också är flerspråkiga; fastställande av närmare regler om säkerhetsdetaljerna i bilaga IV för att fastställa egenskaper och tekniska specifikation för den unika identitetsbeteckning för säkerhetsdetaljerna som gör det möjligt att kontrollera läkemedlets äkthet och identifiera enskilda förpackningar, och för att fastställa förteckningar över de läkemedel eller läkemedelskategorier som när det rör sig om receptbelagda läkemedel inte ska vara märkta med säkerhetsdetaljerna, och som när det rör sig om receptfria läkemedel ska vara märkta med säkerhetsdetaljerna;

fastställande av undantag för ändringar och av de kategorier i vilka ändringar bör klassificeras, fastställande av förfaranden för granskning av ansökningar om ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning samt fastställande av villkor och förfaranden för samarbete med tredjeländer och internationella organisationer för granskning av ansökningar om sådana ändringar; fastställande av de kriterier som ska beaktas och de kontroller som ska genomföras vid bedömning av om läkemedel kan vara förfälskade; fastställande av den sakkunniga personens årliga anmälan till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där en decentraliserad anläggning är belägen av de förändringar som ägt rum i fråga om den information som lämnats på registreringsblanketten beträffande den decentraliserade anläggningen; fastställande av principerna för god tillverkningssed och god distributionssed för läkemedel och aktiva substanser, i linje med andra principer för god praxis som inrättats genom andra unionsrättsliga ramar, och de regler som är tillämpliga på hjälpämnen när det gäller den formaliserade riskbedömningen för säkerställande av lämplig god tillverkningssed med beaktande av krav enligt andra lämpliga kvalitetssystem samt hjälpämnenas ursprung och avsedda användning och tidigare fall av kvalitetsdefekter; fastställande av principerna för tillsynssystemet, för gemensamma inspektioner, för informationsutbytet och samarbetet vid samordningen av inspektioner inom tillsynssystemet och för de betrodda tillsynsmyndigheterna utanför unionen. Det är särskilt viktigt att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå, och att dessa samråd genomförs i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning. För att säkerställa lika stor delaktighet i förberedelsen av delegerade akter erhåller Europaparlamentet och rådet alla handlingar samtidigt som medlemsstaternas experter, och deras experter ges systematiskt tillträde till möten i kommissionens expertgrupper som arbetar med förberedelse av delegerade akter.

- (172) Syftet med detta direktiv är att möjliggöra rätten till tillgång till förebyggande hälsovård och rätten till medicinsk vård på de villkor som fastställs i nationell lagstiftning och praxis samt att säkerställa en hög skyddsnivå för människors hälsa vid utformning och genomförande av all unionspolitik och alla unionsåtgärder, vilket fastställs i artikel 35 i Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna.
- (173) Eftersom målen för detta direktiv, nämligen att fastställa regler för läkemedel som skyddar folkhälsan och miljön samt säkerställer en fungerande inre marknad, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna – eftersom nationella regler skulle leda till bristande harmonisering, ojämlig tillgång till läkemedel för patienterna och hinder på den interna marknaden – utan snarare, på grund av deras omfattning, kan uppnås bättre på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen. I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går detta direktiv inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå dessa mål.

- (174) Europeiska datatillsynsmannen har hörts i enlighet med artikel 42.1 i förordning (EU) 2018/1725 och avgav ett yttrande den 19 juni 2023.
- (175) I enlighet med den gemensamma politiska förklaringen av den 28 september 2011 från medlemsstaterna och kommissionen om förklarande dokument⁴⁴, har medlemsstaterna åtagit sig att, när det är motiverat, låta anmälan av införlivandeåtgärder åtföljas av ett eller flera dokument som förklarar förhållandet mellan de olika delarna i direktivet och motsvarande delar i de nationella instrumenten för införlivande. Lagstiftaren anser att det är motiverat att sådana dokument översänds avseende detta direktiv.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

⁴⁴ EUT C 369, 17.12.2011, s. 14.

Kapitel I

Innehåll, tillämpningsområde och definitioner

Artikel 1

Innehåll och tillämpningsområde

1. I detta direktiv fastställs regler för utsläppande på marknaden, tillverkning, import, export, tillhandahållande, distribution, farmakovigilans, marknadsföring, tillsyn, kontroll och användning av humanläkemedel.
2. Detta direktiv är tillämpligt på humanläkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden.
3. Utöver de läkemedel som avses i punkt 2, är kapitel XI även tillämpligt på utgångsmaterial, aktiva substanser, hjälpämnen och intermediat.
4. Om en produkt som omfattas av definitionen av ett läkemedel i detta direktiv också omfattas av en definition i en annan unionsrättsakt och det föreligger en konflikt mellan de regler som är tillämpliga på den produkten enligt detta direktiv och enligt den andra unionsrättsakten ska reglerna i det här direktivet ha företräde.

5. Förutom artikel 2 är detta direktiv inte tillämpligt på

- a) läkemedel som bereds på apotek enligt ett recept eller, om detta föreskrivs i nationell rätt, med en skriftlig instruktion av en läkare, för att tillgodose en enskild patients särskilda behov (*magistrala beredningar*),
- b) läkemedel som bereds på apotek enligt en farmakopé och som är avsedda att tillhandahållas direkt till de patienter som betjänas av det berörda apoteket (*officinella beredningar*),

Magistrala beredningar eller officinella beredningar ska inte omfatta läkemedel som förtecknas i punkterna 1 och 2 i bilaga I till förordning (EU) 2026/...⁺.

6. Detta direktiv är inte tillämpligt på

- a) prövningsläkemedel enligt definitionen i artikel 2.2.5 i förordning (EU) nr 536/2014,
- b) humanbiologiskt material (SoHO), såvida det inte omfattas av definitionen av ett läkemedel för avancerad terapi (ATMP) eller andra SoHO-deriverade läkemedel än läkemedel för avancerad terapi.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Utan att det påverkar reglerna i förordning (EU) 2024/1938, inbegripet vad gäller principen om frivillig donation utan ersättning, ska detta direktiv och de förordningar som det hänvisas till i detta direktiv inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar användning av särskilda typer av SoHO eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana substanser eller celler av skäl som inte omfattas av detta direktiv eller dessa förordningar.

Medlemsstaterna ska översända sådan nationell lagstiftning till kommissionen.

8. Detta direktiv ska inte påverka medlemsstaternas myndigheters befogenheter vare sig i fråga om prissättningen på läkemedel eller i fråga om dessas införlivande i de nationella sjukförsäkringssystemen mot bakgrund av hälsomässiga, ekonomiska och sociala förhållanden.
9. Detta direktiv ska inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som preventivmedel och abortframkallande medel.

Medlemsstaterna ska översända sådan nationell lagstiftning till kommissionen.

Artikel 2

Magistrala beredningar och officinella beredningar

1. En medlemsstat får tillåta ett apotek att tillhandahålla officinella beredningar till ett sjukhus det betjänar på begäran av det sjukhuset.

Sådant tillhandahållande ska kräva godkännande av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Om det är nödvändigt för att säkerställa att tillgången till en magistral beredning motsvarar enskilda patienters särskilda behov, får medlemsstaterna tillåta apotek att i förväg bereda magistrala beredningar när detta är vederbörligen motiverat, på grundval av förväntade recept eller anvisningar, i förekommande fall, för sådana patienter.

I sådana fall får den magistrala beredningen beredas för

- a) upp till de följande sju dagarna, eller
- b) när det är vederbörligen motiverat och med beaktande av läkemedlets egenskaper, upp till de följande tre veckorna.

Medlemsstaterna ska säkerställa att apoteken för register över magistrala beredningar som bereds i förväg i enlighet med denna punkt, inbegripet motiveringarna, och att relevant dokumentation är lättillgänglig för inspektion.

Artikel 3

Läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag

1. Genom undantag från artikel 1.1 är endast denna artikel tillämplig på läkemedel för avancerad terapi som bereds inom en medlemsstat enligt ett icke rutinmässigt förfarande i enlighet med de krav som avses i punkt 3 och som används inom den medlemsstaten på ett sjukhus under en läkares exklusiva yrkesmässiga ansvar i enlighet med ett enskild recept för en specialanpassad produkt för att tillgodose en enskild patients behov (*läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag*).

2. Medlemsstaterna ska säkerställa att det för tillverkning och användning av ett läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag krävs ett godkännande av den behöriga myndigheten i medlemsstaten (*godkännande av sjukhusundantag*). Medlemsstaterna ska anmäla alla sådana godkännanden och senare ändringar av dem till läkemedelsmyndigheten.
- Ansökan om godkännande av sjukhusundantag ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sjukhuset är beläget.
3. Medlemsstaterna ska säkerställa att läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag uppfyller krav som är likvärdiga med sådan god tillverkningssed och de spårbarhetskrav för läkemedel för avancerad terapi som avses i artikel 163 i detta direktiv och i artikel 15 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007⁴⁵ och med krav avseende farmakovigilans som är likvärdiga med dem som föreskrivs på unionsnivå enligt förordning (EU) 2026/...⁺.
4. Medlemsstaterna ska säkerställa att uppgifter om användning av och säkerhet och effekt hos läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag samt alla relevanta uppgifter som anges i de genomförandeakter som avses i punkt 7 samlas in och rapporteras av innehavaren av godkännandet av sjukhusundantag till medlemsstaternas behöriga myndigheter minst en gång per år. Uppgifterna ska samlas in och rapporteras på ett strukturerat och standardiserat sätt som säkerställer robusta, tillförlitliga och jämförbara resultat och slutsatser.

⁴⁵ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>).

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska granska uppgifterna och kontrollera att läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag uppfyller de krav som avses i punkt 3.

På begäran ska medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, tillhandahålla vetenskaplig och regulatorisk rådgivning till utvecklare av läkemedel för avancerad terapi om beredning och användning enligt sjukhusundantag och till innehavare av godkännande av sjukhusundantag om vidareutvecklingen av deras läkemedel för avancerad terapi och, när så är lämpligt, i syfte att erhålla ett godkännande för försäljning som beviljats av unionen.

5. Om ett godkännande av sjukhusundantag upphävs på grund av farhågor i fråga om säkerhet eller effekt ska den behöriga myndigheten i den medlemsstat som har godkänt sjukhusundantaget underrätta läkemedelsmyndigheten. Läkemedelsmyndigheten ska underrätta de behöriga myndigheterna i övriga medlemsstater.
6. Den behöriga myndigheten i den medlemsstat som har godkänt sjukhusundantaget ska årligen till läkemedelsmyndigheten översända uppgifterna om användning av och säkerhet och effekt hos det läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantaget. Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med de medlemsstaternas behöriga myndigheter och kommissionen inrätta och upprätthålla en databas för de uppgifterna, inbegripet en mekanism för elektronisk inlämning.

7. Kommissionen ska anta genomförandeakter för att fastställa följande:

- a) Närmare uppgifter om den ansökan om ett godkännande av sjukhusundantag som avses i punkt 2 andra stycket, inbegripet de belägg för kvalitet, säkerhet och effekt hos de läkemedel för avancerad terapi som bereds enligt sjukhusundantag för godkännandet och senare ändringar.
- b) Innehållet i och formatet för insamlingen och rapporteringen av de uppgifter som avses i punkt 4.
- c) De praktiska arrangemangen för kunskapsutbyte mellan innehavare av godkännande av sjukhusundantag i samma medlemsstat eller i olika medlemsstater.
- d) Närmare uppgifter om beredning, och användning av läkemedel för avancerad terapi enligt sjukhusundantag, enligt ett icke-rutinmässigt förfarande.

Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

8. Senast den ... [fem år från dagen för detta direktivs ikraftträdande] och därefter vart femte år ska läkemedelsmyndigheten lämna in en rapport till kommissionen om erfarenheterna när det gäller godkännanden av sjukhusundantag. Rapporterna ska utarbetas på grundval av bidrag från medlemsstaterna och de uppgifter som avses i punkt 4. Rapporterna ska offentliggöras.

Artikel 4

Undantag under vissa omständigheter

1. För att tillgodose särskilda behov får en medlemsstat från kraven i detta direktiv undanta läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning eller en förväntad spontan och i god tro avgiven beställning och som bereds eller används i enlighet med en specifikation av behörig hälso- och sjukvårdspersonal och är avsedda att tillgodose enskilda patienters särskilda behov under den behöriga hälso- och sjukvårdspersonalens direkta personliga ansvar. I sådana fall ska medlemsstaterna dock uppmana hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att rapportera uppgifter om säkerheten vid användningen av sådana läkemedel till den behöriga myndigheten i medlemsstaten i enlighet med artikel 100.

För allergenläkemedel som tillhandahålls i enlighet med denna punkt får medlemsstatens behöriga myndighet begära att relevant information lämnas in i enlighet med bilaga II.

2. I vederbörligen motiverade fall får en medlemsstat, om den anser att andra åtgärder är otillräckliga för att säkerställa tillgång till specifika läkemedel eller lämpliga alternativ för patienter i den medlemsstaten, tillfälligt tillåta beredning och tillhandahållande av läkemedel för att
 - a) minska eller avhjälpa en brist i den medlemsstaten,

- b) tillgodose de särskilda behoven hos patienter i den medlemsstaten i en situation där ett godkännande för försäljning av ett läkemedel på begäran av innehavaren av godkännandet för försäljning har dragits tillbaka av skäl som inte har något att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt, eller
- c) tillgodose de särskilda behoven hos patienter i den medlemsstaten i en situation där det finns ett godkänt läkemedel i unionen men det inte har den särskilda styrka, läkemedelsform eller formulering som krävs för att tillgodose dessa behov.

De undantag som avses i denna punkt får endast tillämpas i den utsträckning som det är nödvändigt för att tillgodose de särskilda behoven hos patienterna i den berörda medlemsstaten och endast om

- a) det inte finns något lämpligt alternativt läkemedel som godkänts i unionen, eller
- b) ett sådant alternativ finns men inte är tillgängligt i den medlemsstaten eller inte kan tillhandahållas i enlighet med punkt 1 i denna artikel.

Vid tillämpning av första stycket ska undantaget dessutom endast tillämpas om bristen i den medlemsstaten inte kan lösas genom samordnade unionsåtgärder.

Medlemsstaten ska sträva efter att i möjligaste mån åtgärda den brist som avses i första stycket a genom att tillämpa detta direktiv och förordning (EU) 2026/...⁺ innan de tillgriper denna punkt. Rent ekonomiska överväganden ska inte utgöra särskilda behov som motiverar tillämpningen av denna punkt.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

För läkemedel som bereds och tillhandahålls i enlighet med denna punkt ska medlemsstaten säkerställa att

- a) beredningen av läkemedlet har godkänts av den behöriga myndigheten i den medlemsstaten på grundval av en bedömning av fallet och av folkhälsoskäl,
- b) vid en sådan brist som avses i första stycket a, godkännandet enligt detta stycke a upphävs när bristen har åtgärdats eller läkemedlet kan tillhandahållas i enlighet med punkt 1,
- c) i andra fall än vid sådana brister som avses i första stycket b och c, godkännandet enligt led a i detta stycke är tidsbegränsat, behovet av undantag bedöms med lämpliga mellanrum och godkännandet utan onödigt dröjsmål upphävs om ett lämpligt läkemedel godkänns i unionen och finns tillgängligt i den medlemsstaten eller om läkemedlet kan tillhandahållas i enlighet med punkt 1,
- d) den behöriga myndigheten i den medlemsstaten utövar lämplig tillsyn och att i synnerhet eventuella frågor som rör läkemedlets kvalitet och säkerhet övervakas och utvärderas,
- e) den anläggning som bereder läkemedlet följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 163,

- f) läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt samt gynnsamma nytta/riskförhållande bekräftas av den behöriga myndigheten i den medlemsstaten,
 - g) läkemedlet tillhandahålls patienter under överinseende av behörig hälso- och sjukvårdspersonal.
3. Medlemsstaterna får från detta direktiv tillfälligt undanta läkemedel som tillverkas och tillhandahålls uteslutande till försvarsmakten för militära eller försvarsrelaterade ändamål och som bereds under ansvar av den nationella myndigheten för militära eller försvarsrelaterade frågor på grundval av nationella monografier för tillverkning och kvalitetsbedömning av dessa läkemedel.
4. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 30 i förordning (EU) 2026/...⁺ får medlemsstaterna tillfälligt godkänna användning och distribution av ett icke godkänt läkemedel med anledning av misstänkt eller konstaterad spridning av patogener, toxiner, kemiska ämnen eller joniserande strålning som kan orsaka skada.
5. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavare av godkännande för försäljning, tillverkare och hälso- och sjukvårdspersonal, oavsett om ett nationellt eller centraliserat godkännande för försäljning har beviljats, inte ställs till civilrättsligt eller administrativt ansvar för konsekvenser som beror på annan användning av ett läkemedel än för godkända terapeutiska indikationer eller på användning av ett icke godkänt läkemedel, när denna användning rekommenderas eller krävs av en behörig myndighet i en medlemsstat för att hantera en misstänkt eller konstaterad spridning av patogener, toxiner, kemiska ämnen eller joniserande strålning som kan orsaka skada.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Skadeståndsansvar för produkter med säkerhetsbrister enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2024/2853⁴⁶ ska inte påverkas av punkt 5 i denna artikel.

Artikel 5

Definitioner

1. I detta direktiv gäller följande definitioner:

1. *läkemedel* eller *humanläkemedel*:

- a) varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor, eller
- b) varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller tillföras människor i syfte att antingen återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos.

2. *substans*: varje ämne oavsett ursprung, såsom

- a) humant, såsom vävnader och celler från människa, blod från människa, sekret från människa och blodprodukter från människa,

⁴⁶ Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2024/2853 av den 23 oktober 2024 om skadeståndsansvar för produkter med säkerhetsbrister och om upphävande av rådets direktiv 85/374/EEG, EUT L, 2024/2853, 18.11.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2024/2853/oj>.

- b) animaliskt, såsom hela djur, djurorgan och delar av djurorgan, djurvävnader, djurceller, sekret från djur, toxiner, extrakt, djurblod och blodprodukter från djur,
 - c) vegetabiliskt, såsom växter (inbegripet alger), växtdelar, växtsekret, växtexsudat och växtextrakt,
 - d) kemiskt, såsom kemiska grundämnen, naturligt förekommande kemiska ämnen och ämnen som erhållits genom kemisk omvandling eller syntes,
 - e) mikroorganismer, såsom bakterier, virus och protozoer,
 - f) svampar, såsom mikrosvampar (jäst).
3. *aktiv substans*: varje substans eller blandning av substanser som är avsedd att användas vid tillverkningen av ett läkemedel och som, när den används vid framställningen av ett läkemedel, blir en aktiv substans i det läkemedlet som är avsett att utöva farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner, eller för att ställa diagnos.
4. *utgångsmaterial*: varje material som en aktiv substans tillverkas av eller extraheras ur.
5. *intermediat*: varje delvis bearbetat material som måste genomgå ytterligare tillverkningssteg innan det blir ett bulkläkemedel eller ett färdigt läkemedel.

6. *hjälpämne*: varje innehållsämne som ingår i ett läkemedel utöver den aktiva substansen.
7. *funktionellt hjälpämne*: ett hjälpämne som bidrar till eller förstärker ett läkemedels prestanda eller som understöder den aktiva substansens verkan utan att själv bidra terapeutiskt.
8. *läkemedel för avancerad terapi*: ett läkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 a i förordning (EG) nr 1394/2007.
9. *kombinationsläkemedel för avancerad terapi*: ett kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 d i förordning (EG) nr 1394/2007, inbegripet när ett läkemedel för genterapi ingår i kombinationsläkemedlet för avancerad terapi.
10. *allergenläkemedel*: varje läkemedel som är avsett att identifiera eller framkalla en specifik förvärvad förändring i den immunologiska reaktionen på ett allergen.
11. *preklinisk*: med avseende på en studie eller ett test, en studie eller ett test som utförs *in vitro*, *ex vivo* *in silico* eller *in chemico*, eller ett *in vivo*-test i en annan art än människa i samband med undersökningen av ett läkemedels säkerhet och effekt, såsom enkla och komplexa metoder baserade på mänskliga celler, mikrofysiologiska system inbegripet organ-på-chip, datormodellering, och andra *in silico*-metoder, andra metoder baserade på människans biologi eller annan biologi samt djurbaserade tester.

12. *referensläkemedel*: ett läkemedel som är eller har varit godkänt av en medlemsstat eller kommissionen enligt artikel 6, i enlighet med artikel 7.
13. *generiskt läkemedel*: ett läkemedel som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensläkemedlet.
14. *biologiskt läkemedel*: ett läkemedel vars aktiva substans framställs av eller extraheras ur en biologisk källa och som på grund av sin komplexitet, karakterisering och kvalitetsbestämning kan kräva en kombination av fysikalisk-kemisk-biologisk testning, tillsammans med en kontrollstrategi.
15. *biosimilar*: ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel och har samma styrka, läkemedelsform och administreringsväg.
16. *medgivande om tillgång*: en originalhandling som är undertecknad av ägaren till uppgifterna eller av ägarens företrädare som ger medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, eller kommissionen rätt att använda uppgifterna till förmån för en tredje part vid tillämpningen av detta direktiv.

17. *läkemedel med fast doskombination*: ett läkemedel som består av en kombination av aktiva substanser och som är avsett att släppas ut på marknaden som en enda läkemedelsform.
18. *kombinationsförpackning*: en förpackning som innehåller fler än ett läkemedel under ett enda fantasinamn och som är avsedd att användas vid en medicinsk behandling där de enskilda läkemedlen i förpackningen administreras samtidigt eller i följd för medicinska ändamål.
19. *radiofarmakon (radioaktivt läkemedel)*: varje läkemedel som i bruksfärdig form innehåller en eller flera radionuklider (radioaktiva isotoper) för medicinskt ändamål.
20. *radionuklidgenerator*: varje system där det ingår en fast modernuklid ur vilken det framställs en dotternuklid, som erhålls genom eluering eller genom någon annan metod och som används i ett radiofarmakon.
21. *kit för beredning av radiofarmakon*: varje beredning som ska rekonstrueras eller kombineras med radionuklider i det slutliga radiofarmakonet, i regel innan det administreras.
22. *radionuklidprekursor*: varje radionuklid som framställts för radioaktiv märkning av en annan substans innan den administreras.

23. *antimikrobiellt läkemedel*: varje läkemedel som har direkt verkan på mikroorganismer och används för behandling eller förebyggande av infektioner eller infektionssjukdomar, inbegripet antibiotika, antivirala medel, antimykotika och medel mot protozoer.
24. *antimikrobiell resistens*: mikroorganismers förmåga att överleva eller växa vid en sådan koncentration av ett antimikrobiellt läkemedel som vanligen är eller tidigare varit tillräcklig för att hämma tillväxten av eller döda sådana mikroorganismer.
25. *integrerad kombination av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt*: kombination av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt där
- a) dessa två utgör en integrerad produkt och läkemedlets verkan är huvudsaklig och inte understöder den medicintekniska produktens verkan, eller
 - b) läkemedlet är avsett att administreras genom den medicintekniska produkten och båda två släpps ut på marknaden på ett sådant sätt att de utgör en enda integrerad produkt som uteslutande är avsedd att användas i den givna kombinationen och i fall där den medicintekniska produkten inte kan återanvändas.
26. *läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik*: ett läkemedel som tillhandahålls i en förpackning tillsammans med en medicinteknisk produkt eller som är avsett att användas tillsammans med en viss medicinteknisk produkt eller med en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik vilket det hänvisas till i produktresumén.

27. *kombination av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt*: en specifik kombination av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt eller än en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik som är avsedd att användas i den kombinationen i enlighet med produktresumén.
28. *medicinteknisk produkt*: en medicinteknisk produkt enligt definitionen i artikel 2.1 i förordning (EU) 2017/745.
29. *medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik*: en medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik enligt definitionen i artikel 2.2 i förordning (EU) 2017/746.
30. *immunologiskt läkemedel*:
- a) ett vaccin, ett allergenläkemedel eller ett annat läkemedel som framkallar ett aktivt och specifikt immunsvär,
 - b) ett läkemedel som består av toxiner, sera, polyklonala eller monoklonala antikroppar eller andra immunglobuliner och som används för att framkalla passiv immunitet eller för att diagnostisera immunstatus.
31. *vaccin*: ett läkemedel som är avsett att framkalla ett immunsvär för förebyggande, inbegripet postexponeringsprofylax, och för behandling av sjukdomar som orsakas av ett smittämne.

32. *läkemedel för genterapi*: ett annat läkemedel än ett vaccin mot infektionssjukdomar, som innehåller eller består av
- a) en substans eller en kombination av substanser avsedda att redigera specifika sekvenser hos värdgenomet eller som innehåller eller består av celler som har genomgått en sådan ändring, eller
 - b) en rekombinant eller syntetisk nukleinsyra som används på eller administreras till människor i syfte att reglera, ersätta eller lägga till en gensekvens som förmedlar dess effekt genom långvarig transkription eller translation av det överförda genetiska materialet eller som innehåller eller består av celler som har genomgått sådana ändringar.
33. *läkemedel för somatisk cellterapi*: ett biologiskt läkemedel som har följande egenskaper:
- a) Det innehåller eller består av celler eller vävnader som har varit föremål för väsentlig modifiering så att biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturella egenskaper som är relevanta för den avsedda kliniska användningen har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att användas för samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren och givaren.
 - b) Det tillhandahålls med uppgift om att det har egenskaper för, eller används på eller administreras till, människor i syfte att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom genom en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan hos dess celler eller vävnader.

Vid tillämpning av led a ska i synnerhet de modifieringar som förtecknas i bilaga I till förordning (EG) nr 1394/2007 inte anses vara väsentliga modifieringar.

34. *plattformsteknik*: en teknik eller samling tekniker som kan införlivas i eller användas för mer än ett läkemedel, som är heltäckande, väl karakteriserad, reproducerbar och standardiserad, som används för utvecklingen av, tillverkningsprocessen för eller kvalitetskontrollen av läkemedel, som bygger på tidigare kunskap och som har fastställts i enlighet med vetenskapliga principer för vilka det finns rimlig vetenskaplig säkerhet om att de ska förbli oförändrade mellan olika läkemedel.
35. *masterfil för plattformsteknik*: ett dokument som utarbetats av ägaren till plattformstekniken och som innehåller en detaljerad beskrivning av plattformstekniken.
36. *andra SoHO-deriverade läkemedel än läkemedel för avancerad terapi*: varje läkemedel som innehåller, består av eller härrör från ett humanbiologiskt material, utom vävnader och celler, och som är av standardiserad enhetlighet och som bereds med hjälp av
 - a) en metod med en industriell process som inbegriper poolning av donationer, eller
 - b) en process där en aktiv substans extraheras ur det humanbiologiska materialet eller där ämnet av mänskligt ursprung omvandlas genom att dess inneboende egenskaper ändras.

37. *humanbiologiskt material* eller *SoHO*: ett humanbiologiskt material enligt definitionen i artikel 3.1 i förordning (EU) 2024/1938.
38. *riskhanteringsplan*: en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.
39. *riskhanteringssystem*: en uppsättning åtgärder och ingripanden för farmakovigilans som utformats för att identifiera, karakterisera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, inbegripet bedömningen av åtgärdernas och interventionernas effektivitet.
40. *miljöriskbedömning*: utvärderingen av de risker för miljön eller folkhälsan som uppstår till följd av att läkemedlet släpps ut i miljön efter användning och bortskaffande av läkemedlet samt identifieringen av riskförebyggande, riskbegränsande och riskreducerande åtgärder, och för antimikrobiella läkemedel också en utvärdering av risken för selektion för antimikrobiell resistens i miljön på grund av tillverkning, användning och bortskaffande av det läkemedlet.
41. *risk i samband med användning av ett läkemedel*: varje risk
- a) som har att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt med avseende på patienthälsan eller folkhälsan,
 - b) för oönskade miljöeffekter som läkemedlet medför,
 - c) för oönskade folkhälsoeffekter på grund av utsläpp av läkemedlet i miljön, inbegripet antimikrobiell resistens.

- 42. *masterfil för den aktiva substansen*: dokumentation som upprättats av tillverkaren av den aktiva substansen och som innehåller uppgifter och handlingar om den aktiva substansens kvalitet, inbegripet en detaljerad beskrivning av tillverkningsprocessen, kvalitetskontrollen under tillverkningen samt processvalidering.
- 43. *pediatriskt prövningsprogram*: ett forsknings- och utvecklingsprogram som syftar till att säkerställa att nödvändiga uppgifter erhålls för att fastställa villkoren för att ett läkemedel ska få godkännas för behandling av barnpopulationen.
- 44. *barnpopulation*: den del av befolkningen som är yngre än 18 år.
- 45. *recept*: varje medicinskt recept som utfärdats av en yrkesverksam person med behörighet att göra det.
- 46. *läkemedelsmissbruk*: avsiktlig och överdriven användning av läkemedel, regelbunden eller sporadisk, som ger skadliga fysiska eller psykiska effekter.
- 47. *nytta/riskförhållande*: en utvärdering av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till riskerna enligt punkt 41 a.
- 48. *företrädare för innehavare av godkännande för försäljning*: den person, vanligen kallad den lokala företrädaren, som en innehavare av ett godkännande för försäljning har utsett till sin företrädare i den berörda medlemsstaten.

49. *bipacksedel*: en bipacksedel som innehåller information som är avsedd för användaren och som åtföljer läkemedlet.
50. *yttre förpackning*: den förpackning som läkemedelsbehållaren placerats i.
51. *läkemedelsbehållare*: den behållare eller förpackning av annat slag som befinner sig i direkt kontakt med läkemedlet.
52. *märkning*: information på läkemedelsbehållaren eller på den yttre förpackningen.
53. *läkemedlets benämning*:
- a) ett fantasinamn som inte riskerar att förväxlas med den gängse benämningen, eller
 - b) en gängse eller vetenskaplig benämning som åtföljs av ett varumärke eller namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning.
54. *gängse benämning*: det internationella generiska namn som av Världshälsoorganisationen rekommenderats för en aktiv substans.
55. *styrka*: med avseende på ett läkemedel, halten av de aktiva substanserna i ett läkemedel uttryckt i mängd per dosenheter, volymenhet eller viktenhet beroende på läkemedelsform.

56. *förfalskat läkemedel*: varje läkemedel som betecknas oriktigt med avseende på

- a) dess identitet, inbegripet sin förpackning och märkning, sin benämning eller sin sammansättning avseende något av sina innehållsämnen, inbegripet hjälpämnen, eller styrkan hos dessa innehållsämnen,
- b) dess ursprung, inbegripet sin tillverkare, sitt tillverkningsland, sitt ursprungsland, sin innehavare av godkännande för försäljning, eller
- c) dess historia, inbegripet register och handlingar angående de använda distributionskanalerna.

Denna definition inbegriper inte oavsiktliga kvalitetsdefekter och påverkar inte intrång i immateriella rättigheter.

57. *hot mot folkhälsan*: ett hot mot folkhälsan som fastställts på unionsnivå av kommissionen i enlighet med artikel 23.1 i förordning (EU) 2022/2371.

58. *icke-vinstdrivande enhet*: en fysisk eller juridisk person som inte bedriver eller avser att bedriva vinstdrivande verksamhet, eller som inte direkt eller indirekt kontrolleras av någon vinstdrivande enhet, och som inte har ingått något avtal med en sådan enhet om sponsring av eller deltagande i utvecklingen av läkemedlet och, när det gäller en juridisk person, som inte ägs av en sådan enhet; *enheter som inte bedriver ekonomisk verksamhet* som avses i bilaga V till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/568⁴⁷, ska anses vara ”icke-vinstdrivande enheter”.
59. *mikroföretag samt små och medelstora företag*: mikroföretag samt små och medelstora företag enligt definitionen i artikel 2 i bilagan till kommissionens rekommendation 2003/361/EG⁴⁸.
60. *ändring eller ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning*:
- a) varje ändring av innehållet i de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 7.2, 10–15 eller 65 i detta direktiv, i bilagorna I och II till detta direktiv samt i artikel 7 i förordning (EU) 2026/...⁺, eller

⁴⁷ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2024/568 av den 7 februari 2024 om de avgifter som ska betalas till Europeiska läkemedelsmyndigheten, om ändring av Europaparlamentets och rådets förordningar (EU) 2017/745 och (EU) 2022/123 och om upphävande av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 658/2014 och rådets förordning (EG) nr 297/95 (EUT L, 2024/568, 14.2.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj>).

⁴⁸ Kommissionens rekommendation 2003/361/EG av den 6 maj 2003 om definitionen av mikroföretag samt små och medelstora företag (EUT L 124, 20.5.2003, s. 36, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj>).

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- b) varje ändring av villkoren i beslutet om godkännande för försäljning av ett läkemedel, inbegripet produktresumén och alla eventuella villkor, skyldigheter eller begränsningar som påverkar godkännandet för försäljning, eller ändringar av märkningen eller bipacksedeln som har att göra med ändringar av produktresumén.
61. *säkerhetsstudie efter godkännande*: varje studie som avser ett godkänt läkemedel som utförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta läkemedlets säkerhetsprofil, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.
62. *system för farmakovigilans*: ett system som används av innehavaren av godkännandet för försäljning eller av medlemsstaterna för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i kapitel IX, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i nytta/riskförhållandet.
63. *masterfil för systemet för farmakovigilans*: en detaljerad beskrivning av det system för farmakovigilans som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.
64. *biverkning*: en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel.

65. *allvarlig biverkning*: en biverkning som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, eller utgörs av en medfödd missbildning eller defekt.
66. *oförutsedd biverkning*: biverkning som med avseende på karaktär, allvarlighetsgrad eller resultat inte är i överensstämmelse med produktresumén.
67. *homeopatiskt läkemedel*: ett läkemedel som bereds ur homeopatiska stamberedningar i enlighet med en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna.
68. *traditionellt växtbaserat läkemedel*: ett växtbaserat läkemedel som uppfyller kraven i artikel 138.1.
69. *växtbaserat läkemedel*: varje läkemedel som innehåller uteslutande ett eller flera växtbaserade material eller en eller flera växtbaserade beredningar som aktiva substanser eller ett eller flera sådana växtbaserade material i kombination med en eller flera växtbaserade beredningar.
70. *växtbaserade material*: alla i huvudsak hela, sönderdelade eller sönderskurna växter, växtdelar, alger, svampar eller lavar i obearbetad och vanligen torkad eller färsk form, och även vissa exudat som inte har genomgått någon särskild behandling. Dessa material definieras exakt genom den växtdel som används och det botaniska namnet enligt det binomiala systemet (släkte, art, varietet och auktor).

71. *växtbaserade beredningar*: beredningar som erhålls genom att växtbaserade material genomgår behandlingar som extraktion, destillation, pressning, fraktionering, rening, koncentrerings eller jäsning, inbegripet finfördelade eller pulvrerade växtbaserade material, tinkturer, extrakt, eteriska oljor, pressad saft och bearbetade exudat.
72. *motsvarande produkt*: en produkt med samma aktiva substanser, oavsett vilka hjälpämnen som använts, samma eller liknande avsedda ändamål, likvärdig styrka och dosering samt samma eller liknande administreringsväg som det traditionella växtbaserade läkemedel för vilket en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel har lämnats.
73. *läkemedelstillverkning*: varje förfarande som ingår i framställningen av ett läkemedel ur aktiva substanser och hjälpämnen, samt alla därmed sammanhängande förfaranden, inbegripet bearbetning, fyllning, sterilisering och sammansättning, märkning, förfaranden för förpackning i läkemedelsbehållare, yttre förpackning och ompackning, lagring och kvalitetskontroll samt frisläppande.
74. *decentraliserad tillverkning*: en uppsättning tillverkningsverksamheter avseende läkemedel som sker under överinseende av en central anläggning som övervakar en eller flera decentraliserade anläggningar där sådan tillverkningsverksamhet bedrivs, och som är belägna i tillräcklig närhet till patienterna.

75. *tillverkning av aktiva substanser*: varje förfarande som ingår i framställningen av en aktiv substans ur utgångsmaterial samt alla därmed sammanhängande förfaranden, inbegripet bearbetning, packning och märkning, och ompackning, lagring, kvalitetskontroll och frisläppande.
76. *partihandel*: med avseende på läkemedel, all verksamhet som utgörs av anskaffning, innehav, leverans eller export av läkemedel, med eller utan vinstsyfte, med undantag för tillhandahållande av läkemedel till allmänheten. Sådan verksamhet utförs gentemot tillverkare (eller dessas kommissionärer), importörer, andra partihandlare eller gentemot apotekare och andra personer som har behörighet eller tillstånd att tillhandahålla läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten.
77. *förmedling av läkemedel*: all verksamhet som har att göra med försäljning eller köp av läkemedel, med undantag för partihandel, som inte inbegriper fysisk hantering och som består i att förhandla självständigt och på en juridisk eller fysisk persons vägnar.
78. *allmännyttig skyldighet*: en skyldighet att säkerställa att ett tillfredsställande urval av läkemedel kontinuerligt hålls tillgängligt för att tillgodose behoven inom ett avgränsat geografiskt område samt att inom mycket kort tid utföra de begärda leveranserna inom hela detta område.

2. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att ändra definitionerna i punkt 1.2–1.7, 1.9, 1.10, 1.14, 1.17–1.23, 1.25, 1.26, 1.27 och 1.30–1.36, i syfte att beakta den tekniska och vetenskapliga utvecklingen och med beaktande av de definitioner som fastställts på unionsnivå och internationell nivå, utan att definitionernas tillämpningsområde ändras.

Kapitel II

Krav för ansökan om nationellt och centraliserat godkännande för försäljning

AVSNITT 1

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 6

Godkännande för försäljning

1. Ett läkemedel får släppas ut på marknaden i en medlemsstat endast om godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med kapitel III i detta direktiv (*nationellt godkännande för försäljning*) eller i enlighet med förordning (EU) 2026/...⁺ (*centraliserat godkännande för försäljning*).

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Om ett ursprungligt godkännande för försäljning har beviljats för ett läkemedel ska varje utveckling av det läkemedlet, såsom ytterligare terapeutiska indikationer, styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar, utformningar och eventuella ändringar i godkännandet för försäljning, ingå i det ursprungliga godkännandet för försäljning eller omfattas av ett separat godkännande för försäljning i enlighet med punkt 1. Alla dessa godkännanden för försäljning ska anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning, särskilt när det gäller ansökningar om godkännande för försäljning enligt artiklarna 10–13, inbegripet när det gäller den tidpunkt då perioden för lagstadgat uppgiftsskydd löper ut för ansökningar där ett referensläkemedel används.

Artikel 7

Allmänna krav för ansökningar om godkännande för försäljning

1. För att erhålla ett godkännande för försäljning ska en elektronisk ansökan om godkännande för försäljning lämnas in till den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, i ett gemensamt format. Läkemedelsmyndigheten ska tillhandahålla det gemensamma formatet efter samråd med medlemsstaterna.
2. Ansökan om godkännande för försäljning ska innehålla de uppgifter och handlingar som förtecknas i bilaga I i enlighet med bilaga II. När så är lämpligt får ansökan om godkännande för försäljning innehålla sammanfattande dokument, intyg, protokoll eller masterfiler i enlighet med avsnitt 4 i detta kapitel och bilaga II.

3. De dokument och den information om resultaten av de farmaceutiska och prekliniska testerna och de kliniska studierna som avses i bilaga I ska åtföljas av detaljerade sammanfattningar i enlighet med artikel 8 i detta direktiv och kompletterande rådata i enlighet med artikel 32.1 e i detta direktiv eller artikel 7 i förordning (EU) 2026/...⁺.
4. Det riskhanteringssystem som avses i bilaga I ska stå i proportion till de identifierade riskerna och de potentiella riskerna med läkemedlet och till behovet av säkerhetsuppgifter efter det att läkemedlet godkänns.
5. En ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel som inte är godkänt i unionen vid tidpunkten för detta direktivs ikraftträdande och av nya terapeutiska indikationer (inbegripet pediatrika indikationer), nya läkemedelsformer, nya styrkor och nya administreringsvägar för godkända läkemedel som skyddas antingen av ett tillägsskydd enligt förordning (EG) nr 469/2009 eller av ett patent som berättigar till ett tillägsskydd, ska innehålla något av följande:
 - a) Resultaten av alla studier som utförts och närmare uppgifter om all information som samlats in i överensstämmelse med ett godkänt pediatrikt prövningsprogram.
 - b) Ett beslut av läkemedelsmyndigheten om beviljande av ett undantag för en kategori eller ett enskilt läkemedel enligt artikel 77 i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- c) Ett beslut av läkemedelsmyndigheten om beviljande av uppskov enligt artikel 83 i förordning (EU) 2026/...⁺.
- d) Ett beslut av läkemedelsmyndigheten som fattats i samråd med kommissionen enligt artikel 85 i förordning (EU) 2026/...⁺ om att vid hot mot folkhälsan göra ett tillfälligt undantag från bestämmelserna i leden a–d i detta stycke.

Dokumentet enligt första stycket a–d ska sammantaget omfatta alla undergrupper av barnpopulationen.

- 6. Punkt 5 i denna artikel ska inte tillämpas på läkemedel som godkänts enligt artiklarna 10, 12, 14 och 129–145 eller på läkemedel som godkänts enligt artiklarna 11 och 13, vilka inte skyddas antingen av ett tilläggsskydd enligt förordning (EG) nr 469/2009 eller av ett patent som berättigar till ett tilläggsskydd.
- 7. Sökanden av godkännande för försäljning ska visa att principen för ersättning, begränsning och förfining avseende djurförsök för vetenskapliga ändamål har tillämpats i enlighet med direktiv 2010/63/EU med avseende på alla djurförsök som utförts till stöd för ansökan.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Sökanden av godkännande för försäljning får inte utföra djurförsök om det finns vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök. Om vetenskapligt tillfredsställande metoder utan djurförsök inte är tillgängliga ska djurförsök utföras i enlighet med direktiv 2010/63/EU.

Artikel 8

Expertkontroll

1. Sökanden av godkännande för försäljning ska säkerställa att de detaljerade sammanfattningar som avses i artikel 7.3 har upprättats och undertecknats av experter med de tekniska eller yrkesmässiga kvalifikationer som krävs innan de lämnas in till medlemsstatens behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. Experternas tekniska eller yrkesmässiga kvalifikationer ska redovisas i en kortfattad meritförteckning.
2. De experter som avses i punkt 1 i denna artikel ska motivera eventuella hänvisningar till vetenskaplig litteratur enligt artikel 14 i enlighet med de krav som fastställs i bilaga II.

Artikel 9

Läkemedel som tillverkas utanför unionen

Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att

- a) deras behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, kontrollerar att tillverkare och importörer av läkemedel från tredjeländer kan genomföra tillverkningen av läkemedel i överensstämmelse med de uppgifter som lämnas i enlighet med bilaga I och kan genomföra kontroller enligt de metoder som beskrivs i de uppgifter som åtföljer ansökan i enlighet med bilaga I,
- b) deras behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, i befogade fall får medge att tillverkare och importörer av läkemedel från tredjeländer överlåter vissa tillverkningssteg eller vissa av de kontroller som avses i led a till tredje part; i sådana fall ska de kontroller som de behöriga myndigheterna utför även utföras i den utsedda anläggningen.

AVSNITT 2

SÄRSKILDA KRAV FÖR FÖRKORTADE, BIBLIOGRAFISKA ELLER SAMTYCKESBASERADE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 10

Ansökningar om godkännande för försäljning som gäller generiska läkemedel

1. Genom undantag från artikel 7.2 ska sökanden av ett godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel inte vara skyldig att tillhandahålla medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, resultaten av prekliniska tester och kliniska studier om det generiska läkemedlets ekvivalens med referensläkemedlet påvisas.
2. För att påvisa ett generiskt läkemedels ekvivalens såsom avses i punkt 1 ska sökanden av godkännande för försäljning
 - a) lämna in ekvivalensstudier till medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, eller tillhandahålla en motivering till varför sådana studier inte har utförts, och
 - b) visa att det generiska läkemedlet uppfyller de relevanta kriterierna i de relevanta detaljerade riktlinjerna.

3. Punkt 1 ska också tillämpas om referensläkemedlet inte har godkänts i den medlemsstat där ansökan om godkännande för försäljning av det generiska läkemedlet lämnas in. I så fall ska sökanden av godkännande för försäljning i sin ansökan om godkännande för försäljning av det generiska läkemedlet ange namnet på den medlemsstat där referensläkemedlet är eller har varit godkänt.

På begäran av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan om godkännande för försäljning av det generiska läkemedlet har lämnats in ska den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten inom en månad översända en bekräftelse på att referensläkemedlet är eller har varit godkänt tillsammans med en uppgift om referensläkemedlets fullständiga sammansättning och, om det är nödvändigt, annan relevant dokumentation.

Olika perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning ska anses vara samma läkemedelsform.

4. Olika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat av en aktiv substans ska anses vara samma aktiva substans, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet eller effekt. Sökanden av ett godkännande för försäljning av det generiska läkemedlet ska lämna in ytterligare information för att visa att de olika salterna, estrarna, etrarna, isomererna, blandningarna av isomerer, komplexen eller derivaten av en aktiv substans inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på dessa egenskaper.

5. Om egenskaperna skiljer sig avsevärt åt enligt punkt 4 ska sökanden i en ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 11 lämna ytterligare information för att påvisa säkerheten eller effekten hos de olika salterna, estrarna, etrarna, isomererna, blandningarna av isomerer, komplexen eller derivaten av den godkända aktiva substansen i referensläkemedlet.

Artikel 11

Ansökningar om godkännande för försäljning för hybridläkemedel

Vid en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel som inte omfattas av definitionen av ett generiskt läkemedel eller skiljer sig åt i fråga om styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutiska indikationer jämfört med referensläkemedlet (*hybridläkemedel*), ska resultaten av relevanta prekliniska tester eller kliniska studier tillhandahållas medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, i den utsträckning som krävs för att skapa en vetenskaplig koppling till de uppgifter som ligger till grund för godkännandet för försäljning av referensläkemedlet och för att påvisa hybridläkemedlets säkerhets- och effektprofil.

Artikel 12

Ansökningar om godkännande för försäljning för biosimilarer

För en biosimilar ska resultaten av lämpliga tester och studier av jämförbarhet tillhandahållas medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. De kompletterande uppgifter som ska tillhandahållas ska i fråga om typ och kvantitet uppfylla de relevanta kriterierna i bilaga II och de tillhörande detaljerade riktlinjerna. Resultaten av andra tester och studier från dokumentationen för referensläkemedlet ska inte krävas.

Artikel 13

Ansökningar om godkännande för försäljning för biohybrider

När det biologiska läkemedlet inte omfattas av definitionen av en biosimilar eller skiljer sig åt i fråga om styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller terapeutiska indikationer jämfört med det biologiska referensläkemedlet (*biohybrid*), ska resultaten av lämpliga prekliniska tester eller kliniska studier tillhandahållas medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, i den utsträckning som krävs för att skapa en vetenskaplig koppling till de uppgifter som ligger till grund för godkännandet för försäljning av det biologiska referensläkemedlet och för att påvisa biohybridläkemedlets säkerhets- och effektprofil.

Artikel 14

Ansökningar om godkännande för försäljning som bygger på bibliografiska uppgifter

Sökanden av godkännande för försäljning ska genom undantag från artikel 7.2 inte vara skyldig att tillhandahålla resultaten av prekliniska tester eller kliniska studier om sökanden kan visa att läkemedlets aktiva substanser i unionen sedan minst tio år tillbaka har haft en väletablerad medicinsk användning för samma terapeutiska användning och administreringsväg samt en erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsnivå som motsvarar villkoren i bilaga II. Resultaten av sådana tester och prövningar ska i sådana fall ersättas med lämpliga bibliografiska uppgifter i form av vetenskaplig litteratur, och sökanden av godkännande för försäljning ska fastställa en vetenskaplig koppling mellan de bibliografiska uppgifterna och det berörda läkemedlet.

En ansökan om godkännande för försäljning som grundar sig på denna artikel ska endast lämnas in om sökanden av godkännande för försäljning visar att

- a) inget referensläkemedel är eller har varit godkänt i unionen för den aktiva substansen i det berörda läkemedlet vid den tidpunkt då ansökan om godkännande för försäljning lämnas in,
- b) ett referensläkemedel har godkänts i unionen för den aktiva substansen i det berörda läkemedlet men att det inte finns tillgängligt på marknaden i unionen vid den tidpunkt då ansökan om godkännande för försäljning lämnas in, eller
- c) ansökan om godkännande för försäljning avser ett växtbaserat läkemedel vars effekt och säkerhet har fastställts och dokumenterats i en relevant unionsmonografi över växtbaserade läkemedel.

Artikel 15

Ansökningar om godkännande för försäljning som bygger på samtycke

När ett godkännande för försäljning har beviljats, får innehavaren av godkännandet genom ett tillstånd om tillgång ge sitt samtycke till att all dokumentation som avses i artikel 7.2 används vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning som avser andra läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform.

AVSNITT 3

SÄRSKILDA KRAV FÖR ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VISSA LÄKEMEDELKATEGORIER

Artikel 16

Läkemedel med fast doskombination, plattform för godkännande för försäljning och kombinationsförpackningar

1. Om det är vederbörligen motiverat för kliniska ändamål får ett godkännande för försäljning beviljas för ett läkemedel med fast doskombination.

2. Om det är vederbörligen motiverat för kliniska ändamål får ett godkännande för försäljning beviljas för ett läkemedel som består av en fast komponent och en rörlig komponent som är fördefinierad för att, när så är lämpligt, riktas in på olika varianter av ett smittämne eller, om det är nödvändigt, för att läkemedlet ska skräddarsys efter en enskild patients eller en patientgrupps egenskaper (*plattform för godkännande för försäljning*).

Innan en ansökan om godkännande för försäljning lämnas in för ett sådant läkemedel ska sökanden erhålla medgivande från medlemsstatens behöriga myndighet eller från läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, till inlämning av ansökan.

3. Om det är motiverat av folkhälsoskäl får ett godkännande för försäljning under särskilda omständigheter beviljas för en kombinationsförpackning om de aktiva substanserna inte kan kombineras i ett läkemedel med fast doskombination.

Innan en ansökan om godkännande för försäljning lämnas in för en sådan kombinationsförpackning ska sökanden erhålla medgivande från medlemsstatens behöriga myndighet eller från läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, till inlämning av ansökan.

Artikel 17

Radiofarmaka

1. Ett godkännande för försäljning ska krävas för radionuklidgeneratorer, kit för beredningar av radiofarmaka och radionuklidprekursorer, såvida de inte används som utgångsmaterial, aktiva substanser eller intermediat för radiofarmaka som omfattas av ett godkännande för försäljning enligt artikel 6.1.

2. Ett godkännande för försäljning ska inte krävas för ett radiofarmakon som vid den tidpunkt då det ska användas bereds av en person eller av en inrättning, som i enlighet med nationell lagstiftning har tillstånd att använda sådana radiofarmaka inom en godkänd hälso- och sjukvårdsinrättning, och som bereds med användning av uteslutande godkända radionuklidgeneratorer, kit för beredningar av radiofarmaka eller radionuklidprekursorer i enlighet med produktresumén.

Artikel 18

Antimikrobiella läkemedel

1. Om ansökan om godkännande för försäljning avser ett antimikrobiellt läkemedel ska ansökan, utöver den information som avses i artikel 7.2, innehålla följande, i enlighet med bilaga I:
 - a) En strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling.
 - b) En beskrivning av de särskilda informationskrav som anges i artikel 72.
2. Medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska granska den information som lämnats i enlighet med punkt 1. Medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska införa skyldigheter för innehavaren av godkännandet för försäljning om den finner att de riskreducerande åtgärderna i strategin för antimikrobiell läkemedelsbehandling är otillfredsställande.

3. Om en förpackning antimikrobiella läkemedel är avsedd att lämnas ut direkt till patienten ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att storleken på förpackningen för det antimikrobiella medlet står i överensstämmelse med den vanliga doseringen och behandlingstiden.

Artikel 19

Integrerade kombinationer av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt

1. För integrerade kombinationer av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt ska sökanden av godkännande för försäljning lämna uppgifter som visar att användningen av den integrerade kombinationen av läkemedlet och den medicintekniska produkten är säker och effektiv.

Medlemsstatens behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma nytta/risikförhållandet för den integrerade kombinationen av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt med beaktande av hur lämpligt det är att läkemedlet används tillsammans med den medicintekniska produkten.

2. De relevanta allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till förordning (EU) 2017/745 ska tillämpas avseende säkerheten och prestandan hos den medicintekniska produkt som ingår i den integrerade kombinationen av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt.

3. Ansökan om godkännande för försäljning av den integrerade kombinationen av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt ska innehålla dokumentation i enlighet med bilaga II till detta direktiv som visar att den medicintekniska produkt som ingår i den integrerade kombinationen av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt är i överensstämmelse med de allmänna krav på säkerhet och prestanda som avses i bilaga I till förordning (EU) 2017/745 (*bedömning av överensstämmelse*), inbegripet resultaten av bedömningen av överensstämmelse, eller, när detta är relevant, ett anmält organs yttrande om den medicintekniska produktens överensstämmelse med de allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till förordning (EU) 2017/745.
4. Vid sin bedömning av den integrerade kombinationen av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt ska medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, erkänna resultaten av bedömningen av överensstämmelse, i förekommande fall inbegripet resultaten av ett anmält organs bedömning.
5. Sökanden av godkännande för försäljning ska på medlemsstatens behöriga myndighets eller läkemedelsmyndighetens, beroende på vad som är tillämpligt, begäran lämna all sådan ytterligare information om den medicintekniska produkten som är relevant för bedömningen av nytta/riskförhållandet för den integrerade kombination av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt.

Artikel 20

Läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinsk produkt för in vitro-diagnostik

1. För läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinsk produkt för *in vitro*-diagnostik ska sökanden av godkännande för försäljning lämna uppgifter som visar att användningen av läkemedlet, med beaktande av dess användning med den medicintekniska produkten eller med den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik, är säker och effektiv.

Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma nytta/riskförhållandet för läkemedlet, med beaktande av användningen av läkemedlet tillsammans med den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik.

2. För läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinsk produkt för *in vitro*-diagnostik ska den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik uppfylla kraven i förordning (EU) 2017/745 eller förordning (EU) 2017/746, beroende på vad som är tillämpligt.
3. Ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinsk produkt för *in vitro*-diagnostik ska innehålla dokumentation i enlighet med bilaga II som visar att den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik är i överensstämmelse med de allmänna kraven på säkerhet och prestanda, i förekommande fall inbegripet resultaten av ett anmält organs bedömning eller rapport om bedömning av överensstämmelse.

4. Vid bedömningen av ett läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinsk produkt för *in vitro*-diagnostik ska medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, erkänna resultaten av bedömningen av överensstämmelse för den berörda medicintekniska produkten eller den berörda medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik med de allmänna kraven på säkerhet och prestanda i bilaga I till förordning (EU) 2017/745 eller bilaga I till förordning (EU) 2017/746, beroende på vad som är tillämpligt, i förekommande fall inbegripet resultaten av ett anmält organs bedömning.
5. Sökanden av godkännande för försäljning ska på begäran av medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, lämna all sådan ytterligare information om den medicintekniska produkten eller medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik som är relevant för bedömningen av nytta/risikförhållandet för ett läkemedel som endast används med en medicinteknisk produkt eller med en medicinsk produkt för *in vitro*-diagnostik, med beaktande av användningen av läkemedlet tillsammans med den medicintekniska produkten eller medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik.
6. Om läkemedlets verkan inte understöder den medicintekniska produkten eller den medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik ska läkemedlet uppfylla kraven i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺, med beaktande av dess användning tillsammans med den medicintekniska produkten eller medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i förordning (EU) 2017/745 eller (EU) 2017/746, beroende på vad som är tillämpligt.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Vid tillämpningen av denna punkt ska sökanden av godkännande för försäljning på begäran av medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, lämna all sådan ytterligare information om den medicintekniska produkten eller medicintekniska produkten för *in vitro*-diagnostik, med beaktande av dess användning tillsammans med läkemedlet, som är relevant för övervakningen av läkemedlet efter godkännandet, utan att det påverkar tillämpningen av de särskilda kraven i förordning (EU) 2026/...⁺.

Artikel 21

Kombinationer av läkemedel med andra produkter än medicintekniska produkter

1. För kombinationer av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt ska sökanden av godkännande för försäljning lämna uppgifter som visar att användningen av kombinationen av läkemedlet och den andra produkten är säker och effektiv.

Medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma nytta/riskförhållandet för kombinationen av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt, med beaktande av användningen av läkemedlet tillsammans med den andra produkten.

2. Sökanden av godkännande för försäljning ska på begäran av medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, lämna all sådan ytterligare information om den produkt som är en annan produkt än en medicinteknisk produkt som är relevant för bedömningen av nytta/riskförhållandet för kombinationen av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt, med beaktande av hur lämpligt det är att läkemedlet används tillsammans med den andra produkten.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får begära ett yttrande från den myndighet som ansvarar för tillsynen över den produkt som är en annan produkt än en medicinteknisk produkt.

AVSNITT 4

SÄRSKILDA DOKUMENTATIONSKRAV

Artikel 22

Riskhanteringsplan

1. Sökanden av godkännande för försäljning av ett läkemedel som avses i artiklarna 10 och 12 ska inte vara skyldig att lämna in en riskhanteringsplan och en sammanfattning av denna, förutsatt att det inte finns några ytterligare åtgärder för riskminimering vad gäller referensläkemedlet och förutsatt att godkännandet för försäljning av referensläkemedlet inte har dragits tillbaka innan ansökan om godkännande för försäljning lämnades in.
2. Riskhanteringsplanen för läkemedel som avses i artiklarna 11 och 13 ska begränsas till skillnaderna mellan dessa läkemedel och referensläkemedlet, förutsatt att det inte finns några ytterligare åtgärder för riskminimering vad gäller referensläkemedlet och förutsatt att godkännandet för försäljning av referensläkemedlet inte har dragits tillbaka innan ansökan om godkännande för försäljning lämnades in.

Artikel 23

Miljöriskbedömning och annan miljöinformation

1. Vid utarbetandet av den miljöriskbedömning som ska lämnas in enligt artikel 6.2 ska sökanden av godkännande för försäljning beakta de vetenskapliga riktlinjer för miljöriskbedömning av humanläkemedel som avses i punkt 5 i den här artikeln, eller i god tid tillhandahålla medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, vederbörligen motiverade skäl för eventuella avvikelser från de vetenskapliga riktlinjerna. I förekommande fall ska sökanden av godkännande för försäljning ta hänsyn till befintliga riskbedömningar som utförts enligt andra unionsrättsakter.
2. I miljöriskbedömningen ska det anges om läkemedlet eller något av dess innehållsämnen eller andra beståndsdelar är ett hormonstörande ämne eller har delats in i någon av följande faroklasser i enlighet med kriterierna i bilaga I till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008⁴⁹:
 - a) Långlivat, bioackumulerande och toxiskt ämne (PBT-ämne).
 - b) Mycket långlivat och mycket bioackumulerande ämne (vPvB-ämne).
 - c) Långlivat, mobilt och toxiskt ämne (PMT-ämne)
 - d) Mycket långlivat och mycket mobilt ämne (vPvM-ämne).

⁴⁹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008 av den 16 december 2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar, ändring och upphävande av direktiven 67/548/EEG och 1999/45/EG samt ändring av förordning (EG) nr 1907/2006 (EUT L 353, 31.12.2008, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj>).

3. Sökanden ska i miljöriskbedömningen inbegripa riskreducerande åtgärder för att undvika eller, om det inte är möjligt, begränsa utsläpp till luft, vatten och mark av innehållsämnen och beståndsdelar i läkemedel som förtecknas som förorenande ämnen i direktiven 2000/60/EG, 2006/118/EG, 2008/105/EG och 2010/75/EU. Sökanden ska tillhandahålla en detaljerad förklaring till hur de föreslagna riskreducerande åtgärderna är lämpliga och tillräckliga för att hantera de identifierade riskerna för miljön.
4. Miljöriskbedömningen för antimikrobiella läkemedel ska innehålla en utvärdering av den risk för selektion för antimikrobiell resistens i miljön som är en följd av hela leveranskedjan för tillverkning inom och utanför unionen samt av användningen och bortskaffandet av antimikrobiella läkemedel, inbegripet de fall där hälso- och sjukvårdspersonal och patienter står för användning respektive bortskaffande, i förekommande fall med beaktande av befintliga internationella standarder genom vilka uppskattade nolleffektkoncentrationer (PNEC) som är specifika för antibiotika har fastställts.
5. Läkemedelsmyndigheten ska utarbeta vetenskapliga riktlinjer i enlighet med artikel 144.1 zm i förordning (EU) 2026/...⁺ för att specificera de tekniska detaljerna vad gäller kraven i miljöriskbedömningen för humanläkemedel, inbegripet för andra antimikrobiella läkemedel än antibiotika. När så är lämpligt ska läkemedelsmyndigheten samråda med Europeiska kemikaliemyndigheten (Echa), Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa), Europeiska miljöbyrån (EEA) och Europeiska centrumet för förebyggande och kontroll av sjukdomar (ECDC) vid utarbetandet av dessa vetenskapliga riktlinjer.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Om ny information med relevans för bedömningskriterierna för en miljöriskbedömning blir tillgänglig och skulle kunna leda till en ändring av dess slutsatser ska innehavaren av godkännandet för försäljning utan onödigt dröjsmål lämna in en uppdaterad miljöriskbedömning till medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. Den uppdaterade miljöriskbedömningen ska innehålla all relevant information från miljöövervakning, inbegripet övervakning enligt direktiv 2000/60/EG, från ekotoxicitetsstudier, från nya eller uppdaterade riskbedömningar enligt andra unionsrättsakter enligt vad som avses i punkt 1 i denna artikel, och från uppgifter om miljöexponering.

När det gäller en miljöriskbedömning utförd före den ... [24 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, begära att innehavaren av godkännandet för försäljning uppdaterar miljöriskbedömningen om det har konstaterats att information saknas avseende läkemedel som är potentiellt miljöskadliga.

7. När det gäller läkemedel som avses i artiklarna 10–13 och 15 samt läkemedel med fast doskombination får sökanden av godkännande för försäljning vid utarbetandet av miljöriskbedömningen hänvisa till miljöriskbedömningsstudier som utförts för referensläkemedlet eller till miljöriskbedömningsstudier för något annat läkemedel som innehåller samma aktiva substanser.

Artikel 24

Miljöriskbedömning för läkemedel som godkänts före den 30 oktober 2005

1. Senast den ... [30 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande] ska läkemedelsmyndigheten, efter samråd med de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna, Echa, Efsa, EEA och ECDC, inrätta ett program för de miljöriskbedömningar som ska lämnas in i enlighet med artikel 23 för läkemedel som godkänts före den 30 oktober 2005, som inte har varit föremål för en miljöriskbedömning och som läkemedelsmyndigheten har identifierat som potentiellt miljöskadliga i enlighet med punkt 2 i denna artikel.

Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra programmet.

2. Läkemedelsmyndigheten ska med hjälp av en riskbaserad strategi fastställa vetenskapliga kriterier för identifiering av läkemedel som är potentiellt miljöskadliga och för prioritering av miljöriskbedömningen för sådana läkemedel. För detta ändamål ska läkemedelsmyndigheten samråda med berörda parter och får begära att innehavare av godkännande för försäljning lämnar relevanta uppgifter eller relevant information.
3. Innehavaren av godkännande för försäljning av läkemedel som identifieras enligt det program som avses i punkt 1 ska lämna in en miljöriskbedömning för det läkemedlet till läkemedelsmyndigheten. Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra resultatet av medlemsstatens behöriga myndighets eller läkemedelsmyndighetens, beroende på vad som är tillämpligt, bedömning av miljöriskbedömningen, inbegripet en sammanfattning av de uppgifter från miljöriskbedömningen som lämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning.

4. Om flera av de läkemedel som identifierats enligt det program som avses i punkt 1 innehåller samma aktiva substans och förväntas medföra samma risker för miljön, ska medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, uppmana innehavarna av godkännande för försäljning att utföra gemensamma miljöriskbedömningsstudier för dessa läkemedel för att minimera onödig dubblering av uppgifter och användning av djur.
5. Om en gemensam miljöriskbedömningsstudie som avses i punkt 4 i denna artikel inte har utförts för läkemedel som avses i artiklarna 10–13 och 15 och läkemedel med fast doskombination, och referensläkemedlet eller det läkemedel som innehåller samma aktiva substans ingår i det program som avses i punkt 1 i denna artikel, ska miljöriskbedömningen lämnas in efter det att läkemedelsmyndigheten har offentliggjort resultatet av medlemsstatens behöriga myndighets eller läkemedelsmyndighetens, beroende på vad som är tillämpligt, bedömning av miljöriskbedömningen för det referensläkemedlet.

Artikel 25

Monografisystem över miljöriskbedömningar

1. Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna inrätta ett system med sammanställningar av miljöriskbedömningar för aktiva substanser i godkända läkemedel, bestående av monografier för aktiva substanser (*monografisystem över miljöriskbedömningar*) och offentliggöra relevant information om detta system. Varje monografi över miljöriskbedömningar ska innehålla en fullständig förteckning av uppgifter om fysikalisk-kemiska egenskaper, spridning och nedbrytning i miljön samt effekter baserade på medlemsstatens behöriga myndighets eller läkemedelsmyndighetens, beroende på vad som är tillämpligt, bedömning av den aktiva substansen.
2. Läkemedelsmyndigheten ska välja ut och prioritera aktiva substanser för vilka den ska utarbeta monografier över miljöriskbedömningar. Urvalet och prioriteringen ska baseras på riskbaserade kriterier.
3. Med avseende på en monografi över miljöriskbedömningar får läkemedelsmyndigheten begära information, studier och uppgifter från behöriga myndigheter i medlemsstaterna och från innehavare av godkännande för försäljning.
4. Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna utföra ett pilotprojekt med ett koncepttest för monografier över miljöriskbedömningar som ska slutföras senast den ... [tre år från dagen för detta direktivs ikraftträdande].

5. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218, på grundval av resultaten av det pilotprojekt med koncepttest som avses i punkt 4 i den här artikeln, för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:
- a) Innehåll i och format för monografier över miljöriskbedömningar.
 - b) Förfaranden för antagande och uppdatering av monografier över miljöriskbedömningar.
 - c) Förfaranden för inlämning av information, studier och uppgifter enligt punkt 3.
 - d) Riskbaserade kriterier för urval och prioritering av aktiva substanser enligt punkt 2.
 - e) Användning av monografier över miljöriskbedömningar i samband med nya ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som stöd för miljöriskbedömningarna beträffande de läkemedlen.

Artikel 26

Masterfil för den aktiva substansen

1. Sökande av godkännande för försäljning får, i stället för att lämna de relevanta uppgifter om en kemisk aktiv substans i ett läkemedel som krävs i enlighet med bilaga II, basera sig på en masterfil för den aktiva substansen, på ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen som läkemedelsmyndigheten beviljat i enlighet med denna artikel (*certifikat för masterfilen för den aktiva substansen*) eller på ett certifikat som bekräftar att den berörda aktiva substansens kvalitet kontrolleras på lämpligt sätt genom den relevanta monografin i Europeiska farmakopén.

Sökande av godkännande för försäljning får basera sig på en masterfil för den aktiva substansen endast om det inte finns något certifikat för samma masterfil för den aktiva substansen.

2. Läkemedelsmyndigheten ska ansvara för att bevilja certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.
3. Läkemedelsmyndigheten får bevilja tillverkaren av en aktiv substans ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen om relevanta uppgifter om den berörda aktiva substansen inte redan omfattas av en monografi i Europeiska farmakopén eller av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

För att erhålla ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen ska en ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen lämnas in till läkemedelsmyndigheten. Sökanden av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen ska visa att den berörda aktiva substansen inte redan omfattas av en monografi i Europeiska farmakopén eller av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen. Läkemedelsmyndigheten ska granska ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen och, vid ett positivt utfall, bevilja certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen, vilket ska vara giltigt i hela unionen. Ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen får lämnas in till läkemedelsmyndigheten separat från en ansökan om godkännande för försäljning. Vid centraliserade godkännanden för försäljning får ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen lämnas in som en del av ansökan om godkännande för försäljning för motsvarande läkemedel.

Läkemedelsmyndigheten ska inrätta och upprätthålla en databas med masterfiler för aktiva substanser och tillhörande utredningsrapporter och certifikat samt säkerställa att personuppgifter och information som utgör konfidentiella kommersiella uppgifter skyddas. Läkemedelsmyndigheten ska säkerställa att de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna har tillgång till databasen.

4. Masterfilen för den aktiva substansen och certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen ska omfatta all den information om den aktiva substansen som krävs i enlighet med bilaga II.
5. Innehavaren av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen ska hålla masterfilen för den aktiva substansen uppdaterad mot bakgrund av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och införa de ändringar som krävs för att säkerställa att den aktiva substansen tillverkas och kontrolleras i enlighet med allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.
6. På läkemedelsmyndighetens begäran ska tillverkaren av den aktiva substans för vilken en ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen har lämnats in, eller innehavaren av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen, genomgå en inspektion för kontroll av informationen i ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen eller i masterfilen för den aktiva substansen eller av att de följer principerna om god tillverkningssed för aktiva substanser enligt artikel 163.

Om tillverkaren av en aktiv substans vägrar att genomgå en sådan inspektion får läkemedelsmyndigheten tillfälligt avbryta eller avsluta granskningen av ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

7. Om innehavaren av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen inte fullgör de skyldigheter som anges i punkterna 5 och 6 får läkemedelsmyndigheten tillfälligt återkalla eller dra tillbaka certifikatet och de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, får tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning av ett läkemedel som baseras på det certifikatet och vidta åtgärder för att förbjuda tillhandahållandet av det läkemedlet.
8. Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som beviljats på grundval av ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen förblir ansvarig och ansvarsskyldig för det läkemedlet.
9. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:
 - a) Regler om innehåll i och format för ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.
 - b) Regler för inlämning och granskning av en ansökan om ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen och för beviljande av certifikatet.
 - c) Regler om offentliggörande av certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.
 - d) Regler för införande av ändringar i en masterfil för den aktiva substansen och i certifikatet för masterfilen för den aktiva substansen.
 - e) Regler om tillgång till masterfilen för den aktiva substansen och därmed sammanhängande utredningsrapport för behöriga myndigheter i medlemsstaterna.

- f) Regler om tillgång till masterfilen för den aktiva substansen och därmed sammanhängande utredningsrapport för sökande av godkännande för försäljning och för innehavare av godkännande för försäljning som baserar sig på ett certifikat för masterfilen för den aktiva substansen.

Artikel 27

Ytterligare kvalitetsmasterfiler

1. Sökande av godkännande för försäljning får, i stället för att lämna de relevanta uppgifter om en annan aktiv substans än en kemisk aktiv substans eller om andra substanser som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel som krävs i enlighet med bilaga II, basera sig på en ytterligare kvalitetsmasterfil, på ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil som läkemedelsmyndigheten beviljat i enlighet med denna artikel (*certifikat för en ytterligare farmaceutisk masterfil*) eller på ett certifikat som bekräftar att den substansens kvalitet kontrolleras på lämpligt sätt genom den relevanta monografin i Europeiska farmakopén.

Sökande av godkännande för försäljning får basera sig på ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil endast om det inte finns ett certifikat för samma ytterligare kvalitetsmasterfil.

2. Artikel 26.1, 26.2, 26.4, 26.5, 26.7 och 26.8 ska också i tillämpliga delar gälla vid certifiering av en ytterligare kvalitetsmasterfil.
3. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att för att komplettera detta direktiv genom att mot bakgrund av den vetenskapliga utvecklingen fastställa vilka substanser denna artikel ska tillämpas på. En substans ska identifieras enligt denna punkt endast om användningen av ytterligare kvalitetsmasterfiler är vetenskapligt motiverad.

4. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:
- a) Regler om innehåll i och format för ansökan om ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil.
 - b) De ytterligare kvalitetsmasterfiler för vilka ett certifikat får användas för att tillhandahålla viss information om kvaliteten hos en substans som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel.
 - c) Regler för granskning av en ansökan om ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil.
 - d) Regler om offentliggörande av certifikaten för ytterligare kvalitetsmasterfiler.
 - e) Regler om införande av ändringar i en ytterligare kvalitetsmasterfil och i certifikatet för den ytterligare kvalitetsmasterfilen.
 - f) Regler om tillgång till den ytterligare kvalitetsmasterfilen och därmed sammanhängande utredningsrapport för de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna.
 - g) Regler om tillgång till den ytterligare kvalitetsmasterfilen och därmed sammanhängande utredningsrapport för sökande av godkännande för försäljning och för innehavare av godkännande för försäljning som baserar sig på ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil.

5. På läkemedelsmyndighetens begäran ska tillverkaren av en substans som förekommer eller används vid tillverkningen av ett läkemedel, för vilken en ansökan om ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil har lämnats in, eller innehavaren av ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil, genomgå en inspektion för kontroll av informationen i ansökan om certifikatet för en ytterligare kvalitetsmasterfil eller i den ytterligare kvalitetsmasterfilen.

Om tillverkaren av den substansen vägrar att genomgå en sådan inspektion får läkemedelsmyndigheten tillfälligt avbryta eller avsluta granskningen av ansökan om ett certifikat för en ytterligare kvalitetsmasterfil.

Artikel 28

Masterfiler för plattformsteknik

1. Sökande av godkännande för försäljning får, i stället för att lämna relevanta uppgifter om en plattformsteknik som krävs i enlighet med bilaga II, basera sig på en masterfil för plattformsteknik som är certifierad i enlighet med punkt 3 i denna artikel. Masterfilen för plattformsteknik ska innehålla den information som krävs i enlighet med bilaga II. Sökande av godkännande för försäljning ska beakta de vetenskapliga riktlinjer som läkemedelsmyndigheten har offentliggjort i detta avseende.

2. Innehavare av godkännande för försäljning som baserar sig på en certifierad masterfil för plattformsteknik ska hålla masterfilen för plattformsteknik uppdaterad mot bakgrund av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och införa de ändringar som krävs för att säkerställa att plattformstekniken är i överensstämmelse med allmänt vedertagna vetenskapliga metoder och den senaste tekniska utvecklingen. Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som baserar sig på en certifierad masterfil för plattformsteknik ska förbli ansvarig och ansvarsskyldig för det läkemedlet.
3. För att en masterfil för plattformsteknik ska kunna certifieras ska en ansökan om en certifierad masterfil för plattformsteknik lämnas in till läkemedelsmyndigheten. Läkemedelsmyndigheten ska granska ansökan och, vid ett positivt resultat, certifiera masterfilen för plattformsteknik.
4. Ansökan om en certifierad masterfil för plattformsteknik kan lämnas in först efter det att läkemedelsmyndigheten har bekräftat att ansökan om en certifierad masterfil för plattformsteknik uppfyller kraven. När det har bekräftats att ansökan om en certifierad masterfil för plattformsteknik uppfyller kraven ska denna ansökan lämnas in som en del av ansökan om godkännande för försäljning av det motsvarande läkemedlet eller efter det att godkännandet för försäljning av det motsvarande läkemedlet har beviljats.
5. Läkemedelsmyndigheten ska inrätta och upprätthålla en databas med certifierade masterfiler för plattformsteknik och därmed sammanhängande utredningsrapporter och säkerställa att personuppgifter och information som utgör konfidentiella kommersiella uppgifter skyddas. Läkemedelsmyndigheten ska säkerställa att de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna har tillgång till databasen.

6. Om ägaren till en certifierad masterfil för plattformsteknik inte fullgör de skyldigheter som anges i denna artikel får läkemedelsmyndigheten tillfälligt återkalla eller dra tillbaka certifieringen och de behöriga myndigheterna i medlemsstaten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, får tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning av läkemedel som baseras på den certifierade masterfilen för plattformsteknik och vidta åtgärder för att förbjuda tillhandahållande av läkemedel som baseras på den certifierade masterfilen för plattformsteknik. Ägaren till en certifierad masterfil för plattformsteknik ska utan onödigt dröjsmål meddela de berörda innehavarna av godkännande för försäljning all information som är relevant för fullgörandet av deras skyldigheter i enlighet med punkt 2.
7. På begäran av läkemedelsmyndigheten eller, i förekommande fall, den behöriga myndigheten i en medlemsstat ska plattformstekniken bli föremål för en inspektion för kontroll av informationen i masterfilen för plattformsteknik. Om sökanden av en certifierad masterfil för plattformsteknik eller ägaren av den certifierade masterfilen för plattformsteknik vägrar att genomgå en sådan inspektion får läkemedelsmyndigheten tillfälligt avbryta eller avsluta granskningen av ansökan om en certifierad masterfil för plattformsteknik eller tillfälligt återkalla eller dra tillbaka certifieringen.

Artikel 29

Decentraliserad tillverkning

1. Om det är motiverat av det tillverkade läkemedlets särskilda egenskaper och överväganden som rör ett läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt, såsom kort hållbarhetstid, eller om närheten till den patient som behandlas eller en anpassning för en enskild patient gynnar patienten, får sökanden av godkännande för försäljning begära att den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, godkänner användning av decentraliserad tillverkning av det berörda läkemedlet.
2. Den begäran som avses i punkt 1 ska lämnas in som en del av ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med bilaga II.
3. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma den begäran som avses i punkt 1 som en del av bedömningen av ansökan om godkännande för försäljning.
4. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska samarbeta med alla relevanta tillsynsmyndigheter, inbegripet den behöriga myndigheten i den medlemsstat som utövar tillsyn över den centrala anläggning som identifieras i ansökan om godkännande för försäljning. Det tillverkningstillstånd för den centrala anläggningen som beviljats enligt artikel 146 ska tillhandahållas inom ramen för förfarandet för godkännande för försäljning.
5. Godkännandet att använda decentraliserad tillverkning ska ingå i villkoren för godkännandet för försäljning.

6. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får återkalla ett godkännande att använda decentraliserad tillverkning om den konstaterar att den motivering som avses i punkt 1 inte längre gäller eller att villkoren för decentraliserad tillverkning enligt artiklarna 146–152 och 155–157 inte är uppfyllda. Den behöriga myndigheten ska utan onödigt dröjsmål underrätta den behöriga myndigheten i den medlemsstat som utövar tillsyn över den centrala anläggningen om sådana omständigheter.
7. Innehavare av godkännande för försäljning som använder decentraliserad tillverkning ska i enlighet med artikel 92 tillhandahålla den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, all ny information som kan medföra ändringar av de villkor för godkännandet för försäljning som avses i punkt 5 i den här artikeln.
8. Kommissionen får anta genomförandeakter för att fastställa innehållet i och formatet för begäran om användning av decentraliserad tillverkning samt ange närmare detaljer för tillämpningen av punkt 1. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

Artikel 30

Hjälpämnen

1. Sökanden ska tillhandahålla information om de hjälpämnen som används i ett läkemedel i enlighet med kraven i bilaga II.

Den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma hjälpämnena som en del av läkemedlet.

2. Färgämnen får endast användas i läkemedel om de ingår i någon av följande förteckningar:
- a) Unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser i del B tabell 1 i bilaga II till förordning (EG) nr 1333/2008 och de färgämnena uppfyller renhetskriterierna och specifikationerna i förordning (EU) nr 231/2012.
 - b) Den förteckning över andra färgämnen som får användas i läkemedel än de som ingår i unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser som kommissionen upprättat i enlighet med punkt 3.
3. Kommissionen får upprätta en förteckning över andra färgämnen som får användas i läkemedel än de som ingår i unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser.

Kommissionen ska, i tillämpliga fall på grundval av ett yttrande från läkemedelsmyndigheten, anta ett beslut om huruvida det berörda färgämnet ska läggas till i den förteckning över färgämnen som avses i första stycket.

Ett färgämne får läggas till i den förteckning över färgämnen som avses i första stycket endast om färgämnet har strukits från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser.

I förekommande fall ska den förteckning över färgämnen som avses i första stycket innehålla renhetskriterier, specifikationer eller begränsningar som är tillämpliga på de färgämnen som ingår i den förteckningen.

Den förteckning över färgämnen som avses i första stycket ska fastställas genom genomförandeakter. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

4. Om ett färgämne som används i läkemedel stryks från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser på grundval av ett vetenskapligt yttrande från Efsa, ska läkemedelsmyndigheten på kommissionens begäran eller på eget initiativ utan onödigt dröjsmål avge ett vetenskapligt yttrande om användningen av det berörda färgämnet i läkemedel, med beaktande av Efsas yttrande. Läkemedelsmyndighetens yttrande ska antas av den kommitté för humanläkemedel som avses i artikel 155 i förordning (EU) 2026/...⁺ (*kommittén för humanläkemedel*).

Läkemedelsmyndigheten ska utan onödigt dröjsmål till kommissionen översända sitt vetenskapliga yttrande om användningen av det berörda färgämnet i läkemedel tillsammans med en rapport om bedömningen.

Kommissionen ska på grundval av läkemedelsmyndighetens yttrande och utan onödigt dröjsmål besluta om det berörda färgämnet kan användas i läkemedel och i tillämpliga fall föra upp det på den förteckning över färgämnen som avses i punkt 3 första stycket.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Om ett färgämne har strukits från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser av skäl som inte kräver ett yttrande från Efsa, ska kommissionen besluta om användningen av det berörda färgämnet i läkemedel och, i tillämpliga fall, föra upp det på den förteckning över färgämnen som avses i punkt 3 första stycket. I sådana fall får kommissionen begära ett yttrande från läkemedelsmyndigheten gällande användningen av färgämnet i läkemedel.
6. Ett färgämne som har strukits från unionsförteckningen över godkända livsmedelstillsatser får fortsätta att användas som ett färgämne i läkemedel till dess att kommissionen fattar ett beslut om huruvida färgämnet ska tas upp i förteckningen över färgämnen som får användas i läkemedel i enlighet med punkt 3.
7. Punkterna 2–6 i denna artikel ska också tillämpas på färgämnen som används i veterinärmedicinska läkemedel enligt definitionen i artikel 4.1 f i förordning (EU) 2019/6.

AVSNITT 5

ANPASSADE DOKUMENTATIONSKRAV

Artikel 31

Anpassade ramar på grund av läkemedlets inneboende egenskaper eller de metoder som är förknippade med läkemedlet eller med läkemedelskategorin

1. De läkemedel eller läkemedelskategorier som förtecknas i bilaga VII ska omfattas av anpassade vetenskapliga eller tekniska krav med avseende på godkännande, farmakovigilans, kontroll och användning av dessa läkemedel eller dessa läkemedelskategorier (*anpassad ram*). Ett läkemedel eller en läkemedelskategori ska förtecknas i bilaga VII om
 - a) det inte är möjligt att på ett adekvat sätt bedöma eller övervaka läkemedlets eller läkemedelskategorins kvalitet, säkerhet och effekt genom att tillämpa de krav som anges i detta direktiv, i förordning (EG) nr 1394/2007 eller i förordning (EU) 2026/...⁺ på grund av läkemedlens inneboende vetenskapliga eller tekniska egenskaper eller på grund av metoder som är förknippade med läkemedlet eller läkemedelskategorin, och

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- b) de egenskaper eller metoder som är förknippade med läkemedlet eller läkemedelskategorin positivt bidrar till läkemedlets eller läkemedelskategorins kvalitet, säkerhet och effekt enligt vad som anges i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺ eller ger ett betydande bidrag till patienternas tillgång till förebyggande, diagnos, behandling eller patientvård.
2. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218, efter samråd med läkemedelsmyndigheten och de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna, för att ändra förteckningen över läkemedel eller läkemedelskategorier i bilaga VII i syfte att ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.
3. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218, efter samråd med läkemedelsmyndigheten och de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna, för att komplettera detta direktiv genom att fastställa den anpassade ramen för de läkemedel eller läkemedelskategorier som förtecknas i bilaga VII samt den tekniska dokumentation som ska lämnas in av sökandena av godkännande för försäljning för det läkemedel eller den läkemedelskategori för vilka den anpassade ramen fastställs.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Den anpassade ramen kan medföra särskilda krav och riktade tekniska anpassningar av kraven i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺, som är nödvändiga för att bedöma om ett godkännande för försäljning som avses i artikel 6 i detta direktiv kan beviljas för ett läkemedel eller en läkemedelskategori som förtecknas i bilaga VII och för hanteringen av deras livscykel. De tekniska anpassningarna ska stå i proportion till den risk och inverkan som de medför och ska grundas på objektiva och vetenskapliga överväganden. Vid varje teknisk anpassning ska det särskilt säkerställas att principerna om kvalitet, säkerhet och effekt i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺ respekteras. Anpassningarna ska begränsas till vad som är absolut nödvändigt och vederbörligen motiverat av de egenskaper eller metoder som är förknippade med läkemedlet eller läkemedelskategorin. Kommissionen ska regelbundet se över och utvärdera de tekniska anpassningarna.

4. Ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som omfattas av en anpassad ram enligt punkt 3 får beviljas förutsatt att nytta/risikförhållandet för läkemedlet är gynnsamt.
5. Fram till dess att tekniska anpassningar antas enligt punkt 3 i denna artikel för ett läkemedel eller en läkemedelskategori som förtecknas i bilaga VII får en ansökan om godkännande för försäljning av ett sådant läkemedel lämnas in i enlighet med artikel 7.2.
6. När kommissionen antar de delegerade akter som avses i denna artikel ska den beakta all tillgänglig information som härrör från en regulatorisk sandlåda som inrättats i enlighet med artikel 116 i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel III

Förfaranden för nationella godkännanden för försäljning

AVSNITT 1

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 32

Granskning av ansökningar om godkännande för försäljning

1. Vid granskning av en ansökan om godkännande för försäljning som lämnats in i enlighet med artiklarna 7 och 10–15 gäller följande för den behöriga myndigheten i medlemsstaten:
 - a) Den ska kontrollera att de uppgifter och handlingar som lämnats in till stöd för ansökan uppfyller kraven i artiklarna 7 och 10–15 (*validering av ansökan*) och granska om villkoren för beviljande av ett godkännande för försäljning i artiklarna 46–48 är uppfyllda.
 - b) Den får lämna in läkemedlet, dess utgångsmaterial eller innehållsämnen och, vid behov, dess intermediat eller andra beståndsdelar för testning av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål, för att säkerställa att de kontrollmetoder som läkemedelstillverkaren använder och som beskrivs i de uppgifter som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med bilaga I är tillfredsställande.

- c) Den får när så är lämpligt kräva att sökanden av godkännande för försäljning lämnar kompletterande uppgifter när det gäller de punkter som behandlas i artiklarna 7 och 10–15.
 - d) Den får beakta och fatta beslut på grundval av ytterligare belägg som är tillgängliga för den behöriga myndigheten i den medlemsstaten, oberoende av de uppgifter som lämnats av sökanden av godkännande för försäljning, underrätta sökanden om sitt beslut och grunderna för beslutet samt kräva att sökanden ändrar produktresumén.
 - e) Den får när så är lämpligt kräva att sökanden tillhandahåller rådata om de farmaceutiska och prekliniska tester och de kliniska studier som avses i bilaga I.
2. Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten under den validering av ansökan som avses i punkt 1 a anser att ansökan om godkännande för försäljning är ofullständig eller innehåller brister i en omfattning som gör att det skulle kunna hindra utvärderingen av ansökan ska den underrätta sökanden om detta och fastställa en tidsfrist för inlämning av de uppgifter och handlingar som saknas.
- Om sökanden av godkännandet för försäljning inte tillhandahåller de uppgifter och handlingar som saknas inom den tidsfristen ska ansökan anses ha återtagits av sökanden.
3. Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten utnyttjar den möjlighet som avses i punkt 1 c, ska de tidsfrister som fastställs i artikel 33 upphöra att löpa till dess att de kompletterande uppgifterna har tillhandahållits eller till dess att den tid som sökanden beviljats för att lämna förklaringar har löpt ut.

4. Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten under granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning anser att de uppgifter som lämnats inte är av tillräcklig kvalitet eller mognadsgrad för att den ska kunna slutföra granskningen av ansökan, får granskningen av ansökan avslutas inom 90 dagar från och med den dag då medlemsstatens behöriga myndighet har kontrollerat att de uppgifter och handlingar som lämnats in till stöd för ansökan uppfyller kraven i artiklarna 7 och 10–15 (*valideringsdatum*).

Innan den behöriga myndigheten i medlemsstaten avslutar sin granskning av ansökan om godkännande för försäljning ska den skriftligen sammanfatta bristerna. På grundval av detta ska den behöriga myndigheten i medlemsstaten underrätta sökanden av godkännande för försäljning om detta och fastställa en rimlig tidsfrist för åtgärdande av bristerna. Granskningen av ansökan om godkännande för försäljning ska vara vilande till dess att sökanden av godkännande för försäljning har åtgärdat bristerna. Om sökanden av godkännande för försäljning inte åtgärdar dessa brister inom den tidsfrist som fastställts av den behöriga myndigheten i medlemsstaten ska granskningen avslutas och ansökan om godkännande för försäljning ska anses ha dragits tillbaka av sökanden av godkännande för försäljning.

5. När den behöriga myndigheten i medlemsstaten offentliggör den information om miljöriskbedömningen och den strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling som avses i artikel 18 ska den stryka all information som utgör konfidentiella kommersiella uppgifter.

6. Om en potentiell allvarlig risk för folkhälsan i samband med referensläkemedlet granskas enligt ett särskilt förfarande enligt detta direktiv eller förordning (EU) 2026/...⁺ ska medlemsstaterna tillfälligt avbryta granskningen av alla ansökningar om godkännande för försäljning som lämnats in enligt artiklarna 10–13 i detta direktiv och som använder samma referensläkemedel till dess att förfarandet avseende referensläkemedlet har slutförts.
7. Om de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna får kännedom om att en ansökan om godkännande för försäljning av samma läkemedel redan granskas av en behörig myndighet i en annan medlemsstat ska de vägra att validera ansökan om godkännande för försäljning och uppmana sökanden att använda det förfarande som avses i artikel 37 eller 39.
8. Om de behörig myndigheterna i medlemsstaterna får kännedom om att en medlemsstat redan har beviljat ett godkännande för försäljning för samma läkemedel ska de vägra att validera ansökan om godkännande för försäljning, såvida den inte lämnats in i enlighet med förfarandet för ömsesidigt erkännande enligt i artikel 39.

Artikel 33

Tidsfrist för granskning av en ansökan om godkännande för försäljning

Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att förfarandet för beviljande av ett godkännande för försäljning av läkemedel slutförs inom 180 dagar från dagen för validering av ansökan om godkännande för försäljning.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 34

Typer av förfaranden för nationellt godkännande för försäljning

Nationella godkännanden för försäljning får beviljas i enlighet med det rent nationella förfarandet enligt artikel 35, det decentraliserade förfarandet enligt artiklarna 36 och 37 eller förfarandet för ömsesidigt erkännande enligt artiklarna 38 och 39.

AVSNITT 2

GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING SOM ÄR GILTIGA I EN ENDA MEDLEMSSTAT

Artikel 35

Rent nationellt förfarande

1. För att erhålla ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel i en medlemsstat, närmare bestämt ett godkännande för försäljning enligt det rent nationella förfarandet ska sökanden av ett godkännande för försäljning lämna in en ansökan till den behöriga myndigheten i den medlemsstaten.
2. Den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan om godkännande för försäljning lämnas in ska granska ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 32 och 33, utarbeta en utredningsrapport och anta ett beslut om att bevilja eller avslå av ett godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 46, 47 och 48 eller artikel 50, beroende på vad som är tillämpligt, och med tillämpliga nationella bestämmelser.

3. Ett godkännande för försäljning som beviljats enligt det rent nationella förfarandet ska vara giltigt endast i den medlemsstat vars behöriga myndighet beviljat det.

AVSNITT 3

GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING SOM ÄR GILTIGA I FLERA MEDLEMSSTATER

Artikel 36

Tillämpningsområde för decentraliserat förfarande

1. För att erhålla ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel i flera medlemsstater med avseende på samma läkemedel, ska sökanden av godkännande för försäljning lämna in en ansökan till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater i vilka sökanden söker erhålla ett nationellt godkännande för försäljning.
2. De behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet ska granska ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 32, 33 och 37 och anta ett beslut om att bevilja eller avslå av ett godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 46, 47 och 48 eller artikel 50, beroende på vad som är tillämpligt.
3. Godkännanden för försäljning som beviljats enligt det decentraliserade förfarandet ska vara giltiga endast i de medlemsstater vars behöriga myndigheter beviljat godkännandena för försäljning.

Artikel 37
Decentraliserat förfarande

1. Sökanden av godkännande för försäljning enligt det decentraliserade förfarandet ska lämna in en ansökan om godkännande för försäljning som baseras på identisk dokumentation
 - a) till den behöriga myndigheten i den av sökanden valda medlemsstaten, som ska utarbeta utredningsrapporten om läkemedlet i enlighet med artikel 46.3 och agera i enlighet med detta avsnitt (*referensmedlemsstat för det decentraliserade förfarandet*), och
 - b) till de behöriga myndigheterna i de andra medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet.
2. Ansökan om godkännande för försäljning ska innehålla följande:
 - a) De uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 7, 10–15 och 65.
 - b) En förteckning över de medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet.
3. Sökanden av godkännande för försäljning ska underrätta alla behöriga myndigheter i alla medlemsstater när den lämnar in en ansökan enligt punkt 1.

Om det är nödvändigt för att tillgodose behoven hos patienter i en medlemsstat, får den behöriga myndigheten i den medlemsstaten begära att dess medlemsstat blir en medlemsstat som berörs av det decentraliserade förfarandet och ska, inom 30 dagar från den dag då ansökan om godkännande för försäljning lämnades in underrätta sökanden av godkännande för försäljning och den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet om sin begäran. Sökanden av godkännande för försäljning ska utan onödigt dröjsmål tillhandahålla den behöriga myndigheten i den medlemsstaten ansökan om godkännande för försäljning, efter vars mottagande den medlemsstaten ska betraktas som en medlemsstat som berörs av det decentraliserade förfarandet.

4. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet under valideringen av ansökan anser att den inlämnade ansökan om godkännande för försäljning är ofullständig eller innehåller brister i en omfattning som skulle kunna hindra utvärderingen av ansökan ska den underrätta sökanden om detta och fastställa en rimlig tidsfrist för inlämning av de uppgifter och handlingar som saknas.

Om sökanden av godkännande för försäljning inte inom den tidsfristen tillhandahåller de uppgifter och handlingar som saknas, ska ansökan anses ha dragits tillbaka av sökanden i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet och i de andra medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet.

5. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet under granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning anser att de uppgifter som lämnats inte är av tillräcklig kvalitet eller mognadsgrad för att den ska kunna slutföra granskningen av ansökan, får granskningen av ansökan avslutas inom 90 dagar från dagen för validering av ansökan.

Innan den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet avslutar sin granskning av ansökan om godkännande för försäljning ska den skriftligen sammanfatta bristerna. På grundval av detta ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet underrätta sökanden av godkännande för försäljning och de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet om detta och fastställa en tidsfrist för åtgärdande av dessa brister. Granskningen av ansökan om godkännande för försäljning ska vara vilande till dess att sökanden av godkännande för försäljning har åtgärdat dessa brister. Om sökanden av godkännande för försäljning inte åtgärdar dessa brister inom den tidsfrist som fastställts av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska granskningen av ansökan avslutas och ansökan om godkännande för försäljning ska anses ha dragits tillbaka av sökanden i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet och i de andra medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet.

Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska underrätta de behöriga myndigheterna i de andra medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet och sökanden av godkännande för försäljning om detta.

6. Inom 105 dagar från dagen för validering av ansökan ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet utarbeta en utredningsrapport, produktresumén, märkningen och bipacksedeln och översända dem till de andra medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet och till sökanden av godkännande för försäljning.
7. Inom 75 dagar från mottagandet av utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln, och förutsatt att artikel 41 inte är tillämplig, ska de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet godkänna utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln och underrätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet om detta. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet ska bekräfta att samtliga berörda medlemsstater är överens, avsluta förfarandet och underrätta sökanden av godkännande för försäljning om detta.
8. Inom sju dagar från mottagandet av informationen enligt punkt 7 ska sökanden av godkännande för försäljning lämna in översättningar av hög kvalitet av produktresumén, märkningen och bipacksedeln till den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet och till var och en av de behöriga myndigheterna i de andra medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet.

9. Inom 30 dagar från konstaterandet enligt punkt 7 i denna artikel att referensmedlemsstaterna för det decentraliserade förfarandet och alla andra medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet är överens, ska de behöriga myndigheterna i alla dessa medlemsstater anta ett beslut i enlighet med artiklarna 46, 47 och 48 och i överensstämmelse med den godkända utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln.

AVSNITT 4

ÖMSESIDIGT ERKÄNNANDE AV NATIONELLA GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 38

Tillämpningsområde för förfarande för ömsesidigt erkännande

1. Om ett nationellt godkännande för försäljning redan har beviljats för samma läkemedel i en eller flera andra medlemsstater i enlighet med artiklarna 46, 47 och 48 vid den tidpunkt då en ansökan om nationellt godkännande för försäljning lämnas in i en viss medlemsstat, ska det nationella godkännandet för försäljning som redan beviljats erkännas i enlighet med artikel 39 i den medlemsstat där ansökan om ett nationellt godkännande för försäljning lämnas in.
2. En ansökan om ömsesidigt erkännande av ett nationellt godkännande för försäljning som har beviljats i en medlemsstat i enlighet med artiklarna 46–48 ska lämnas in i enlighet med artikel 39.

Artikel 39

Förfarande för ömsesidigt erkännande

1. En ansökan om ömsesidigt erkännande av ett nationellt godkännande för försäljning ska lämnas in till
 - a) den behöriga myndigheten i en av de medlemsstater som beviljat det nationella godkännandet för försäljning (*referensmedlemsstat för förfarandet för ömsesidigt erkännande*), och
 - b) de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande, närmare bestämt de där sökanden söker erhålla ett nationellt godkännande för försäljning (*medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande*).
2. Ansökan ska innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande.
3. Under en period av ett år från beviljandet av ett nationellt godkännande för försäljning ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande avvisa ansökningar om ömsesidigt erkännande av det nationella godkännandet för försäljning.

Första stycket ska emellertid inte tillämpas om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande underrättas av den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat om att den medlemsstaten har ett intresse i det läkemedlet.

4. Sökanden av godkännande för försäljning ska underrätta alla behöriga myndigheter i alla medlemsstater när en ansökan lämnas in enligt punkt 1.

Om det är nödvändigt för att tillgodose behoven hos patienter i en medlemsstat, får den behöriga myndigheten i den medlemsstaten begära att dess medlemsstat blir en medlemsstat som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande och ska, inom 30 dagar från den dag då ansökan om godkännande för försäljning lämnades in, underrätta sökanden om godkännande för försäljning och den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande om denna begäran. Sökanden ska utan onödigt dröjsmål tillhandahålla den behöriga myndigheten i den medlemsstaten ansökan om ömsesidigt erkännande, efter vars mottagande den medlemsstaten ska betraktas som en medlemsstat som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande.

5. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande ska översända utredningsrapporten tillsammans med den godkända produktresumén, märkningen och bipacksedeln till de medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande och till sökanden inom 30 dagar från dagen för validering av ansökan om ömsesidigt erkännande. Om en medlemsstat som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande begär att utredningsrapporten ska uppdateras får förfarandet förlängas till 90 dagar.

6. Inom 60 dagar från mottagandet av utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln, och förutsatt att artikel 41 inte är tillämplig, ska de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande godkänna utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln och underrätta den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande om detta.
7. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande ska bekräfta att referensmedlemsstaten för förfarandet för ömsesidigt erkännande och de medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande är överens, avsluta förfarandet och underrätta sökanden om detta.
8. Inom sju dagar från mottagandet av informationen enligt punkt 7 ska sökanden till var och en av de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande tillhandahålla översättningar av hög kvalitet av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
9. Inom 30 dagar från konstaterandet enligt punkt 7 i denna artikel att de medlemsstater som berörs av förfarandet för ömsesidigt erkännande är överens, ska de behöriga myndigheterna i alla dessa medlemsstater anta ett beslut i enlighet med artiklarna 46, 47 och 48 och i överensstämmelse med den godkända utredningsrapporten, produktresumén, märkningen och bipacksedeln.

AVSNITT 5

SAMORDNING AV NATIONELLT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 40

Samordningsgrupp för det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande

1. En samordningsgrupp för det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande (*samordningsgruppen*) ska inrättas för följande ändamål:
 - a) Granska alla frågor som rör ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel i två eller fler medlemsstater i enlighet med de förfaranden som fastställs i avsnitten 3 och 4 och i det här avsnittet i detta kapitel och i artikel 98.
 - b) Granska frågor som rör farmakovigilans av läkemedel som omfattas av nationella godkännanden för försäljning i enlighet med artiklarna 112, 114, 116, 120 och 125.
 - c) Granska frågor som rör ändringar av nationella godkännanden för försäljning i enlighet med artikel 95.1.
 - d) Upprätta och offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka en harmoniserad produktresumé ska utarbetas, i enlighet med artikel 43.
 - e) Harmonisera produktresumén, i enlighet med artikel 43.

Samordningsgruppen ska för utförandet av sina uppgifter i fråga om farmakovigilans enligt första stycket b, såsom godkännande av riskhanteringssystem och övervakning av deras effektivitet, förlita sig på de vetenskapliga bedömningarna och rekommendationerna från den kommitté för farmakovigilans och riskbedömning som avses i artikel 156 i förordning (EU) 2026/...⁺ (*kommittén för farmakovigilans och riskbedömning*).

2. Samordningsgruppen ska bestå av en företrädare för varje medlemsstat som utses för en förnybar period på tre år. Medlemsstater får utse en suppleant för en förnybar period på tre år. Samordningsgruppens medlemmar får åtföljas av experter.

Samordningsgruppens medlemmar och experterna ska för utförandet av sina uppgifter förlita sig på de vetenskapliga och regulatoriska resurser som finns att tillgå inom medlemsstaternas behöriga myndigheter. Varje behörig myndighet i medlemsstaten ska kontrollera utvärderingarnas vetenskapliga kvalitet och underlätta arbetet för samordningsgruppens utsedda medlemmar och experterna.

Artikel 154 i förordning (EU) 2026/...⁺ är tillämplig på samordningsgruppen när det gäller öppenhet och medlemmarnas oberoende.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Läkemedelsmyndigheten ska tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat. Samordningsgruppen ska själv fastställa sin arbetsordning, som ska träda i kraft efter ett positivt yttrande från kommissionen. Arbetsordningen ska offentliggöras.
4. Läkemedelsmyndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt företrädare för kommissionen får delta i alla möten i samordningsgruppen.
5. Samordningsgruppens medlemmar ska säkerställa att gruppens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna, inklusive de rådgivande organ som berörs av nationella godkännanden för försäljning.
6. Om inte annat föreskrivs i detta direktiv ska alla medlemsstaternas företrädare i samordningsgruppen göra sitt bästa för att enhälligt nå en ståndpunkt vad gäller de åtgärder som ska vidtas. Om det inte kan uppnås en sådan enhällighet ska den ståndpunkt gälla som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen.
7. Av samordningsgruppens ledamöter ska det krävas att de, även sedan deras uppdrag har upphört, inte yppar någonting som omfattas av tystnadsplikt.

Artikel 41

Medlemsstaternas avvikande ståndpunkter i ett decentraliserat förfarande eller förfarande för ömsesidigt erkännande

1. Om det vid utgången av den period som fastställs i artiklarna 37.7 eller 39.6 råder oenighet mellan medlemsstater huruvida ett godkännande för försäljning kan beviljas, på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan, ska den berörda medlemsstaten lämna en detaljerad redogörelse för de punkter det råder oenighet om och skälen för sin ståndpunkt till referensmedlemsstaten för det decentraliserade förfarandet eller förfarandet för ömsesidigt erkännande (*referensmedlemsstaten*), till de medlemsstater som berörs av det decentraliserade förfarandet eller förfarandet för ömsesidigt erkännande (*de berörda medlemsstaterna*) och till sökanden. De punkter det råder oenighet om ska utan onödigt dröjsmål hänskjutas till samordningsgruppen.
2. Kommissionen ska anta riktlinjer om vad som utgör en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
3. I samordningsgruppen ska medlemsstaterna göra sitt bästa för att komma överens om de åtgärder som ska vidtas. De ska ge sökanden av godkännande för försäljning möjlighet att lämna synpunkter muntligen eller skriftligen. Om medlemsstaterna enhälligt når en överenskommelse inom 60 dagar från det att de meddelat de punkter det råder oenighet om ska referensmedlemsstaten dokumentera överenskommelsen, avsluta förfarandet och underrätta sökanden av godkännande för försäljning om detta. Det förfarande som fastställs i artiklarna 37.9 eller 39.9 ska tillämpas.

4. Om det inom den 60-dagarsperiod som fastställs i punkt 3 i denna artikel inte kan uppnås en enhällig överenskommelse, ska den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen, tillsammans med en utförlig beskrivning av de frågor där de andra medlemsstaterna inte har kunnat nå en överenskommelse och av alla de avvikande ståndpunkter som medlemsstaterna intagit, vidarebefordras till kommissionen. Samordningsgruppen får rekommendera att kommissionen hänskjuter frågan till kommittén för humanläkemedel. Kommissionen ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 45. Om kommissionen, på eget initiativ eller på grundval av en rekommendation från samordningsgruppen, anser att frågan ska hänskjutas till kommittén för humanläkemedel ska artikel 44 också tillämpas.
5. I det fall som avses i punkt 4 i denna artikel får de medlemsstater som har godkänt referensmedlemsstatens utredningsrapport, produktresumé, märkning och bipacksedel på sökandens begäran godkänna läkemedlet utan att invänta resultatet av det förfarande som fastställs i artikel 45. Det nationella godkännandet för försäljning ska i så fall beviljas utan att det påverkar resultatet av det förfarandet.

Artikel 42

Hänskjutningsförfarande vid avvikande beslut i medlemsstaterna

Om ansökningar om nationellt godkännande för försäljning har lämnats in i enlighet med artiklarna 7 och 10–15 för ett visst läkemedel, och medlemsstaterna har antagit avvikande beslut avseende det nationella godkännandet för försäljning, ändringar av detta, dess tillfälliga återkallande eller upphävande eller avseende produktresumén, får medlemsstatens behöriga myndighet eller kommissionen hänskjuta frågan till kommittén för humanläkemedel för tillämpning av det förfarande som fastställs i artiklarna 44 och 45.

Artikel 43

Harmonisering av produktresumén

1. För att främja harmonisering av nationella godkännanden för försäljning av läkemedel i unionen får medlemsstaternas behöriga myndigheter varje år för samordningsgruppen föreslå en förteckning över läkemedel för vilka en harmoniserad produktresumé ska utarbetas.
2. Samordningsgruppen får upprätta en förteckning över läkemedel för vilka en harmoniserad produktresumé ska utarbetas, med beaktande av förslag från de behöriga myndigheterna i alla medlemsstater, och ska besluta om harmonisering av produktresumén för dessa läkemedel och underrätta kommissionen.

3. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om de åtgärder som ska vidtas, ska ordföranden bekräfta överenskommelsen och översända den till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att ändra de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den tidsplan för genomförandet som fastställts i överenskommelsen. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in en lämplig ansökan om en ändring av godkännandet för försäljning till medlemsstaternas behöriga myndigheter, inklusive en uppdaterad produktresumé och en uppdaterad bipacksedel, inom den fastställda tidsplanen för genomförandet.
4. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen inte kan uppnå en enhällig överenskommelse, ska den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen, tillsammans med en utförlig beskrivning av de frågor där de andra medlemsstaterna inte har kunnat nå en överenskommelse och av alla de avvikande ståndpunkter som medlemsstaterna intagit, vidarebefordras till kommissionen. Kommissionen ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 45. Om kommissionen, på eget initiativ eller på grundval av en rekommendation från samordningsgruppen, anser att frågan ska hänskjutas till kommittén för humanläkemedel ska artikel 44 också tillämpas.

Artikel 44

Hänskjutande till kommittén för humanläkemedel

1. Om en fråga hänskjuts till kommittén för humanläkemedel ska kommittén för humanläkemedel behandla frågan och avge ett motiverat yttrande inom 60 dagar från den dag då frågan hänsköts till kommittén.

Vad gäller frågor som hänskjuts till kommittén för humanläkemedel i enlighet med artikel 42, 43.4 eller 98 får dock kommittén för humanläkemedel förlänga den period som avses i första stycket i denna punkt med högst 90 dagar.

Kommittén för humanläkemedel får på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist än den som föreskrivs i första stycket i denna punkt.

2. Kommittén för humanläkemedel ska utse en av sina ledamöter som rapportör vid behandlingen av en fråga. Kommittén för humanläkemedel får även utse enskilda experter för rådgivning i särskilda frågor. När kommittén för humanläkemedel utser experter ska den definiera deras uppgifter och ange när dessa uppgifter ska vara avslutade.
3. Innan kommittén för humanläkemedel avger sitt yttrande ska den ge sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar inom en tidsfrist som kommittén fastställer.

Yttrandet från kommittén för humanläkemedel ska åtföljas av en produktresumé, märkningen och bipacksedeln.

Kommittén för humanläkemedel får vid behov uppmana varje annan person att lämna information i frågan och får sammankalla en offentlig utfrågning i enlighet med artikel 153.1 i förordning (EU) 2026/...⁺.

Läkemedelsmyndigheten ska, i samråd med berörda parter, utarbeta förfaranderegler för organisation och genomförande av offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 153.1 i förordning (EU) 2026/...⁺.

Kommittén för humanläkemedel får förlänga tidsfristerna i punkt 1 för att ge sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning tid att utarbeta sina förklaringar.

4. Läkemedelsmyndigheten ska utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning om kommittén för humanläkemedel i sitt yttrande drar slutsatsen att
 - a) ansökan om godkännande för försäljning inte uppfyller kriterierna för ett nationellt godkännande för försäljning,
 - b) den produktresumé som föreslås av sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 65 ska ändras,

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- c) det nationella godkännandet för försäljning ska beviljas på vissa villkor som anses vara väsentliga för en säker och effektiv användning av läkemedlet, inklusive farmakovigilans,
- d) ett nationellt godkännande för försäljning ska tillfälligt återkallas, ändras eller upphävas,
- e) läkemedlet uppfyller villkoren i artikel 85 avseende läkemedel som tillgodoser ett icke tillgodosett medicinskt behov.

Om sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning avser att begära en förnyad prövning av yttrandet från kommittén för humanläkemedel ska sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning skriftligen meddela läkemedelsmyndigheten sin avsikt inom 12 dagar från mottagandet av yttrandet från kommittén för humanläkemedel och utförligt redovisa skälen till sin begäran för läkemedelsmyndigheten inom 60 dagar efter det att yttrandet mottagits.

Kommittén för humanläkemedel ska inom 60 dagar från mottagandet av skälen till begäran ompröva sitt yttrande i enlighet med artikel 13.2 tredje stycket i förordning (EU) 2026/...⁺. Skälen till de slutsatser som dras i det slutliga yttrandet efter den förnyade prövningen ska bifogas den utredningsrapport som avses i artikel 13.3 i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Inom 12 dagar från avgivandet av det slutliga yttrandet från kommittén för humanläkemedel ska läkemedelsmyndigheten vidarebefordra det till medlemsstaternas behöriga myndigheter, kommissionen och sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning, tillsammans med en rapport med en redovisning av bedömningen av läkemedlet och skälen till kommitténs slutsatser.

Om yttrandet tillstyrker att ett godkännande för försäljning beviljas eller bibehålls för utsläppande av det berörda läkemedlet på marknaden ska följande handlingar bifogas det slutliga yttrandet:

- a) En produktresumé enligt artikel 65.
- b) Närmare uppgifter om eventuella villkor som påverkar godkännandet för försäljning i den mening som avses i punkt 4 första stycket c.
- c) Närmare uppgifter om eventuella rekommenderade villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet.
- d) Märkningen och bipacksedeln.

Artikel 45

Kommissionens beslut

1. Inom 12 dagar från mottagandet av yttrandet från kommittén för humanläkemedel eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen, enligt artikel 41.4, ska kommissionen överlämna ett utkast till beslut om den berörda ansökan (*utkast till beslut*), på grundval av kraven i detta direktiv, till ständiga kommittén för humanläkemedel som avses i artikel 217.1.

I vederbörligen motiverade fall får kommissionen hänskjuta yttrandet från kommittén för humanläkemedel, eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen, tillbaka till läkemedelsmyndigheten eller samordningsgruppen, beroende på vad som är tillämpligt, för vidare behandling.

Om ett utkast till beslut tillstyrker beviljandet av ett godkännande för försäljning ska det åtföljas av eller hänvisa till de handlingar som avses i artikel 41.5 eller 44.5 andra stycket.

Om ett utkast till beslut avviker från yttrandet från kommittén för humanläkemedel eller från den ståndpunkt som intas av majoriteten av de medlemsstater som är företrädda i samordningsgruppen ska kommissionen lämna en detaljerad redogörelse för skälen till avvikelsen.

Kommissionen ska översända utkastet till beslut till medlemsstaternas behöriga myndigheter och till sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

2. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta ett slutligt beslut senast 12 dagar efter mottagandet av yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2 och 217.3.

3. Om en medlemsstat tar upp viktiga nya frågor av vetenskaplig eller teknisk art som inte har behandlats i yttrandet från kommittén för humanläkemedel eller i den ståndpunkt som intas av majoriteten av de medlemsstater som är företrädade i samordningsgruppen får kommissionen hänskjuta ansökan om godkännande för försäljning tillbaka till läkemedelsmyndigheten eller till samordningsgruppen, beroende på vad som är tillämpligt, för vidare behandling. I så fall ska de förfaranden som fastställs i punkterna 1 och 2 inledas på nytt vid mottagandet av läkemedelsmyndighetens eller samordningsgruppens svar.
4. Det beslut som avses i punkt 2 ska riktas till alla medlemsstater och för kännedom vidarebefordras till sökanden av godkännande för försäljning eller till innehavaren av godkännandet för försäljning. De berörda medlemsstaterna och referensmedlemsstaten ska inom 30 dagar från delgivningen anta ett beslut om att antingen bevilja, tillfälligt återkalla, avslå eller upphäva godkännandet för försäljning eller göra de ändringar av villkoren som krävs för att följa det beslut som avses i punkt 2. I beslutet om att bevilja, tillfälligt återkalla, avslå, upphäva eller ändra godkännandet för försäljning ska medlemsstaterna hänvisa till det beslut som antagits enligt punkt 2. De ska underrätta läkemedelsmyndigheten eller samordningsgruppen, beroende på vad som är tillämpligt, om detta.

5. Om det förfarande som fastställs i artikel 44 och i denna artikel inleds enligt artikel 98 och förfarandet omfattar läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning enligt artikel 98.2 andra stycket, ska kommissionen vid behov anta beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännanden för försäljning eller avslag av förnyelsen av de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den här artikeln.

AVSNITT 6

RESULTAT AV GRANSKNINGEN AV EN ANSÖKAN OM NATIONELLT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 46

Beviljande av nationellt godkännande för försäljning

1. När en medlemsstats behöriga myndighet beviljar ett nationellt godkännande för försäljning ska den underrätta sökanden av godkännande för försäljning om produktresumén, bipacksedeln, märkningen och om eventuella villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 47 och 48, tillsammans med eventuella tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda.
2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information som lämnas i produktresumén överensstämmer med den som godkänts när det nationella godkännandet för försäljning beviljades eller senare.

3. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska utarbeta en utredningsrapport och lämna synpunkter på dokumentationen vad gäller resultaten av de farmaceutiska och prekliniska testerna, de kliniska studierna, riskhanteringssystemet, miljöriskbedömningen och systemet för farmakovigilans för det berörda läkemedlet.
4. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska utan onödigt dröjsmål offentliggöra utredningsrapporten och skälen för sin uppfattning efter det att all information som utgör konfidentiella kommersiella uppgifter har strukits. Skälen ska anges separat för varje terapeutisk indikation som ansökan avser.
5. Den offentliga utredningsrapport som avses i punkterna 3 och 4 ska innehålla en sammanfattning som ska vara skriven på ett sätt som är begripligt för allmänheten. Sammanfattningen ska särskilt innehålla ett avsnitt om villkoren för användningen av läkemedlet.
6. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska utan onödigt dröjsmål offentliggöra det nationella godkännandet för försäljning tillsammans med produktresumén, bipacksedeln, den strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling och de särskilda informationskrav som avses i artikel 18.1 a och b, samt eventuella villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 47 och 48 och eventuella skyldigheter som införts senare i enlighet med artikel 89, tillsammans med eventuella tidsfrister för när dessa villkor och skyldigheter ska vara uppfyllda och fullgjorda för varje läkemedel som de har godkänt.

Artikel 47

Nationellt godkännande för försäljning på vissa villkor

1. Ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel får beviljas under förutsättning att ett eller flera av följande villkor är uppfyllda:
 - a) Vissa åtgärder vidtas för att säkerställa säker användning av ett läkemedel som ska ingå i riskhanteringssystemet.
 - b) Säkerhetsstudier efter godkännandet utförs.
 - c) Strängare skyldigheter med avseende på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i kapitel IX fullgörs.
 - d) Andra eventuella villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet iakttas.
 - e) Det finns ett lämpligt system för farmakovigilans.
 - f) Effektstudier efter godkännande utförs, om farhågor avseende vissa aspekter av läkemedlets effekt uppstått och dessa bara kan utredas efter det att läkemedlet har börjat saluföras.
 - g) En skyldighet införs, i förekommande fall och om detta är relevant för nytta/risikförhållandet, att styrka den kliniska nyttan efter godkännande, när det gäller läkemedel för vilka det råder betydande osäkerhet om surrogatmättet i förhållande till det förväntade hälsoresultatet.

- h) Studier kopplade till miljöriskbedömningen efter godkännande utförs och övervakningsuppgifter eller information om användning samlas in, eller lämpliga riskreducerande åtgärder genomförs, i de fall där konstaterade eller potentiella farhågor rörande riskerna för miljön eller folkhälsan, inklusive antimikrobiell resistens, behöver undersökas ytterligare eller minskas efter det att läkemedlet har börjat saluföras.
- i) Studier efter godkännande utförs i syfte att göra användning av läkemedlet säkrare och effektivare.
- j) Läkemedelsspecifika valideringsstudier genomförs, i förekommande fall, för att ersätta djurbaserade kontrollmetoder med andra djurfria kontrollmetoder.

En skyldighet att utföra de effektstudier efter godkännande som avses i första stycket ska baseras på de delegerade akter som antagits enligt artikel 90.

2. I det nationella godkännandet för försäljning ska det vid behov fastställas tidsfrister för när de villkor som avses i punkt 1 första stycket ska vara uppfyllda.

Artikel 48

Nationellt godkännande för försäljning under särskilda omständigheter

1. I undantagsfall där en sökande, i samband med en ansökan enligt artikel 7 om ett godkännande för försäljning av ett läkemedel eller en ansökan om ändring av ett befintligt godkännande för försäljning enligt artikel 94 beträffande en ny terapeutisk indikation, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om läkemedlets effekt och säkerhet vid normal användning, får medlemsstatens behöriga myndighet genom undantag från artikel 7 bevilja ett nationellt godkännande för försäljning enligt artikel 46 på särskilda villkor, om följande krav är uppfyllda:
 - a) Sökanden har i enlighet med bilaga II visat att det finns objektiva och verifierbara skäl till att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om läkemedlets effekt och säkerhet vid normal användning.
 - b) Med undantag för de uppgifter som avses i led a är ansökan fullständig och uppfyller alla krav i detta direktiv.
 - c) Särskilda villkor ingår i beslutet av medlemsstaternas behöriga myndigheter, särskilt för att säkerställa att läkemedlet är säkert och att innehavaren av godkännandet för försäljning underrättar medlemsstaternas behöriga myndigheter om alla tillbud i samband med dess användning och vidtar lämpliga åtgärder vid behov.

2. Bibehållandet av den godkända nya terapeutiska indikationen och av giltigheten för det nationella godkännandet för försäljning under särskilda omständigheter ska vara föremål för en omprövning, i enlighet med punkt 3, av de villkor som anges i punkt 1.
3. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska ompröva de villkor som anges i punkt 1 inom två år från den dag då den nya terapeutiska indikationen godkändes eller det nationella godkännandet för försäljning beviljades, eller inom en kortare tidsfrist som anges av medlemsstaternas behöriga myndigheter, och därefter med en riskbaserad frekvens som ska fastställas av medlemsstaternas behöriga myndigheter och anges i det nationella godkännandet för försäljning.

Omprövningen av villkoren ska göras på grundval av en ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning om att bibehålla den godkända nya terapeutiska indikationen eller att bibehålla giltigheten av det nationella godkännandet för försäljning under särskilda omständigheter.

Artikel 49

Giltighetstid för och förnyelse av nationella godkännanden för försäljning

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 4 ska det nationella godkännandet för försäljning av ett läkemedel vara giltigt utan tidsbegränsning.

Genom undantag från första stycket ska ett nationellt godkännande för försäljning som beviljats i enlighet med artikel 48.1 vara giltigt i fem år.

Genom undantag från första stycket får medlemsstatens behöriga myndighet vid tidpunkten för beviljandet av det nationella godkännandet för försäljning besluta att begränsa giltighetstiden för det nationella godkännandet för försäljning till fem år, på grundval av objektiva och vederbörligen motiverade skäl som rör läkemedlets säkerhet.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning får lämna in en ansökan om förnyelse av ett nationellt godkännande som avses i punkt 1 andra eller tredje stycket. En sådan ansökan ska lämnas in minst nio månader innan det nationella godkännandet för försäljning upphör att gälla.
3. När ansökan om förnyelse har lämnats in inom den tidsfrist som anges i punkt 2 ska det nationella godkännandet för försäljning fortsätta att vara giltigt tills medlemsstatens behöriga myndighet antar ett beslut om förnyelse.
4. Medlemsstatens behöriga myndighet får förnya det nationella godkännandet för försäljning på grundval av en ny bedömning av nytta/riskförhållandet. Ett förnyat nationellt godkännande för försäljning ska vara giltigt utan tidsbegränsning.

Artikel 50

Avslag på en ansökan om ett nationellt godkännande för försäljning

1. Medlemsstatens behöriga myndighet ska avslå en ansökan om nationellt godkännande för försäljning om den efter kontroll av de uppgifter och handlingar som avses i artikel 7, och med förbehåll för de särskilda krav som fastställs i artiklarna 10–15, anser att
 - a) de uppgifter eller handlingar som lämnats in till stöd för ansökan inte uppfyller kraven i artiklarna 7.1–7.6 eller artiklarna 10–15.
 - b) nytta/riskförhållandet inte är gynnsamt,
 - c) sökanden inte på ett lämpligt och tillfredsställande sätt har kunnat påvisa läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt,
 - d) läkemedlets kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna,
 - e) miljöriskbedömningen är ofullständig eller otillräckligt underbyggd eller de risker som identifierats i miljöriskbedömningen inte i tillräcklig utsträckning har åtgärdats av sökanden, inbegripet genom riskreducerande åtgärder, såvida inte sökanden vederbörligen motiverat och underbyggt skälen till den ofullständiga eller otillräckligt underbyggda miljöriskbedömningen och den behöriga myndigheten i medlemsstaten anser att godkännandet för försäljning kan beviljas förutsatt att miljöriskbedömningsstudier efter godkännande utförs eller att riskreducerande åtgärder genomförs enligt artikel 47.1 h.

- f) den märkning och bipacksedel som sökanden föreslagit inte uppfyller kraven i kapitel VI eller inte överensstämmer med uppgifterna i produktresumén.
- 2. Sökanden av godkännande för försäljning eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska ansvara för att de uppgifter och handlingar som lämnats in är korrekta.

AVSNITT 7

SÄRSKILDA KRAV FÖR LÄKEMEDEL FÖR PEDIATRISK ANVÄNDNING

Artikel 51

Överensstämmelse med det godkända pediatrika prövningsprogrammet

- 1. Den behöriga myndigheten i den medlemsstat där en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om en ändring av ett godkännande för försäljning lämnas in enligt detta kapitel eller kapitel VIII ska kontrollera om ansökan uppfyller kraven i artikel 7.5.
- 2. Om en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om en ändring av ett godkännande för försäljning lämnas in i enlighet med förfarandet i avsnitt 3 eller 4 i detta kapitel ska referensmedlemsstaten utföra kontrollen av överensstämmelse och, i förekommande fall, även begära ett yttrande från läkemedelsmyndigheten i enlighet med punkt 3 b.

3. Kommittén för humanläkemedel får i följande fall ombes avge ett yttrande om huruvida de studier som sökanden utfört överensstämmer med det godkända pediatrika prövningsprogrammet enligt artikel 79 i förordning (EU) 2026/...⁺:
 - a) Sökanden får begära ett yttrande innan denne lämnar in en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om ändring av ett godkännande för försäljning.
 - b) Medlemsstatens behöriga myndighet får begära ett yttrande när den validerar en ansökan om godkännande för försäljning eller en ansökan om ändring av ett godkännande för försäljning som inte redan innehåller ett sådant yttrande.
4. När det gäller en begäran enligt punkt 3 a får sökanden inte lämna in sin ansökan förrän kommittén för humanläkemedel har avgett sitt yttrande, och en kopia av detta ska bifogas ansökan.
5. Medlemsstaterna ska beakta alla yttranden som avgetts i enlighet med punkt 3.
6. Om medlemsstatens behöriga myndighet vid den vetenskapliga bedömningen av en giltig ansökan om godkännande för försäljning eller om en ändring av ett godkännande för försäljning konstaterar att studierna inte är i överensstämmelse med det godkända pediatrika prövningsprogrammet, ska läkemedlet inte kunna komma i fråga för de belöningar och incitament som föreskrivs i artikel 88.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 52

Uppgifter som härrör från ett pediatrikt prövningsprogram

1. Om ett godkännande för försäljning eller en ändring av ett godkännande för försäljning beviljas i enlighet med detta kapitel eller kapitel VIII ska
 - a) resultaten av alla studier som utförts i överensstämmelse med ett godkänt pediatrikt prövningsprogram enligt artikel 7.5 a ingå i produktresumén och, i förekommande fall, på bipacksedeln för det berörda läkemedlet, eller
 - b) alla undantag enligt artikel 7.5 b anges i produktresumén och, i förekommande fall, på bipacksedeln för det berörda läkemedlet.
2. Om ansökan överensstämmer med alla åtgärder i det godkända och slutförda pediatrika prövningsprogrammet och om produktresumén återspeglar resultaten av de studier som utförts i överensstämmelse med det godkända pediatrika prövningsprogrammet, ska medlemsstatens behöriga myndighet i godkännandet för försäljning införa ett uttalande om att ansökan överensstämmer med det godkända och slutförda pediatrika prövningsprogrammet. Medlemsstatens behöriga myndighet ska offentliggöra slutsatserna av bedömningen av överensstämmelse med det godkända och slutförda pediatrika prövningsprogrammet.

3. En ansökan om nya terapeutiska indikationer, inklusive pediatrika indikationer, nya läkemedelsformer, nya styrkor och nya administreringsvägar för läkemedel som godkänts i enlighet detta kapitel eller kapitel VIII och som skyddas antingen av ett tilläggsskydd enligt förordning (EG) nr 469/2009 eller av ett patent som berättigar till ett tilläggsskydd, får hänskjutas till kommittén för humanläkemedel enligt förfarandet i artiklarna 44 och 45.
4. Det förfarande som avses i punkt 3 ska begränsas till bedömningen av det särskilda avsnittet i produktresumén som ska ändras.

Kapitel IV

Receptstatus

Artikel 53

Läkemedlens receptstatus

1. När ett godkännande för försäljning beviljas ska de behöriga myndigheterna, genom att tillämpa kriterierna i artikel 54, ange läkemedlets receptstatus som
 - a) ett receptbelagt läkemedel, eller
 - b) ett receptfritt läkemedel.

2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter får införa underavdelningar för läkemedel som är föremål för följande receptstatus:
 - a) Receptbelagt läkemedel som får, respektive inte får, itereras.
 - b) Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept.
 - c) Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept och endast inom särskilda specialområden.

Artikel 54

Receptbelagda läkemedel

1. Ett läkemedel ska vara receptbelagt enligt artikel 53.1 a om det
 - a) kan utgöra en direkt eller indirekt fara, även då det används på ett korrekt sätt, om det används utan medicinsk tillsyn,
 - b) ofta och i betydande omfattning används på ett felaktigt sätt och därigenom kan utgöra en direkt eller indirekt fara för människors hälsa,
 - c) innehåller substanser, eller beredningar av substanser, vilkas verkan eller biverkningar behöver undersökas ytterligare,
 - d) normalt förskrivs av läkare för att administreras parenteralt,

- e) är ett antimikrobiellt läkemedel, eller
 - f) innehåller en aktiv substans som är långlivad, bioackumulerande och toxisk, mycket långlivad och mycket bioackumulerande, långlivad, mobil och toxisk eller mycket långlivad och mycket mobil och för vilken läkemedlet ska vara receptbelagt som en åtgärd för riskminimering med avseende på miljön, såvida inte andra användningsförhållanden motiverar något annat.
2. Medlemsstaterna får fastställa ett eller flera av följande villkor för förskrivning av läkemedel som avses i punkt 1 e eller förskrivning av läkemedel som innehåller aktiva substanser som avses i punkt 1 f för att
- a) begränsa de förskrivna mängderna till den mängd som krävs för den berörda behandlingen eller terapin,
 - b) begränsa giltigheten av recept, eller
 - c) kräva att vissa antimikrobiella medel endast lämnas ut mot särskilt recept eller med begränsningar lämnas ut mot recept.
3. Om medlemsstaten inför en underavdelning för läkemedel som ska lämnas ut mot särskilt recept ska den beakta huruvida
- a) läkemedlet innehåller en substans som klassificerats som narkotisk eller psykotrop enligt definitionerna i internationella konventioner, i en mängd som inte är undantagen,

- b) läkemedlet kan, vid ej avsedd användning, medföra en betydande risk för läkemedelsmissbruk, beroende eller felaktig användning för olagliga ändamål,
 - c) läkemedlet innehåller en substans som av försiktighetsskäl kan räknas till den grupp som avses i led b eftersom den är ny eller på grund av dess egenskaper.
4. Om medlemsstaten inför en underavdelning för läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept i ska den beakta huruvida:
- a) läkemedlet är uteslutande avsett för sådan behandling som endast kan ges på sjukhus på grund av läkemedlets farmaceutiska egenskaper, eftersom det är nytt eller av hänsyn till folkhälsan.
 - b) läkemedlet används vid behandling av sjukdomstillstånd som endast kan diagnostiseras på sjukhus eller institutioner med tillräckliga diagnosmöjligheter, oavsett var läkemedlet administreras och var uppföljningen sker,
 - c) Läkemedlet är avsett för öppenvårdspatienter men kan ge så allvarliga biverkningar att en specialist måste förskriva det på lämpligt sätt och särskild tillsyn krävs under hela behandlingen.

5. En medlemsstats behöriga myndighet får avstå från att tillämpa punkterna 1, 3 och 4 med beaktande av
 - a) maximal engångsdos, maximal dygnsdos, styrka, läkemedelsform, vissa förpackningstyper, eller
 - b) andra förhållanden vid användningen som myndigheten angivit, med undantag för de läkemedel som avses i punkt 1 e.
6. En medlemsstats behöriga myndighet får avstå från att tillämpa punkterna 1, 3 och 4 på de läkemedel som avses i punkt 1 e för utvärtes bruk.
7. Om en medlemsstat inte inför underavdelningar för läkemedel ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten ändå beakta de kriterier som anges i punkterna 3 och 4 i denna artikel då den fastställer om ett visst läkemedel är ett receptbelagt läkemedel.

Artikel 55

Receptfria läkemedel

Ett läkemedel ska vara receptfritt om det inte uppfyller kriterierna i artikel 54.1, 54.3 och 54.4 eller om artikel 54.5 eller 54.6 är tillämplig.

Artikel 56
Ändring av receptstatus

Om nya fakta kommer till deras kännedom ska de behöriga myndigheterna granska och i förekommande fall ändra ett läkemedels receptstatus genom att tillämpa de kriterier som anges i artikel 54.

I händelse av en potentiell, förväntad eller faktisk brist på ett läkemedel som äventyrar patienternas behov eller folkhälsan får de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna tillfälligt ändra ett läkemedels receptstatus från ”receptfritt” till ”receptbelagt” eller från ”receptbelagt” till ”receptbelagt med begränsningar”. Ändringen ska dras tillbaka så snart bristen eller risken för brist upphör.

Artikel 57
Uppgiftsskydd för evidens vid ändring av receptstatus

Om en ändring av ett läkemedels receptstatus har godkänts på grundval av viktiga prekliniska tester eller kliniska studier får den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, under ett år efter det att den ursprungliga ändringen godkändes inte ta hänsyn till resultaten av dessa tester och studier vid granskningen av en ansökan från en annan sökande av godkännande för försäljning eller innehavare av ett godkännande för försäljning om en ändrad receptstatus för samma substans.

Kapitel V

Skyldigheter och ansvar för innehavaren av godkännandet för försäljning

Artikel 58

Allmänna skyldigheter

1. När ett godkännande för försäljning har beviljats ska innehavaren av godkännandet för försäljning ansvara för att det läkemedel som omfattas av godkännandet för försäljning tillhandahålls på marknaden. Att det utses en företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning ska inte befria innehavaren av godkännandet för försäljning från sitt rättsliga ansvar.
2. Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som släppts ut på marknaden i en medlemsstat ska underrätta den medlemsstatens behöriga myndighet om datumet för läkemedlets utsläppande på marknaden i den medlemsstaten, med beaktande av de olika godkända utformningarna.
3. Om ett godkännande för försäljning dras tillbaka ska alla relevanta bestämmelser i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺ under en lämplig period fortsätta att tillämpas på det läkemedel som före dagen för tillbakadragandet släpptes ut på marknaden enligt det godkännandet för försäljning. Denna period ska godkännas av den behöriga myndigheten innan godkännandet för försäljning dras tillbaka.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett läkemedel som släppts ut på marknaden i en medlemsstat ska, inom gränserna för sitt ansvarsområde, säkerställa lämpliga och fortlöpande leveranser av det läkemedlet till partihandlare, apotek eller andra personer som har tillstånd att lämna ut läkemedel så att patienterna i den medlemsstaten får sina behov tillgodosedda.

Åtgärderna för att genomföra första stycket ska vara motiverade på grundval av skyddet av folkhälsan och stå i proportion till syftet med detta skydd, i enlighet med EUF-fördraget, särskilt med avseende på fri rörlighet för varor och konkurrens.

5. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i alla tillverknings- och distributionsled säkerställa och kontrollera att utgångsmaterialen och innehållsämnen i läkemedlen och själva läkemedlen uppfyller kraven i detta direktiv och, i förekommande fall, förordning (EU) 2026/...⁺ och annan unionsrätt.
6. För integrerade kombinationer av ett läkemedel med en medicinteknisk produkt och för kombinationer av ett läkemedel med en annan produkt än en medicinteknisk produkt ska innehavaren av godkännandet för försäljning ansvara för hela produkten när det gäller läkemedlets överensstämmelse med kraven i detta direktiv och i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vara etablerad i unionen.
8. Om innehavaren av godkännandet för försäljning anser, eller har skäl att tro, att det läkemedel som denne har tillhandahållit på marknaden inte överensstämmer med godkännandet för försäljning eller med detta direktiv eller förordning (EU) 2026/...⁺, ska innehavaren omedelbart
 - a) vidta de korrigerande åtgärder som krävs för att få läkemedlet att överensstämma med kraven eller dra tillbaka eller återkalla läkemedlet, beroende på vad som är lämpligt,
 - b) underrätta medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, och de berörda distributörerna om detta.
9. På begäran ska innehavaren av godkännandet för försäljning förse medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, med gratisprover i tillräckliga mängder för att möjliggöra kontroll av de läkemedel som innehavaren har släppt ut på marknaden.
10. På begäran ska innehavaren av godkännandet för försäljning förse medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, med alla uppgifter om läkemedlets försäljningsvolym och eventuella uppgifter som innehavaren har tillgång till beträffande läkemedlets förskrivningsvolym.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 59

Särskilda krav för tillhandahållande och leverans

av ett läkemedel i en medlemsstat

1. I syfte att underlätta tillgången till ett läkemedel som omfattas av ett giltigt godkännande för försäljning på en medlemsstats territorium och som är föremål för lagstadgat skydd enligt artikel 83 eller, i tillämpliga fall, ensamrätt på marknaden i enlighet med artikel 73 i förordning (EU) 2026/...⁺, får en medlemsstat begära att innehavaren av godkännandet för försäljning släpper ut läkemedlet på marknaden i den medlemsstaten och levererar det så att patienternas behov i den berörda medlemsstaten tillgodoses i enlighet med vad som anges av den medlemsstaten.
2. Vid tillämpning av punkt 1 får en medlemsstat kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning gör ett eller flera av följande:
 - a) Lämnar in en giltig ansökan om prissättning och ersättning i enlighet med nationell rätt.
 - b) Uppfyller särskilda krav för innehavare av godkännande för försäljning i upphandlingsförfaranden, i enlighet med nationell rätt och unionsrätten.
 - c) Upprättar en införandeplan i enlighet med punkt 3.

De praktiska åtgärderna för att genomföra de krav som avses i denna punkt ska stå i proportion till det eftersträlvade målet och vara förenliga med unionsrätten.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Vid tillämpning av punkt 2 c ska införandeplanen innehålla information om leverans av läkemedlet från innehavaren av godkännandet för försäljning under en viss period i den berörda medlemsstaten. Införandeplanen ska utarbetas av innehavaren av godkännandet för försäljning och godkännas av den berörda medlemsstaten. Medlemsstaten får i motiverade fall kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning uppdaterar införandeplanen.
4. En begäran enligt punkt 1 ska, tillsammans med de praktiska åtgärder som avses i punkt 2, meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning inom ett år från beviljandet av godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet. Meddelandet enligt denna punkt ska innehålla en uttrycklig hänvisning till denna artikel.

För genomförandet av denna artikel ska medlemsstaten och innehavaren av godkännandet för försäljning samarbeta i god tro och göra sitt yttersta för att, inom gränserna för sitt ansvarsområde, säkerställa tillgången till och leveransen av det berörda läkemedlet.

5. Om innehavaren av godkännandet för försäljning inte inom tre år från den dag då en medlemsstat lämnade in sin begäran i enlighet med punkt 2 i denna artikel, inom gränserna för sina ansvarsområden, har gjort läkemedlet tillgängligt och inte har levererat det kontinuerligt inom den perioden så att patienternas behov i den begärande medlemsstaten tillgodoses, ska det lagstadgade marknadsskydd för det läkemedlet som föreskrivs i artikel 83.2 i detta direktiv och, i tillämpliga fall, den förlängning av ensamrätten på marknaden som föreskrivs i artikel 74.1 i förordning (EU) 2026/...⁺ inte tillämpas i den medlemsstaten. I sådana fall ska artikel 169.5 i detta direktiv tillämpas.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Medlemsstaten ska utan onödigt dröjsmål offentliggöra den information som avses i punkt 5. För läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EU) 2026/...⁺ ska medlemsstaten också underrätta läkemedelsmyndigheten.
7. Genom undantag från artikel 83.1 får en ansökan om godkännande för försäljning valideras och bedömas av medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten sex år efter inledningen av perioden av lagstadgat uppgiftsskydd för referensläkemedlet, om läkemedlet är ett generiskt läkemedel eller en biosimilar och om en medlemsstat har offentliggjort information om det referensläkemedlet i enlighet med punkt 6.

Godkännanden för försäljning som validerats och bedömts i enlighet med första stycket får inte beviljas innan perioden av lagstadgat uppgiftsskydd har löpt ut.

8. Denna artikel ska inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning eller nationella förfaranderegler, inbegripet när det gäller prissättning och ersättning, offentlig upphandling eller andra förfaranden, som syftar till att tillhandahålla och leverera det berörda läkemedlet inom medlemsstaternas territorium när som helst efter beviljandet av godkännandet för försäljning.

Denna artikel ska inte heller påverka rätten för innehavare av godkännande för försäljning att tillhandahålla och leverera det berörda läkemedlet i en medlemsstat genom att följa relevanta förfaranden enligt nationell rätt, oavsett om en begäran i enlighet med punkt 1 har framställts av den medlemsstaten.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

9. Medlemsstaternas företrädare får begära att kommissionen diskuterar frågor som rör den praktiska tillämpningen av denna artikel i den kommitté som inrättats genom rådets beslut 75/320/EEG⁵⁰ (*farmaceutiska kommittén*). Kommissionen får vid behov bjuda in sådana organ med ansvar för utvärdering av medicinsk teknik som avses i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2021/2282⁵¹ eller nationella organ med ansvar för prissättning och ersättning att delta i farmaceutiska kommitténs överläggningar.
- Farmaceutiska kommittén får utbyta åsikter om planerade nationella åtgärder om skyldigheterna enligt denna artikel inte uppfylls.
10. Innehavare av godkännande för försäljning ska fullgöra de skyldigheter som anges i denna artikel, utom under särskilda och oförutsebara omständigheter som exempelvis rör leveransstörningar, eller under vederbörligen motiverade omständigheter som helt ligger utanför innehavarens kontroll och vars konsekvenser inte skulle ha kunnat undvikas även om alla optimala och rimliga åtgärder hade vidtagits. I sådana fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna en förklaring av situationen och omständigheterna och motivera skälen till att skyldigheterna inte fullgörs.

⁵⁰ Rådets beslut av den 20 maj 1975 om inrättandet av en farmaceutisk kommitté (EGT L 147, 9.6.1975, s. 23, ELI: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/1975/320/oj>).

⁵¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2021/2282 av den 15 december 2021 om utvärdering av medicinsk teknik och om ändring av direktiv 2011/24/EU (EUT L 458, 22.12.2021, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj>).

Artikel 60

Skyldighet att rapportera offentligt ekonomiskt stöd

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska offentliggöra allt direkt ekonomiskt stöd som mottagits från en offentlig myndighet, ett offentligt finansierat organ, en filantropisk organisation eller en icke-vinstdrivande organisation eller fond för varje verksamhet som rör forskning och utveckling av ett läkemedel som omfattas av ett nationellt eller centraliserat godkännande för försäljning, oavsett vilken juridisk person som mottog stödet.
2. Inom 30 dagar från beviljandet av godkännandet ska innehavaren av godkännande för försäljning
 - a) utarbeta en elektronisk rapport som innehåller
 - i) datumet för och storleken på det ekonomiska stöd som mottagits,
 - ii) den enhet som gett det ekonomiska stöd som avses i led i,
 - iii) den juridiska person som mottog det stöd som avses i led i,
 - b) säkerställa att den elektroniska rapporten är korrekt och att den har granskats av en oberoende extern revisor,
 - c) offentliggöra den elektroniska rapporten via en särskild webbsida,
 - d) tillhandahålla medlemsstatens behöriga myndighet eller, i förekommande fall, läkemedelsmyndigheten den elektroniska länken till denna webbsida.

3. När det gäller läkemedel som godkänts enligt detta direktiv ska medlemsstatens behöriga myndighet i god tid tillhandahålla läkemedelsmyndigheten den elektroniska länken.
4. Innehavare av godkännande för försäljning ska hålla den elektroniska länken uppdaterad och vid behov uppdatera rapporten årligen.
5. Medlemsstaterna ska vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att punkterna 1, 2 och 4 följs av de innehavare av godkännanden för försäljning som är etablerade inom deras territorium
6. Kommissionen ska anta genomförandeakter för att fastställa principerna och formatet för den information som ska rapporteras enligt punkt 2 senast den ... [18 månader från den dag då detta direktiv träder i kraft]. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

Artikel 61

Spårbarhet för substanser som används vid läkemedelstillverkningen

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vid behov säkerställa att en aktiv substans, ett utgångsmaterial, ett hjälpämne eller varje annan substans som är avsedd att, eller förväntas, förekomma i ett läkemedel kan spåras i alla tillverknings- och distributionsled.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska kunna identifiera varje fysisk eller juridisk person som har levererat en aktiv substans, ett utgångsmaterial, ett hjälpämne eller varje annan substans som är avsedd att, eller förväntas, förekomma i ett läkemedel.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning och dennes leverantörer av en aktiv substans, ett utgångsmaterial, ett hjälpämne eller varje annan substans som används vid tillverkningen av ett läkemedel ska ha system och förfaranden som gör det möjligt att på begäran göra den information som avses i punkt 2 tillgänglig för de behöriga myndigheterna i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt.
4. Innehavaren av godkännandet för försäljning och dennes leverantörer ska ha system och förfaranden för att identifiera de andra fysiska eller juridiska personer till vilka en aktiv substans, ett utgångsmaterial, ett hjälpämne eller någon annan substans som används vid tillverkningen av ett läkemedel som avses i punkt 2 har levererats. Denna information ska på begäran göras tillgänglig för de behöriga myndigheterna i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt.

Artikel 62

Utsläppande på marknaden av läkemedel med pediatrika indikationer

Om ett läkemedel godkänns för en pediatrik indikation efter slutförandet av ett godkänt pediatrikt prövningsprogram och detta läkemedel redan har saluförts med andra terapeutiska indikationer, ska innehavaren av godkännandet för försäljning inom två år från det att läkemedlet godkänns för den pediatrika indikationen, släppa ut produkten på marknaden med beaktande av den pediatrika indikationen i alla medlemsstater där läkemedlet redan har släppts ut på marknaden.

Ett register som samordnas av läkemedelsmyndigheten och som offentliggörs ska innehålla de tidsfrister som gäller enligt denna artikel.

Artikel 63

Upphörande med utsläppande på marknaden av läkemedel för pediatrik användning

Om ett läkemedel är godkänt för en pediatrik indikation och innehavaren av godkännandet för försäljning har dragit nytta av belöningar eller incitament enligt artikel 88 i detta direktiv eller artikel 95 i förordning (EU) 2026/...⁺ och skyddsperioderna har löpt ut, och om innehavaren av godkännandet för försäljning avser att upphöra att släppa ut läkemedlet på marknaden, ska innehavaren av godkännandet för försäljning överföra godkännandet för försäljning till en tredje part eller tillåta att en tredje part, som har förklarat sin avsikt att fortsätta att släppa ut det berörda läkemedlet på marknaden, använder de farmaceutiska, prekliniska och kliniska handlingar som tillhandahållits om läkemedlet på grundval av artikel 15 i detta direktiv.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska underrätta medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, om sin avsikt att upphöra med utsläppandet av läkemedlet på marknaden minst tolv månader före upphörandet. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska offentliggöra detta.

Artikel 64

Ansvar för innehavaren av godkännandet för försäljning

Beviljandet av ett godkännande för försäljning ska inte påverka det civilrättsliga och straffrättsliga ansvaret som innehavaren av godkännandet för försäljning har.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel VI

Produktinformation

Artikel 65

Produktresumé

1. Produktresumén ska innehålla de uppgifter som anges i bilaga V.
2. När det gäller godkännanden för försäljning enligt artiklarna 10–13 och senare ändringar av sådana godkännanden för försäljning, och om en eller flera terapeutiska indikationer, doseringar, läkemedelsformer, administreringsmetoder, administreringsvägar eller något annat sätt som läkemedlet kan användas på och som ingår i produktresumén för referensläkemedlet fortfarande omfattas av ett patent eller tilläggsskydd för läkemedel vid den tidpunkt då det generiska läkemedlet, biosimilaren, hybridläkemedlet eller biohybridläkemedlet saluförs, får sökanden av ett godkännande för försäljning eller en ändring av godkännandet för försäljning av ett generiskt läkemedel, en biosimilar eller ett hybridläkemedel eller en biohybrid begära att sådan information inte ska ingå i godkännandet för försäljning. I sådana fall ska dock all relevant säkerhetsinformation om säker användning av läkemedlet ingå i produktresumén.

Artikel 66

Allmänna principer för bipacksedlar

1. Det ska vara obligatoriskt med en bipacksedel för läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla bipacksedeln i pappersformat i förpackningen och i elektroniskt format i enlighet med de specifikationer, standarder och format som anges i de genomförandeakter som antas enligt punkt 6.
2. Bipacksedelns text ska vara tydligt och lättförståeligt skriven och utformad så att användaren kan agera på rätt sätt, vid behov med hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal.
3. Genom undantag från punkt 1 får medlemsstaterna, för vissa kategorier av läkemedel eller för alla läkemedel, efter samråd med patienter, hälso- och sjukvårdspersonal och andra berörda parter, besluta att innehavare av godkännanden för försäljning endast behöver tillhandahålla en elektronisk version av bipacksedeln.

Om en medlemsstat beslutar att innehavare av godkännanden för försäljning endast behöver tillhandahålla en elektronisk version av bipacksedeln

- a) ska patientens rätt till ett tryckt exemplar av bipacksedeln garanteras på begäran och kostnadsfritt,
- b) ska detta inte hindra innehavaren av godkännandet för försäljning från att på frivillig basis tillhandahålla bipacksedeln i pappersformat.

Det ska säkerställas att informationen i digitalt format är lättillgänglig för alla patienter. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vara ansvarig för att förbereda den elektroniska versionen av bipacksedeln och för att säkerställa att de elektroniska och tryckta versionerna av bipacksedeln görs tillgängliga för patienten.

4. Skyldigheten att tillhandahålla bipacksedeln i pappersformat i förpackningen i en medlemsstat ska inte utgöra ett skäl som motiverar att innehavaren av godkännandet för försäljning vägrar att tillhandahålla läkemedlet på marknaden i den medlemsstaten.
5. Genom undantag från punkterna 1 och 2 i denna artikel ska det inte krävas någon bipacksedel om den information som krävs enligt artiklarna 67 och 76 anges på den yttre förpackningen eller på läkemedelsbehållaren.
6. Kommissionen ska senast den ... [18 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande] anta genomförandeakter för att
 - a) fastställa gemensamma standarder och format för den elektroniska versionen av bipacksedeln, produktresumén och märkningen, med beaktande av tillgänglig teknik,
 - b) fastställa kriterier för tillhandahållande av den produktinformation som avses i led a av innehavaren av godkännandet för försäljning via säkra digitala plattformar och digitala tjänster samt för tillhandahållandet, inrättandet, förvaltningen och tillgängligheten avseende sådana digitala plattformar och tjänster,

- c) fastställa de förfaranden som krävs för att validera den elektroniska versionen av bipacksedeln och göra dem tillgängliga för patienterna,
- d) ange information på förpackningen om hur man får tillgång till den elektroniska versionen av bipacksedeln,
- e) ange närmare uppgifter om hur den allmänt erkända globala symbolen för antimikrobiell resistens som avses i artikel 72.2 ska ingå i det avsnitt av bipacksedeln som innehåller särskild information om det berörda läkemedlet och information om antimikrobiell resistens och om vikten av lämplig användning och lämpligt bortskaffande av antimikrobiella läkemedel.

Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

- 7. Läkemedelsmyndigheten ska, efter samråd med medlemsstaterna och relevanta berörda parter, tillhandahålla ett system för hantering av elektronisk produktinformation. Systemet ska vara tillgängligt senast den ... [18 månader från dagen för detta direktivs ikraftträdande].
- 8. Vid elektronisk tillgång till bipacksedeln ska skyddet av personuppgifter säkerställas. All teknik som ger tillgång till denna information ska säkerställa skyddet av persongifter i enlighet med förordning (EU) 2016/679 och direktiv 2002/58/EG och får inte göra det möjligt att identifiera, profilera eller spåra enskilda personer och får inte heller användas för kommersiella ändamål, inbegripet reklam och marknadsföring.

Artikel 67

Bipacksedelns innehåll

1. Bipacksedeln ska utarbetas i enlighet med den produktresumé som avses i artikel 65.1 och ska innehålla de uppgifter som anges i bilaga VI.
2. Bipacksedeln ska återspegla resultaten av samråd med de avsedda patientgrupperna för att säkerställa att den är läsbar, tydlig och lätt att använda.

Artikel 68

Märkning på den yttre förpackningen eller läkemedelsbehållaren

1. De märkningsuppgifter som förtecknas i bilaga IV ska anges på läkemedels yttre förpackning eller, om det inte finns någon yttre förpackning, läkemedelsbehållaren, med undantag för den förpackning som avses i artikel 69.2 och 69.3.
2. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att
 - a) ändra förteckningen över de märkningsuppgifter som anges i bilaga IV för att ta hänsyn till den vetenskapliga utvecklingen eller patienternas behov,
 - b) komplettera bilaga IV genom att fastställa en begränsad förteckning över obligatoriska märkningsuppgifter som ska finnas på den yttre förpackningen när det gäller förpackningar som utformats för flera länder och som också är flerspråkiga.

Artikel 69

Märkning på tryckförpackningar eller små läkemedelsbehållare

1. De märkningsuppgifter som anges i bilaga IV ska finnas på läkemedelsbehållare, med undantag för de läkemedelsbehållare som avses i punkterna 2 och 3.
2. På läkemedelsbehållare i form av tryckförpackningar som är placerade i en yttre förpackning som överensstämmer med kraven i artiklarna 68 och 76 ska åtminstone följande uppgifter finnas:
 - a) Läkemedlets benämning.
 - b) Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning som släpper ut läkemedlet på marknaden.
 - c) Utgångsdatum.
 - d) Satsnummer.
3. På små läkemedelsbehållare på vilka det inte går att visa de uppgifter som anges i artiklarna 68 och 76 ska åtminstone följande uppgifter finnas:
 - a) Läkemedlets benämning och vid behov administreringsväg.
 - b) Administreringsmetod, om detta inte redan framgår av läkemedlets benämning eller av administreringsvägen enligt led a.

- c) Utgångsdatum.
- d) Satsnummer.
- e) Mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller per enhet.

Artikel 70
Säkerhetsdetaljer

1. Receptbelagda läkemedel ska vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i led p i bilaga IV, såvida de inte har förtecknats i enlighet med punkt 2 andra stycket b.

Receptfria läkemedel behöver inte vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i led p i bilaga IV, såvida de inte har förtecknats i enlighet med punkt 2 andra stycket b eller innehavaren av godkännandet för försäljning frivilligt väljer att ha dessa detaljer på förpackningen.

2. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera bilaga IV genom att fastställa närmare regler om säkerhetsdetaljerna.

I dessa delegerade akter ska följande fastställas:

- a) Egenskaper och tekniska specifikationer för den unika identitetsbeteckning för säkerhetsdetaljerna i led p i bilaga IV som gör det möjligt att kontrollera läkemedlets äkthet och identifiera enskilda förpackningar.

- b) Förteckningar över de läkemedel eller läkemedelskategorier som när det rör sig om receptbelagda läkemedel inte ska vara märkta med säkerhetsdetaljerna, och när det rör sig om receptfria läkemedel ska vara märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i led p i bilaga IV.
- c) Förfaranden för anmälningar till kommissionen som föreskrivs i punkt 4 och ett snabbt system för utvärdering och beslut om sådana anmälningar i syfte att tillämpa led b.
- d) Villkor för kontroll av de säkerhetsdetaljer som avses i led p i bilaga IV av tillverkare, partihandlare, apotekare och andra fysiska eller juridiska personer som har behörighet eller tillstånd att lämna ut läkemedel till allmänheten, samt av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt.
- e) Bestämmelser om inrättande, hantering och tillgång till ett databassystem i vilket det ska finnas information om de säkerhetsdetaljer som möjliggör kontroll av läkemedels äkthet och identifiering i enlighet med led p i bilaga IV.

När kommissionen upprättar de förteckningar som avses i andra stycket b ska den beakta risken för förfalskning av de berörda läkemedlen eller läkemedelskategorierna. I detta avseende ska åtminstone följande kriterier tillämpas:

- a) Läkemedlets pris och försäljningsvolym.
- b) Antalet och frekvensen av tidigare fall av förfalskade läkemedel som rapporterats i unionen och i tredjeländer och utvecklingen av detta antal och den frekvensen hittills.
- c) De berörda läkemedlens särskilda egenskaper.
- d) Svårighetsgraden hos de sjukdomstillstånd som är avsedda att behandlas.
- e) Andra eventuella risker för folkhälsan.

De villkor som avses i andra stycket d ska möjliggöra kontroll av äktheten hos varje levererad läkemedelsförpackning märkt med de säkerhetsdetaljer som avses i led p i bilaga IV och fastställa omfattningen av denna kontroll. När dessa villkor fastställs ska hänsyn tas till särdragen i medlemsstaternas leveranskedjor, och till behovet av att säkerställa att kontrollåtgärdernas inverkan på särskilda aktörer i leveranskedjorna är proportionell.

Vid tillämpningen av andra stycket e ska kostnaderna för databassystemet bäras av innehavaren av godkännandet för försäljning eller innehavaren av tillverkningstillståndet för det läkemedel som märkts med säkerhetsdetaljerna, beroende på vad som är tillämpligt.

3. När kommissionen antar de delegerade akter som avses i punkt 2 ska den ta hänsyn till åtminstone följande:
 - a) Skyddet av personuppgifter i enlighet med unionsrätten.
 - b) Legitima intressen av att skydda information som utgör konfidentiella kommersiella uppgifter.
 - c) Äganderätten och konfidentialiteten vad gäller de uppgifter som genereras vid användningen av säkerhetsdetaljer.
 - d) Åtgärdernas kostnadseffektivitet.
4. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska till kommissionen anmäla receptfria läkemedel som de anser riskerar att förfalskas och får informera kommissionen om läkemedel som de anser inte riskerar att förfalskas, i enlighet med kriterierna i punkt 2 tredje stycket.
5. Medlemsstaterna får, med avseende på ersättning eller farmakovigilans, utöka tillämpningsområdet för den unika identitetsbeteckning för säkerhetsdetaljerna som avses i led p ii) i bilaga IV till att omfatta alla receptbelagda läkemedel eller läkemedel som omfattas av ersättning.
6. De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt får, med avseende på ersättning, farmakovigilans eller farmakoepidemiologi eller för att övervaka potentiella, förväntade eller faktiska brister på ett läkemedel samt för att bedöma den allmänna försörjningssituationen för att undvika brister, använda informationen i det databassystem som avses i punkt 2 andra stycket e.

7. Medlemsstaterna får, med avseende på patientsäkerhet, utöka tillämpningsområdet för de säkerhetsförseglingar som avses i led p i bilaga IV till att omfatta alla läkemedel.

Artikel 71

Märkning av och instruktionsblad för radionuklider och radiofarmaka

1. Utöver reglerna i detta kapitel ska den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren som innehåller radionuklider märkas i enlighet med föreskrifterna för säker transport av radioaktiva material som fastställts av Internationella atomenergiorganet. Dessutom ska märkningen uppfylla bestämmelserna i punkterna 2 och 3.
2. Märkningen på skyddsavskärmningen ska innefatta de uppgifter som fastställs i artikel 68. Dessutom ska märkningen på skyddsavskärmningen innehålla en fullständig förklaring av de koder som används på injektionsflaskan och ska, vid behov, för ett angivet klockslag och datum, ange mängden radioaktivitet per dos eller per injektionsflaska och antalet kapslar, eller för vätskor antalet milliliter, i behållaren.
3. Utöver kraven i artikel 68 ska injektionsflaskan märkas med följande information:
 - a) Läkemedlets benämning eller läkemedlets kodbeteckning, inklusive radionuklidens namn eller kemiska symbol.
 - b) Satsidentifiering och utgångsdatum.

- c) Den internationella symbolen för radioaktivitet.
 - d) Tillverkarens namn och adress.
 - e) Mängden radioaktivitet i enlighet med punkt 2.
4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att ett detaljerat instruktionsblad ingår i förpackningen med radiofarmaka, radionuklidgeneratorer, radionuklidkit eller radionuklidprekursorer. Texten i detta instruktionsblad ska fastställas i enlighet med artikel 67.1. Dessutom ska det anges i instruktionsbladet vilka eventuella försiktighetsmått som användaren och patienten ska iaktta när läkemedlet bereds och administreras samt vilka särskilda försiktighetsmått som gäller vid bortskaffandet av behållaren och dess oförbrukade innehåll.

Artikel 72

Särskilda informationskrav för antimikrobiella läkemedel

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att det finns utbildningsmaterial för att informera hälso- och sjukvårdspersonal, inklusive genom sådana läkemedelsförsäljare som avses i artikel 178.1 c, vad gäller lämplig användning av diagnosverktyg, testning eller andra diagnostiska metoder med avseende på patogener som är resistenta mot antimikrobiella läkemedel, vilket ger information om användningen av det antimikrobiella läkemedlet. Allt sådant utbildningsmaterial ska vara förenligt med och utformat i enlighet med produktresumén.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i i början av bipacksedeln för antimikrobiella läkemedel inkludera ett avsnitt som innehåller den globala symbolen för antimikrobiell resistens, särskild information om det berörda läkemedlet samt information om antimikrobiell resistens och vikten av lämplig användning och lämpligt bortskaffande av antimikrobiella läkemedel.

Om en medlemsstat i enlighet med artikel 66.3 första stycket beslutar att innehavare av godkännande för försäljning endast behöver göra bipacksedeln tillgänglig i elektroniskt format ska den information som avses i första stycket i denna punkt göras tillgänglig för patienter även i pappersformat (*patientkort*). Patientkortet ska utformas på ett tydligt och omedelbart synligt sätt. I de vederbörligen motiverade fall som avses i artikel 78 får dock en medlemsstat besluta att undanta innehavare av godkännande för försäljning från skyldigheten att göra patientkortet tillgängligt för patienter i pappersformat.

3. Texten med den information som avses i punkt 2 ska överensstämma med bilaga VI.

Artikel 73

Läsbarhet

Den bipacksedel, de märkningsuppgifter och det patientkort som avses i detta kapitel ska vara lätt läsbara, lättförståeliga och outplånliga.

Artikel 74

Tillgänglighet för personer med funktionsnedsättning

Läkemedlets benämning, följt av dess styrka, i förekommande fall, och läkemedelsform, i förekommande fall, ska också anges i punktskrift på den yttre förpackningen. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att den bipacksedel som avses i artikel 66 på begäran av patientorganisationer kostnadsfritt görs tillgänglig i format som är anpassade för personer med funktionsnedsättning, inklusive blinda och synsvaga personer.

Artikel 75

Medlemsstaters märkningskrav

1. Utan hinder av artikel 81 får medlemsstater kräva att vissa former av märkning används på läkemedlet för att visa följande:
 - a) Läkemedlets pris.
 - b) Villkoren för ersättning.
 - c) Läkemedlets receptstatus, i enlighet med kapitel IV.
 - d) Läkemedels äkthet och identifiering i enlighet med artikel 70.5.
 - e) Läkemedlets identitet i enlighet med nationella krav, inbegripet av statistiska skäl.

2. När det gäller läkemedel för vilka ett centraliserat godkännande för försäljning enligt artikel 6 har beviljats ska medlemsstaterna, när de tillämpar denna artikel, beakta den detaljerade vägledning som offentliggjorts enligt artikel 80.

Artikel 76

Symboler och piktogram

Den yttre förpackningen eller, om sådan saknas, läkemedelsbehållaren, och bipacksedeln får innehålla symboler eller piktogram som är avsedda att förtydliga vissa uppgifter eller information som fastställs i artiklarna 67.1, 68 och 72 och annan information som är förenlig med produktresumén och som är till nytta för patienten, förutsatt att den inte har reklamkaraktär.

Artikel 77

Språkrav

1. Den bipacksedel och de märkningsuppgifter som avses i artiklarna 67.1 och 68.1 ska anges på ett eller flera officiella språk i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv.

Den elektroniska versionen av bipacksedeln ska även finnas på engelska.

2. Punkt 1 ska inte hindra att bipacksedeln och märkningsuppgifterna anges på flera språk, förutsatt att samma uppgifter finns på alla språk som används.

3. Det patientkort som avses i artikel 72.2 ska finnas på ett eller flera officiella språk i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv.
4. En medlemsstat får bevilja undantag, helt eller delvis, från skyldigheten att bipacksedeln, märkningsuppgifterna och patientkortet ska vara på ett eller flera officiella språk i den medlemsstat där läkemedlet släpps ut på marknaden, i enlighet med vad som föreskrivits av den medlemsstaten för tillämpningen av detta direktiv.
5. Genom undantag från punkt 1, 3 eller 4 får medlemsstaterna, när det gäller flerspråkiga förpackningar eller förpackningar som utformats för flera länder och som också är flerspråkiga, tillåta att bipacksedeln, märkningsuppgifterna och patientkortet endast är på ett av unionens officiella språk som allmänt förstås i de medlemsstater där den flerspråkiga förpackningen eller förpackningen som utformats för flera länder och som också är flerspråkiga saluförs.

Artikel 78

Medlemsstaters undantag från kraven avseende märkning och bipacksedel

Medlemsstaternas behöriga myndigheter får i följande fall bevilja ett undantag från skyldigheten att ange de uppgifter som krävs enligt artiklarna 67, 68 och 69 i märkningen och på bipacksedeln, med förbehåll för åtgärder som de anser vara nödvändiga för att skydda folkhälsan:

- a) Om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten.
- b) Om det finns problem vad gäller läkemedlets tillgänglighet.

- c) Om det finns utrymmesbegränsningar på grund av förpackningens eller bipacksedelns storlek eller när det gäller flerspråkiga förpackningar eller bipacksedlar eller förpackningar eller bipacksedlar som utformats för flera länder.
- d) I samband med ett hot mot folkhälsan.
- e) För att underlätta tillgången till läkemedel i medlemsstater.

Artikel 79

Godkännande av märkningen och bipacksedeln

1. När ansökan om godkännande för försäljning lämnas in ska en eller flera mock-ups av ett läkemedels yttre förpackning och behållare, tillsammans med bipacksedeln, lämnas in till de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. Resultaten av de bedömningar som utförts i samarbete med de avsedda patientgrupperna ska också lämnas till de behöriga myndigheterna i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt.
2. De behöriga myndigheterna ska avslå godkännandet för försäljning om märkningen eller bipacksedeln inte uppfyller kraven detta kapitel eller om den inte överensstämmer med uppgifterna i produktresumén.
3. Alla föreslagna ändringar av någon del av märkningen eller bipacksedeln som omfattas av detta kapitel och som inte är kopplade till produktresumén ska lämnas in till de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. Om de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, inte har motsatt sig den föreslagna ändringen inom 90 dagar från det att begäran lämnades in får sökanden genomföra ändringen.

4. Det faktum att de behöriga myndigheterna inte avslår ett godkännande för försäljning enligt punkt 2 eller en ändring av märkningen eller bipacksedeln enligt punkt 3 påverkar inte det allmänna rättsliga ansvar som faller på tillverkaren och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 80

Vägledning avseende märkningsuppgifter

Kommissionen ska i samråd med medlemsstaterna och berörda parter utarbeta och offentliggöra detaljerad vägledning, särskilt i fråga om följande:

- a) Ordalydelsen i särskilda varningstexter för vissa läkemedelskategorier.
- b) Ordalydelsen om korrekt och varsam användning av antimikrobiella läkemedel.
- c) De särskilda informationsbehoven för receptfria läkemedel.
- d) Läsbarheten hos märkningsuppgifterna och uppgifterna på bipacksedeln.
- e) Metoderna för identifiering och äkthetsprovning av läkemedel.
- f) Informationen om specifika hjälpämnen som omnämns i märkningen av läkemedel.
- g) De harmoniserade bestämmelserna för tillämpningen av artikel 75.
- h) Användningen av symboler, piktogram och förkortningar.

Artikel 81

Utsläppande på marknaden av märkta läkemedel

Medlemsstater får inte förbjuda eller hindra att läkemedel släpps ut på marknaden inom deras territorium av skäl som har samband med märkningen eller bipacksedeln om dessa uppfyller kraven i detta kapitel.

Artikel 82

Bristande efterlevnad avseende kraven avseende märkning och bipacksedel

Om bestämmelserna i detta kapitel inte efterlevs och en erinran som har delgetts innehavaren av godkännandet för försäljning har varit verkningslös, får medlemsstaternas behöriga myndigheter tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning till dess att märkningen och bipacksedeln för det berörda läkemedlet har bragts i överensstämmelse med detta kapitel.

Kapitel VII

Lagstadgat uppgiftsskydd och lagstadgat marknadsskydd, icke tillgodosedda medicinska behov och belöningar för läkemedel för pediatrik användning

Artikel 83

Lagstadgat uppgiftsskydd och lagstadgat marknadsskydd

1. Om ett godkännande för försäljning har beviljats för ett läkemedel i enlighet med artikel 7.2 i detta direktiv får de uppgifter som avses i bilaga I, som lämnades in i syfte att erhålla ett godkännande för försäljning, inte hänvisas till av en annan sökande av godkännande för försäljning vid en senare ansökan om godkännande för försäljning under en period på åtta år från och med den dag då godkännandet för försäljning av läkemedlet beviljades, eller nio år från och med den dagen i de fall då ytterligare ett års uppgiftsskydd beviljas i enlighet med artikel 41.1 i förordning (EU) 2026/...⁺ (*period av lagstadgat uppgiftsskydd*). För godkännanden för försäljning som tillhör samma övergripande godkännande för försäljning i enlighet med artikel 6.2 i detta direktiv ska perioden av lagstadgat uppgiftsskydd börja löpa från och med den dag då det ursprungliga godkännandet för försäljning beviljades i unionen.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Ett läkemedel som omfattas av ett senare godkännande för försäljning som avses i punkt 1 får inte släppas ut på marknaden under en period på ett år efter det att perioden av lagstadgat uppgiftsskydd (*period av lagstadgat marknadsskydd*) löpt ut. Perioden av lagstadgat marknadsskydd får förlängas i enlighet med artikel 84.
3. Genom undantag från punkt 1 får den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning bevilja sökanden av ett annat godkännande för försäljning ett tillstånd om tillgång till de uppgifter som lämnats in i enlighet med bilaga I genom ett tillstånd om tillgång i enlighet med artikel 15.
4. När en berörd myndighet i unionen har beviljat en tvångslicens enligt förordning (EU) 2025/2645 eller enligt nationella ramar för tvångslicensiering ska, genom undantag från punkterna 1 och 2, det lagstadgade uppgiftsskyddet och lagstadgade marknadsskyddet med avseende på den licenstagaren tillfälligt återkallas i den utsträckning tvångslicensen kräver det och under tvångslicensens giltighetstid och på territoriet i de medlemsstater för vilken tvångslicensen har beviljats.
5. Perioden av lagstadgat uppgiftsskydd ska också gälla i de medlemsstater där läkemedlet inte har godkänts eller inte längre är godkänt.
6. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska på sin webbplats offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka de har beviljat ett nationellt godkännande för försäljning och som skyddas av lagstadgat uppgiftsskydd och lagstadgat marknadsskydd, med angivande av den tillämpliga förlängningen i enlighet med artikel 84. Läkemedelsmyndigheten ska sammanställa och offentliggöra en förteckning över länkar till de webbplatser som avses i denna punkt.

Artikel 84

Ytterligare perioder av lagstadgat marknadsskydd

1. Den period av lagstadgat marknadsskydd som avses i artikel 83.2 ska förlängas med tolv månader
 - a) om, vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning, sökanden av godkännande för försäljning visar att läkemedlet tillgodoser ett icke tillgodosett medicinskt behov som avses i artikel 85,
 - b) för läkemedel som innehåller en ny aktiv substans, om sökanden av godkännande för försäljning visar att
 - i) de kliniska prövningar som ligger till grund för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning använder ett relevant och evidensbaserat jämförelseläkemedel i enlighet med läkemedelsmyndighetens vetenskapliga råd, och
 - ii) ansökan om godkännande för försäljning först har lämnats in till den behöriga myndigheten i unionen eller har lämnats in senast 90 dagar efter det att ansökan om det första godkännandet för försäljning utanför unionen lämnades in, eller

- c) för läkemedel som innehåller en ny aktiv substans, om sökanden av godkännande för försäljning visar att
 - i) de kliniska prövningar som ligger till grund för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning använder ett relevant och evidensbaserat jämförelseläkemedel i enlighet med läkemedelsmyndighetens vetenskapliga råd, och
 - ii) kliniska prövningar som utvärderar läkemedlets effekt och som används för godkännandet för försäljning har genomförts i mer än en medlemsstat, eller
- d) för läkemedel som innehåller en ny aktiv substans, om sökanden av godkännande för försäljning motiverar att en klinisk prövning enligt leden b i och c i inte är möjlig eller lämplig och visar att
 - i) kliniska prövningar som utvärderar läkemedlets effekt och som används för godkännandet för försäljning har genomförts i mer än en medlemsstat, och
 - ii) ansökan om godkännande för försäljning först har lämnats in till den behöriga myndigheten i unionen eller har lämnats in senast 90 dagar efter det att ansökan om det första godkännandet för försäljning utanför unionen lämnades in.

När det gäller ett villkorligt godkännande för försäljning som beviljats i enlighet med artikel 20 i förordning (EU) 2026/...⁺ ska den förlängning som avses i första stycket endast tillämpas om

- läkemedlet, inom fyra år från det att det villkorliga godkännandet för försäljning beviljats, har beviljats ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 20.7 i förordning (EU) 2026/...⁺, och
- när det gäller de läkemedel som avses i artikel 85.1 b i detta direktiv, de studier som avses i artikel 20.4 i förordning (EU) 2026/...⁺ omfattar kliniska prövningar där ett relevant och evidensbaserat jämförelseläkemedel används, när så är möjligt och lämpligt.

2. Perioden av lagstadgat marknadsskydd ska förlängas med ytterligare ett år om innehavaren av godkännandet för försäljning under den period av lagstadgat uppgiftsskydd som avses i artikel 83.1 erhåller ett godkännande för en eller flera nya terapeutiska indikationer som, under den vetenskapliga utvärdering som föregår godkännandet och på grundval av stödjande uppgifter som lämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning, anses medföra en betydande klinisk nytta jämfört med befintliga behandlingar. Denna förlängning får endast beviljas en gång.
3. Den sammanlagda varaktigheten av det lagstadgade marknadsskyddet för ett läkemedel får inte överstiga två år från och med den dag då det lagstadgade uppgiftsskyddet löper ut, utom när ytterligare ett år av lagstadgat marknadsskydd beviljas i enlighet med punkt 2.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Läkemedelsmyndigheten ska fastställa vetenskapliga riktlinjer vad gäller kriterierna för ett relevant och evidensbaserat jämförelseläkemedel för kliniska prövningar, enligt punkt 1 b i och 1 c i, med beaktande av resultaten av samrådet med kommissionen och de myndigheter eller organ som deltar i det samrådsförfarande som avses i artikel 169 i förordning (EU) 2026/...⁺.

Artikel 85

Läkemedel som tillgodoser ett icke tillgodosett medicinskt behov

1. Ett läkemedel ska anses tillgodose ett icke tillgodosett medicinskt behov om minst en av dess terapeutiska indikationer avser en livshotande eller allvarligt funktionsnedsättande sjukdom och om något av följande villkor är uppfyllda:
 - a) Det finns inte något godkänt läkemedel i unionen för en sådan sjukdom.
 - b) Användningen av det läkemedlet för en sådan sjukdom leder till en kliniskt relevant förbättring av effektiviteten, eller säkerheten med åtminstone jämförbar effekt, jämfört med befintliga läkemedel eller andra metoder för förebyggande, diagnos eller behandling som är godkända i unionen.
2. De klassificerade särlekemedel som avses i artikel 69 i förordning (EU) 2026/...⁺ ska anses tillgodose ett icke tillgodosett medicinskt behov.
3. Läkemedelsmyndigheten ska anta vetenskapliga riktlinjer till stöd för tillämpningen av denna artikel. I detta syfte ska den samråda med kommissionen och de myndigheter eller organ som deltar i det samrådsförfarande som avses i artikel 169 i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 86

Lagstadgat uppgiftsskydd för läkemedel med nya indikationer

1. En period av lagstadgat uppgiftsskydd på fyra år ska beviljas för ett läkemedel med avseende på en ny terapeutisk indikation som inte tidigare godkänts i unionen för den eller de aktiva substanserna, förutsatt att
 - a) tillräckliga kliniska studier och, i förekommande fall, prekliniska studier eller tester har utförts med avseende på den nya terapeutiska indikationen som visar att denna har betydande klinisk nytta, och
 - b) läkemedlet är godkänt i enlighet med artiklarna 10–13 och har inte tidigare omfattats av lagstadgat uppgiftsskydd, eller att 25 år har gått sedan det ursprungliga godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet beviljades.
2. Den period av lagstadgat uppgiftsskydd som avses i punkt 1 får endast beviljas en gång för ett visst läkemedel.
3. Under den period av lagstadgat uppgiftsskydd som avses i punkt 1 ska det i godkännandet för försäljning anges att läkemedlet är ett befintligt läkemedel som är godkänt i unionen och som har godkänts för en ytterligare terapeutisk indikation.

Undantag avseende immateriella rättigheter

1. Det skydd som patenträttigheter eller tilläggsskydd för läkemedel ger ska inte anses ha kränkts om de nödvändiga studierna, prövningarna och annan verksamhet genomförs i syfte att
 - a) erhålla godkännanden för försäljning, i synnerhet av generiska läkemedel, biosimilarer, hybridläkemedel eller biohybrider samt för efterföljande ändringar,
 - b) genomföra utvärderingar av medicinsk teknik enligt definitionen i artikel 2.5 i förordning (EU) 2021/2282,
 - c) erhålla ett godkännande av prissättning och ersättning,
 - d) uppfylla efterföljande praktiska krav i samband med sådan verksamhet som avses i leden a–c,
 - e) lämna in en ansökan om upphandling, i överensstämmelse med unionsrätten och nationell rätt, i den mån det inte innebär försäljning, erbjudande om försäljning eller saluföring av det aktuella läkemedlet under den skyddsperiod som patenträttigheter eller tilläggsskydd ger.

Den verksamhet som utförs uteslutande för de ändamål som anges i första stycket kan, i förekommande fall, omfatta inlämning av en ansökan om godkännande för försäljning samt erbjudande, tillverkning, försäljning, leverans, lagring, import, användning och inköp av läkemedel eller processer, inklusive från tredjepartsleverantörer och tjänsteleverantörer.

2. Beslut som antas om den verksamhet som avses i punkt 1 ska inte anses göra intrång i immateriella rättigheter i den mening som avses i den punkten. De immateriella rättigheterna avseende referensläkemedlet får inte utgöra ett giltigt skäl att avslå, upphäva eller tillfälligt återkalla beslut som antagits om den verksamhet som avses i punkt 1.
3. Undantaget enligt denna artikel ska inte omfatta utsläppande på marknaden av läkemedel till följd av sådan verksamhet.

Artikel 88

Belöningar för läkemedel för pediatrik användning

1. Om en ansökan om ett godkännande för försäljning innehåller resultaten av alla studier som utförts i överensstämmelse med ett godkänt pediatrikt prövningsprogram, ska innehavaren av ett patent eller tilläggsskydd ha rätt till en förlängning med sex månader av den period som avses i artikel 13.1 och 13.2 i förordning (EG) nr 469/2009.

Första stycket ska även gälla om slutförandet av det godkända pediatrika prövningsprogrammet inte leder till godkännande av en pediatrik indikation, men resultaten av de studier som utförts redovisas i produktresumén och, i förekommande fall, på bipacksedeln för det berörda läkemedlet.

2. Det uttalande som enligt i artikel 52.2 i detta direktiv eller i artikel 92.2 i förordning (EU) 2026/...⁺ ingår i ett godkännande för försäljning ska ligga till grund för tillämpningen av punkt 1.
3. När de förfaranden som fastställs i kapitel III avsnitten 3 och 4 har tillämpats, ska den förlängning med sex månader som avses i punkt 1 beviljas endast om läkemedlet är godkänt i samtliga medlemsstater.
4. När det gäller en ansökan om nya terapeutiska indikationer, som leder till godkännandet av en ny pediatrik indikation för ett läkemedel som skyddas antingen av ett tilläggsskydd enligt förordning (EG) nr 469/2009 eller av ett patent som berättigar till ett tilläggsskydd, ska punkterna 1, 2 och 3 inte tillämpas om sökanden ansöker om, och beviljas, en förlängning på ett år av perioden av marknadsskydd för det berörda läkemedlet, på grund av att denna nya pediatrika indikation medför en betydande klinisk nytta jämfört med befintliga behandlingar, i enlighet med artikel 84.2.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel VIII

Åtgärder efter godkännande för försäljning

Artikel 89

Krav på studier efter godkännande

1. Sedan ett nationellt godkännande för försäljning har beviljats får medlemsstatens behöriga myndighet kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning
 - a) utför en säkerhetsstudie efter godkännande, om det finns farhågor rörande riskerna med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska medlemsstatens behöriga myndighet, efter samråd med kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att utföra en gemensam säkerhetsstudie efter godkännande,
 - b) utför en effektstudie efter godkännande, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utvärderingar av ett läkemedels effekt kan bli föremål för betydande ändringar. Skyldigheten att utföra effektstudien efter godkännande ska grunda sig på de delegerade akter som antagits enligt artikel 90, samtidigt som hänsyn ska tas till den vetenskapliga vägledning som avses i artikel 127,
 - c) utför andra studier efter godkännande för att göra användning av läkemedlet säkrare och effektivare, inbegripet behandlingsoptimering på grundval av klinisk erfarenhet,

- d) utför en miljöriskbedömningsstudie efter godkännande eller insamling av övervakningsuppgifter eller information om användning, om det finns farhågor rörande riskerna för miljön eller folkhälsan, inklusive antimikrobiell resistens, på grund av ett godkänt läkemedel eller andra läkemedel som innehåller samma aktiva substans.

Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel, och studier efter godkännande anses nödvändiga, ska medlemsstatens behöriga myndighet, efter samråd med läkemedelsmyndigheten, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att utföra en gemensam miljöriskbedömningsstudie av miljöriskbedömningen efter godkännande.

Åläggandet av ett krav enligt denna punkt ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligen och ska innehålla syftet med och tidsfristen för att utföra och lämna in studien.

2. Medlemsstatens behöriga myndighet ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga synpunkter på åläggandet av ett krav i enlighet med punkt 1 inom en tidsfrist som den behöriga myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar från det att det skriftliga kravet har mottagits.
3. På grundval av de skriftliga synpunkter som innehavaren av godkännandet för försäljning har lagt fram ska medlemsstatens behöriga myndighet dra tillbaka eller bekräfta det krav som ålagts i enlighet med punkt 1. Om medlemsstatens behöriga myndighet bekräftar kravet ska det nationella godkännandet för försäljning ändras så att kravet ingår som ett villkor för det nationella godkännandet för försäljning, och i förekommande fall ska riskhanteringssystemet uppdateras i enlighet med detta.

Artikel 90

Delegerade akter om effektstudier efter godkännande

För att fastställa de situationer då effektstudier efter godkännande kan krävas enligt artiklarna 47 och 89 ges kommissionen befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att specificera åtgärder som kompletterar bestämmelserna i artiklarna 47 och 89.

Artikel 91

Registrering av villkor för nationella godkännanden för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska införa alla villkor avseende säkerhet eller effekt som avses i artiklarna 47.1 a–g och i, 48 och 89.1 a, b och c i riskhanteringssystemet.

Artikel 92

Uppdatering av ett godkännande för försäljning med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen

1. Efter det att ett nationellt godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med kapitel III ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som föreskrivs i ansökan om det godkännandet, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och, genom en ändring, genomföra de förändringar som kan krävas för att läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa förändringar ska vara föremål för godkännande av medlemsstatens behöriga myndighet.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan onödigt dröjsmål förse medlemsstatens behöriga myndighet med all ny information som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artikel 7, 10–14, 44.5 eller 65 eller i bilaga I eller II.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan onödigt dröjsmål underrätta medlemsstatens behöriga myndighet om alla förbud eller begränsningar som ålagts innehavaren, eller en enhet som har ett avtalsförhållande med innehavaren, av de behöriga myndigheterna i något av de länder där läkemedlet saluförs, och om annan ny information som skulle kunna påverka utvärderingen av nyttan och riskerna med det berörda läkemedlet. Informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla terapeutiska indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i det nationella godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning när denna användning inte sker enligt villkoren för godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att villkoren för det nationella godkännandet för försäljning, inklusive produktresumén, märkningen och bipacksedeln, uppdateras i enlighet med aktuella vetenskapliga rön, inklusive de slutsatser av bedömningen och de rekommendationer som offentliggjorts på den europeiska webbportal för läkemedel som upprättats i enlighet med artikel 106 i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Medlemsstatens behöriga myndighet får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in uppgifter som visar att nytta/riskförhållandet fortfarande är gynnsamt. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fullt ut och inom den fastställda tidsfristen besvara en sådan begäran. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också fullt ut och inom den fastställda tidsfristen besvara varje begäran från medlemsstatens behöriga myndighet om genomförande av någon av de åtgärder som tidigare införts, inklusive åtgärder för riskminimering.
5. Medlemsstatens behöriga myndighet får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in en kopia av masterfilen för systemet för farmakovigilans. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits.
6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också fullt ut och inom den fastställda tidsfristen besvara varje begäran från medlemsstatens behöriga myndighet om genomförande av någon av de åtgärder som tidigare införts avseende risker för miljön eller folkhälsan, inklusive antimikrobiell resistens.

Artikel 93

Uppdatering av riskhanteringsplaner

1. Innehavaren av ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel enligt artiklarna 10 och 12, som inte har lämnat in en riskhanteringsplan i enlighet med artikel 22, ska lämna in en riskhanteringsplan och en sammanfattning av denna till de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter, om godkännandet för försäljning av referensläkemedlet dras tillbaka men godkännandet för försäljning av läkemedlet enligt artiklarna 10 och 12 bibehålls.

Riskhanteringsplanen och sammanfattningen av denna ska lämnas in till de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter genom en ändring inom 60 dagar från det att godkännandet för försäljning av referensläkemedlet drogs tillbaka.

2. Medlemsstatens behöriga myndighet får ålägga innehavaren av ett nationellt godkännande för försäljning av ett läkemedel enligt artiklarna 10 och 12 en skyldighet att lämna in en riskhanteringsplan och en sammanfattning av denna om
 - a) ytterligare åtgärder för riskminimering har införts för referensläkemedlet, eller
 - b) det är motiverat av skäl som rör farmakovigilans.
3. I det fall som avses i punkterna 1 och 2 a ska riskhanteringsplanen anpassas till riskhanteringsplanen för referensläkemedlet.

4. Åläggandet av den skyldighet som avses i punkt 2 ska vederbörligen motiveras skriftligen och meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning genom en ändring och ska innehålla en tidsfrist för inlämning av riskhanteringsplanen och en sammanfattning av denna.

Artikel 94

Ändring av nationella godkännanden för försäljning

1. En ansökan om ändring av ett nationellt godkännande för försäljning ska göras av innehavaren av godkännandet för försäljning på elektronisk väg och i de format som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller, såvida inte ändringen är en uppdatering som innehavaren gör av sin information i en databas.
2. Ändringar ska delas in i olika kategorier beroende på risken för folkhälsan och den potentiella inverkan på det berörda läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Dessa kategorier ska sträcka sig från ändringar av villkoren för det nationella godkännandet för försäljning som har störst potentiell inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt, till ändringar som har mycket liten eller ingen inverkan på dessa samt administrativa ändringar.

3. Förfarandena för granskning av ansökningar om ändring ska stå i proportion till de risker och den inverkan som de inbegriper. Dessa förfaranden ska sträcka sig från förfaranden som endast tillåter ett genomförande efter ett godkännande grundat på en fullständig vetenskaplig bedömning, till förfaranden som tillåter ett omedelbart genomförande och en efterföljande anmälan från innehavaren av godkännandet för försäljning till medlemsstatens behöriga myndighet. Sådana förfaranden får också inbegripa uppdateringar som innehavaren av godkännandet för försäljning gör av sin information i en databas.
4. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:
 - a) De kategorier enligt punkt 2 i vilka ändringarna ska delas in.
 - b) Regler för granskningen av ansökningar om ändringar av villkoren för ett nationellt godkännande för försäljning, inklusive förfaranden för uppdateringar via en databas.
 - c) Villkoren för inlämning av en enda ansökan för mer än en ändring av villkoren för ett och samma nationella godkännande för försäljning samt för en och samma ändring av villkoren för flera nationella godkännanden för försäljning.
 - d) Undantag från ändringsförfarandena när uppdateringen av information i det nationella godkännandet för försäljning enligt bilaga I får genomföras direkt.
 - e) Villkoren och förfarandena för samarbete med behöriga myndigheter i tredjeländer eller internationella organisationer när det gäller granskning av ansökningar om ändringar av villkoren för ett nationellt godkännande för försäljning.

Artikel 95

Ändring av godkännanden för försäljning

enligt det decentraliserade förfarandet eller förfarandet för ömsesidigt erkännande

1. Varje ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning om ändring av ett godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4, ska lämnas in till alla de medlemsstater som tidigare har godkänt det berörda läkemedlet i enlighet med förfarandet i artikel 37 eller 39. Detsamma ska gälla om de ursprungliga godkännandena för försäljning beviljades genom olika förfaranden.
2. Om ett skiljeförfarande lämnas in till kommissionen, ska det förfarande som fastställs i artiklarna 44 och 45 tillämpas på motsvarande sätt på ändringar i godkännanden för försäljning.

Artikel 96

Ändring på grundval av ytterligare underlag

Medlemsstatens behöriga myndighet får beakta och, efter att ha informerat innehavaren av godkännandet för försäljning, fatta beslut på grundval av ytterligare tillgängliga underlag, oberoende av de uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning. På grundval av detta får medlemsstatens behöriga myndighet, om det ytterligare underlaget påverkar nytta/risikförhållandet för ett läkemedel, rekommendera att produktresumén uppdateras. I detta fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en lämplig ansökan om ändring till medlemsstatens behöriga myndighet, inklusive en uppdaterad produktresumé. För läkemedel som godkänts i enlighet med artikel 37 eller 39 ska referensmedlemsstaten och alla berörda medlemsstater involveras.

Artikel 97

Ändring baserad på pediatrika studier

1. På grundval av relevanta pediatrika studier som mottagits i enlighet med artikel 45.1 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006⁵² får medlemsstaternas behöriga myndigheter, efter samråd med innehavaren av godkännandet för försäljning, ändra det nationella godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet i enlighet med detta, och innehavaren av godkännandet för försäljning ska som en följd av detta uppdatera produktresumén och bipacksedeln för det berörda läkemedlet.
2. Verksamhet enligt punkt 1 ska avslutas senast den ... [sju år från dagen för detta direktivs ikraftträdande].
3. När ett läkemedel har godkänts enligt kapitel III, på grundval av den information som mottagits i enlighet med artikel 93 i förordning (EU) 2026/...⁺, får medlemsstaternas behöriga myndigheter ändra godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet i enlighet med detta och som en följd av detta ska innehavaren av godkännandet för försäljning uppdatera produktresumén och bipacksedeln för det berörda läkemedlet.

⁵² Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>).

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Medlemsstaterna ska utbyta information om de pediatrika studier som lämnats in och, när så är lämpligt, om hur de påverkar eventuellt berörda nationella godkännanden för försäljning.
5. Läkemedelsmyndigheten ska samordna utbytet av information enligt denna artikel.

Artikel 98

Förfarande för hänskjutande i unionens intresse

1. Medlemsstaterna eller kommissionen ska i särskilda fall, då unionens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för humanläkemedel enligt förfarandet i artiklarna 44 och 45 innan ett beslut fattas om en ansökan om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande för försäljning eller om varje annan ändring av ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig. Medlemsstaterna och kommissionen ska beakta varje begäran från sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om att göra ett sådant hänskjutande.

När hänskjutandet är motiverat av utvärderingen av uppgifter från farmakovigilansen av ett godkänt läkemedel ska frågan hänskjutas till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, och artikel 119.2 får tillämpas. Kommittén för farmakovigilans och riskbedömning ska utfärda en rekommendation i enlighet med det förfarande som fastställs i artikel 44. Den slutliga rekommendationen ska vidarebefordras till kommittén för humanläkemedel eller till samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, och det förfarande som fastställs i artikel 120 ska tillämpas.

När ett av de kriterier som förtecknas i artikel 118.1 är uppfyllt ska dock det förfarande som fastställs i artiklarna 118, 119 och 120 tillämpas.

Den berörda medlemsstaten eller kommissionen ska tydligt identifiera den fråga som hänskjuts till kommittén för humanläkemedel eller kommittén för farmakovigilans och riskbedömning för behandling och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

Medlemsstaterna och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska förse kommittén för humanläkemedel eller kommittén för farmakovigilans och riskbedömning med all tillgänglig information som rör den berörda frågan.

2. När den fråga som hänskjuts till kommittén för humanläkemedel eller kommittén för farmakovigilans och riskbedömning gäller en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass får läkemedelsmyndigheten begränsa förfarandet till vissa särskilda delar av godkännandet för försäljning. I detta fall ska artikel 95 tillämpas på dessa läkemedel endast om de omfattades av de förfaranden för godkännande för försäljning som avses i kapitel III avsnitten 3 och 4.

När det förfarande som inleds enligt denna artikel gäller en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass ska läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning och som tillhör den gruppen eller terapeutiska klassen också omfattas av förfarandet.

3. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 får en medlemsstat, när som helst under förfarandets gång och när brådskande åtgärder krävs för att skydda folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av det berörda läkemedlet på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, läkemedelsmyndigheten och övriga medlemsstater om skälen för sina åtgärder.
4. När det förfarande som inletts enligt denna artikel, vars omfattning fastställts i enlighet med punkt 2, inbegriper läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning får kommissionen, när som helst under förfarandets gång och när brådskande åtgärder krävs för att skydda folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av de berörda läkemedlen eller vidta åtgärder för riskminimering till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Kommissionen ska senast följande arbetsdag underrätta läkemedelsmyndigheten och medlemsstaterna om skälen för sina åtgärder.

Kapitel IX

Farmakovigilans

AVSNITT 1

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 99

Medlemsstaters system för farmakovigilans

1. Medlemsstaterna ska ha ett system för farmakovigilans för att fullgöra sina farmakovigilansuppgifter och för sitt deltagande i unionens farmakovigilans.

Medlemsstatens system för farmakovigilans ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på patienternas hälsa eller folkhälsan.

Informationen ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte sker enligt de villkor som anges i godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

2. Medlemsstaterna ska med hjälp av sitt system för farmakovigilans göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vid behov vidta regulatoriska åtgärder avseende godkännanden för försäljning. De ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för farmakovigilans och vid behov vidta korrigerande åtgärder.

3. Varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för genomförandet av farmakovigilansuppgifter.
4. Kommissionen får begära att medlemsstaterna deltar, under läkemedelsmyndighetens samordning, i den internationella harmoniseringen och standardiseringen av tekniska åtgärder avseende farmakovigilans.

Artikel 100

Medlemsstaters ansvar vad gäller farmakovigilans

1. Medlemsstaterna ska göra följande:
 - a) Vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmuntra patienter, läkare, apotekare och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till medlemsstatens behöriga myndighet, och, när så är lämpligt, engagera organisationer som representerar konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.
 - b) Underlätta patienternas rapportering genom att erbjuda alternativa rapporteringsformat utöver webbaserade format.
 - c) Vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla korrekta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar.
 - d) Genom offentliggörande säkerställa att allmänheten i god tid får viktig information om risker som framkommit i samband med farmakovigilans vad gäller användningen av ett läkemedel, på webbportalen och vid behov genom andra sätt att offentliggöra information.

- e) Säkerställa, genom insamling av information och vid behov genom uppföljning av rapporter om misstänkta biverkningar, att alla lämpliga åtgärder vidtas för att med säkerhet identifiera varje biologiskt läkemedel som förskrivs, lämnas ut eller säljs på territoriet och som är föremål för en rapport om misstänkta biverkningar, med vederbörlig hänsyn till läkemedlets benämning och satsnummer.
2. För tillämpningen av punkt 1 a och e får medlemsstaterna införa särskilda skyldigheter för läkare, apotekare och annan hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 101

Medlemsstaters delegering av farmakovigilansuppgifter

1. En medlemsstat får delegera alla uppgifter som den åläggs enligt detta kapitel till en annan medlemsstat, om den senare lämnat skriftligt samtycke. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.
2. Den delegerande medlemsstaten ska skriftligen underrätta kommissionen, läkemedelsmyndigheten och övriga medlemsstater om delegeringen. Den delegerande medlemsstaten och läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra denna information.

Artikel 102

Systemet för farmakovigilans hos innehavare av godkännandet för försäljning

1. Innehavare av godkännanden för försäljning ska ha ett system för farmakovigilans för att fullgöra sina farmakovigilansuppgifter, vilket motsvarar den berörda medlemsstatens system för farmakovigilans som avses i artikel 99.1.
2. Innehavare av godkännanden för försäljning ska med hjälp av sina system för farmakovigilans göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vid behov vidta lämpliga åtgärder.
3. Innehavare av godkännanden för försäljning ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för farmakovigilans. De ska lägga in information om huvudresultaten av granskningen i masterfilen för systemet för farmakovigilans och, på grundval av granskningsresultaten, säkerställa att en lämplig plan för korrigerande åtgärder upprättas och genomförs. När de korrigerande åtgärderna är fullständigt genomförda får denna information tas bort.
4. Som en del av sitt system för farmakovigilans ska innehavare av godkännanden för försäljning göra följande:
 - a) Fortlöpande och oavbrutet ha till sitt förfogande en sakkunnig person med lämpliga kvalifikationer som ansvarar för farmakovigilansen.
 - b) Upprätthålla och, på begäran av den behöriga myndighetens i en medlemsstat eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, tillhandahålla en masterfil för systemet för farmakovigilans.
 - c) Ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel.

- d) Övervaka resultatet av de åtgärder för riskminimering som ingår i riskhanteringsplanen eller som fastställs som villkor för godkännandet för försäljning enligt artiklarna 47.1 a–g och i och 48 och eventuella skyldigheter som införts i enlighet med artikel 89.1 a, b och c.
 - e) Uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka uppgifter om farmakovigilans för att avgöra om det finns nya eller förändrade risker eller om det har skett ändringar i nytta/risikförhållandet för läkemedlen.
5. Den sakkunniga person som avses i punkt 4 a ska vara bosatt och verksam i unionen och ansvara för att inrätta och underhålla systemet för farmakovigilans hos innehavaren av godkännandet för försäljning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna den sakkunniga personens namn och kontaktuppgifter till medlemsstatens behöriga myndighet och läkemedelsmyndigheten.
6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, på begäran av medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, utse en kontaktperson för frågor som rör farmakovigilans i den medlemsstaten, och denna person ska rapportera till den sakkunniga person som avses i punkt 4 a.
7. För att säkerställa patientsäkerheten ska innehavare av godkännande för försäljning ha förfaranden för att säkerställa att de fortsätter att fullgöra sina farmakovigilansuppgifter under en lämplig period efter det att godkännandet för försäljning har dragits tillbaka eller återkallats. Perioden ska godkännas av medlemsstatens behöriga myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, innan godkännandet för försäljning dras tillbaka eller återkallas.

Artikel 103
Riskhanteringssystem

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 2, 3 och 4 i denna artikel ska innehavare av nationella godkännanden för försäljning som beviljats före den 21 juli 2012, genom undantag från artikel 102.4 c, inte behöva ha ett riskhanteringssystem för de läkemedel som omfattas av dessa nationella godkännanden för försäljning.
2. En medlemsstats behöriga myndighet får ålägga en innehavare av ett nationellt godkännande för försäljning en skyldighet att ha ett sådant riskhanteringssystem som avses i artikel 102.4 c, om det finns farhågor rörande risker som påverkar nytta/risikförhållandet för ett godkänt läkemedel. I detta sammanhang ska en medlemsstats behöriga myndighet också kräva att innehavaren av ett nationellt godkännande för försäljning lämnar in en riskhanteringsplan för det riskhanteringssystem som innehavaren avser att inrätta för det berörda läkemedlet.
3. Den skyldighet som avses i punkt 2 ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligen och ange tidsfristen för att lämna in riskhanteringsplanen.
4. En medlemsstats behöriga myndighet ska ge innehavaren av ett nationellt godkännande för försäljning möjlighet att lämna in skriftliga synpunkter angående åläggandet av denna skyldighet, inom en tidsfrist som den behöriga myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar från det att det skriftliga meddelandet om skyldigheten har mottagits.

5. På grundval av de skriftliga synpunkter som innehavaren av ett nationellt godkännande för försäljning lämnar in ska en medlemsstats behöriga myndighet dra tillbaka eller bekräfta den skyldighet som avses i punkt 2. Om en medlemsstats behöriga myndighet bekräftar den skyldigheten ska godkännandet för försäljning ändras i enlighet med detta så att denna skyldighet och de åtgärder som ska vidtas som en del av riskhanteringssystemet ingår som villkor för det nationella godkännande för försäljning som avses i artikel 47.1 a.

Artikel 104

Medel för farmakovigilans

1. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska fortlöpande kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för farmakovigilans, kommunikationsnät och marknadskontroll i syfte att garantera deras oberoende vid utförandet av denna farmakovigilans.
2. Punkt 1 ska inte hindra medlemsstaternas behöriga myndigheter från att ta ut avgifter av innehavare av godkännande för försäljning för utförandet av farmakovigilans, förutsatt att oberoendet vid utförandet av denna farmakovigilans garanteras strikt.

AVSNITT 2

ÖPPENHET OCH KOMMUNIKATION

Artikel 105

Nationell webbportal för läkemedel

1. Varje medlemsstat ska inrätta och upprätthålla en nationell webbportal för läkemedel som ska vara kopplad till den europeiska webbportal för läkemedel som upprättats i enlighet med artikel 106 i förordning (EU) 2026/...⁺. Genom de nationella webbportalerna för läkemedel ska medlemsstaterna offentliggöra åtminstone följande:
 - a) Offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning av dessa.
 - b) Produktresuméer och bipacksedlar.
 - c) Sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel som omfattas av ett nationellt godkännande för försäljning i enlighet med kapitel III.
 - d) Information om de olika sätt som hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kan använda för att rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till medlemsstaternas behöriga myndigheter, inklusive de standardblanketter i webformat som avses i artikel 104 i förordning (EU) 2026/...⁺.
 - e) Information om receptstatus för läkemedel som är godkända inom deras territorium.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

f) Information om status när det gäller läkemedelsbrist som avses i artikel 125.1 c och artikel 126 i förordning (EU) 2026/...⁺.

2. De sammanfattningar som avses i punkt 1 c ska i förekommande fall innehålla en beskrivning av ytterligare åtgärder för riskminimering.

Artikel 106

Offentliggörande av bedömningar

Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra de slutliga bedömningar, slutsatser, rekommendationer, yttranden och beslut som avses i artiklarna 111–120 genom den europeiska webbportalen för läkemedel.

Artikel 107

Offentliggörande av information till allmänheten

1. Så snart innehavaren av godkännandet för försäljning har för avsikt att offentliggöra information till allmänheten om risker som framkommit i samband med farmakovigilans vad gäller användningen av ett läkemedel, och under alla omständigheter samtidigt som eller innan informationen offentliggörs, ska innehavaren vara skyldig att informera medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att information till allmänheten presenteras objektivt och inte är vilseledande.
3. Om inte offentliggörandet av information till allmänheten är brådskande för att skydda folkhälsan, ska medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen informera varandra minst 24 timmar före offentliggörandet av informationen om risker som framkommit i samband med farmakovigilans.
4. När det gäller aktiva substanser i läkemedel som är godkända i mer än en medlemsstat ska läkemedelsmyndigheten ansvara för samordningen mellan medlemsstaternas behöriga myndigheter vad gäller säkerhetsmeddelanden, och fastställa tidsplaner för när informationen ska offentliggöras.
5. Under läkemedelsmyndighetens samordning ska medlemsstaterna vidta alla rimliga åtgärder för att enas om ett gemensamt meddelande avseende det berörda läkemedels säkerhet och om tidsplaner för dess spridning. Kommittén för farmakovigilans och riskbedömning ska på läkemedelsmyndighetens begäran bistå med råd om dessa säkerhetsmeddelanden.
6. När medlemsstaternas behöriga myndigheter eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, offentliggör den information som avses i punkterna 2 och 3, ska alla personuppgifter eller data som utgör konfidentiella kommersiella uppgifter utelämnas, såvida inte de måste offentliggöras för att skydda folkhälsan.

AVSNITT 3

REGISTRERING OCH RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR

Artikel 108

Innehavaren av godkännandet för försäljnings registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska registrera alla misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeländer som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienter eller av hälso- och sjukvårdspersonal, eller om de uppstår i samband med en studie efter godkännande, inklusive uppgifter om misstänkta biverkningar som uppstår vid användning som inte sker enligt villkoren för godkännandet för försäljning.

Innehavare av godkännande för försäljning ska säkerställa att dessa rapporter finns tillgängliga på en enda plats i unionen.

Genom undantag från första stycket ska misstänkta biverkningar som uppstår i samband med en klinisk prövning registreras och rapporteras i enlighet med förordning (EU) nr 536/2014.

2. Innehavare av godkännande för försäljning får inte vägra att beakta rapporter om misstänkta biverkningar som lämnats elektroniskt eller på annat lämpligt sätt av patienter, vilka kan bistås av andra personer, eller av hälso- och sjukvårdspersonal, inbegripet rapporter som lämnats i enlighet med artikel 109.

3. Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till den databas och det nätverk för databehandling som avses i artikel 103 i förordning (EU) 2026/...⁺ (*Eudravigilance-databasen*), lämna information om alla misstänkta allvarliga biverkningar som uppstår i unionen och i tredjeländer inom 15 dagar från den dag då den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning fick kännedom om händelsen.

Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till Eudravigilance-databasen, lämna information om alla misstänkta biverkningar som inte är allvarliga som uppstår i unionen inom 90 dagar från den dag då den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning fick kännedom om händelsen.

När det gäller läkemedel som innehåller sådana aktiva substanser som avses i den förteckning över medicinsk litteratur som bevakas av läkemedelsmyndigheten enligt artikel 108 i förordning (EU) 2026/...⁺, ska innehavare av godkännande för försäljning inte vara skyldiga att lämna information om misstänkta biverkningar som registrerats i den förtecknade medicinska litteraturen till Eudravigilance-databasen, men de ska bevaka all annan medicinsk litteratur och rapportera alla misstänkta biverkningar som registrerats i dem.

4. Innehavare av godkännande för försäljning ska upprätta förfaranden i syfte att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar. De ska också samla in uppföljande information och lämna in uppdateringarna elektroniskt till Eudravigilance-databasen. De rapporter som hämtats ut från Eudravigilance-databasen ska inte lämnas in på nytt till Eudravigilance-databasen, såvida de inte innehåller ytterligare information.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. Innehavare av godkännande för försäljning ska samarbeta med medlemsstaternas behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten i sökandet efter dubletter av rapporter om misstänkta biverkningar.
6. Denna artikel ska i tillämpliga delar gälla för företag som tillhandahåller läkemedel som används i enlighet med artikel 4.1 eller 4.4.

Artikel 109

Partihandlares registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

Partihandlare som distribuerar läkemedel i enlighet med artikel 165.3–165.6 ska registrera alla misstänkta biverkningar avseende dessa läkemedel som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienter eller av hälso- och sjukvårdspersonal, inbegripet misstänkta biverkningar som uppstår när ett läkemedel används på ett sätt som inte sker enligt villkoren för godkännandet för försäljning. De ska omedelbart översända dessa rapporter till den innehavare av godkännande för försäljning som innehar godkännandet i den ursprungsmedlemsstat som avses i artikel 165.3.

Artikel 110

Medlemsstaters registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

1. Varje medlemsstat ska registrera alla misstänkta biverkningar som uppstår på dess territorium och som rapporterats av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Detta ska omfatta alla godkända läkemedel och läkemedel som används i enlighet med artikel 4.1 eller 4.4. Medlemsstaterna ska, när så är lämpligt, involvera patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i uppföljningen av varje rapport de mottar i syfte att efterleva bestämmelserna i artikel 100.1 c och e.

Medlemsstaterna ska säkerställa att rapporter om sådana biverkningar kan lämnas genom de nationella webbportalerna för läkemedel eller på annat sätt.

2. När rapporter lämnas av en innehavare av godkännande för försäljning får den medlemsstat på vilkens territorium den misstänka biverkningen har uppstått involvera innehavaren av godkännandet för försäljning i uppföljningen av rapporterna.
3. Medlemsstaterna ska samarbeta med läkemedelsmyndigheten och innehavarna av godkännande för försäljning i sökandet efter dubletter av rapporter om misstänkta biverkningar.
4. Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna in de rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar som avses i punkt 1 till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar från mottagandet av dessa rapporter.

Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna in de rapporter om misstänkta biverkningar som inte är allvarliga till Eudravigilance-databasen inom 90 dagar från mottagandet av de rapporter som avses i punkt 1.

Innehavare av godkännande för försäljning och, i den mån det är nödvändigt, sökande av godkännande för försäljning ska ha tillgång till de rapporter som avses i denna punkt genom Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterna ska säkerställa att rapporter om misstänkta biverkningar som uppstått på grund av ett fel förknippat med användningen av ett läkemedel, och som de får kännedom om, lämnas elektroniskt till Eudravigilance-databasen och görs tillgängliga för alla myndigheter, organ, organisationer eller institutioner som ansvarar för patientsäkerhet i den berörda medlemsstaten. De ska också säkerställa att de myndigheter som ansvarar för läkemedel i den medlemsstaten får information om alla misstänkta biverkningar som någon annan myndighet i den medlemsstaten får kännedom om. Dessa rapporter ska identifieras på lämpligt sätt i de blanketter som avses i artikel 104 i förordning (EU) 2026/...⁺.
6. Om det inte finns välgrundade skäl som följer av farmakovigilans får medlemsstater inte införa ytterligare skyldigheter för innehavare av godkännande för försäljning med avseende på rapportering av misstänkta biverkningar.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

AVSNITT 4

PERIODISKA SÄKERHETSRAPPORTER

Artikel 111

Periodiska säkerhetsrapporter

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska elektroniskt lämna in periodiska säkerhetsrapporter till läkemedelsmyndigheten med följande innehåll:
 - a) Sammanfattningar av uppgifter som är relevanta för nytta/risikförhållandet för läkemedlet, inklusive resultaten av alla studier med beaktande av deras potentiella inverkan på godkännandet för försäljning.
 - b) En vetenskaplig utvärdering av nytta/risikförhållandet för läkemedlet.
 - c) Alla uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och alla uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning har om forskrivningsvolymen, för läkemedlet, inklusive en beräkning av antalet människor som exponeras för läkemedlet.

De uppgifter som lämnas in i enlighet med första stycket c ska skilja mellan försäljning och volymer som genereras inom unionen och de som genereras utanför unionen.

2. Den utvärdering som avses i punkt 1 första stycket b ska grundas på alla tillgängliga uppgifter, inklusive uppgifter från kliniska prövningar för icke godkända terapeutiska indikationer och populationer.
3. Läke-medelsmyndigheten ska göra de periodiska säkerhetsrapporter som avses i punkt 1 tillgängliga för medlemsstaternas behöriga myndigheter, ledamöterna i kommittén för farmakovigilans och riskbedömning och i kommittén för humanläkemedel samt medlemmarna i samordningsgruppen genom det arkiv för periodiska säkerhetsrapporter som upprättats genom artikel 105 i förordning (EU) 2026/...⁺.
4. Genom undantag från punkt 1 ska de innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som avses i artikel 10 eller 14 endast behöva lämna in periodiska säkerhetsrapporter för sådana läkemedel till den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läke-medelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, om
 - a) denna skyldighet har fastställts som ett villkor i godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 47 eller 48, eller
 - b) rapporten efterfrågas av den behöriga myndigheten i en medlemsstat eller av läke-medelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, på grund av farhågor i samband med uppgifter från farmakovigilansen eller på grund av att det saknas periodiska säkerhetsrapporter vad gäller en aktiv substans efter det att godkännandet för försäljning har beviljats.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Genom undantag från punkt 1 ska de innehavare av registrering av läkemedel som avses i artikel 130 eller 138.1 endast behöva lämna in periodiska säkerhetsrapporter för sådana läkemedel om detta efterfrågas av den behöriga myndigheten i en medlemsstat på grund av farhågor i samband med uppgifter från farmakovigilansen.

Den behöriga myndigheten i en medlemsstat eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska översända utredningsrapporterna om de periodiska säkerhetsrapporter som avses i första stycket i denna punkt till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, som ska avgöra om det finns behov av en enda utredningsrapport för alla godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller samma aktiva substans, och informera samordningsgruppen eller kommittén för humanläkemedel om detta, i enlighet med de förfaranden som fastställs i artiklarna 112.4 och 114.

Artikel 112

Frekvens för periodiska säkerhetsrapporter

1. Det ska anges i godkännandet för försäljning hur ofta de periodiska säkerhetsrapporter som avses i artikel 111 ska lämnas in.

Datumen för inlämning av de periodiska säkerhetsrapporterna enligt den angivna frekvensen ska beräknas från den dag då godkännandet för försäljning beviljades.

2. Innehavare av de godkännanden för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och för vilka det inte som ett villkor för godkännandet för försäljning har fastställts frekvens och inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna, ska lämna in de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med andra stycket i denna punkt om inte en annan frekvens eller andra inlämningsdatum fastställs i godkännandet för försäljning eller fastställs i enlighet med punkterna 4, 5 och 6.

Periodiska säkerhetsrapporter ska lämnas in till de behöriga myndigheterna i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, omedelbart på begäran eller enligt följande:

- a) Om ett läkemedel ännu inte har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad efter beviljandet av godkännandet för försäljning och fram till utsläppandet på marknaden.
 - b) Om ett läkemedel har släppts ut på marknaden, en gång om året under de fem första åren efter det första utsläppandet på marknaden, vart tredje år under de sex följande åren och därefter vart femte år.
3. Punkt 2 ska även tillämpas på läkemedel som godkänts i endast en medlemsstat och för vilka punkt 4 inte är tillämplig.

4. Om läkemedel för vilka det har beviljats olika godkännanden för försäljning innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser, får den frekvens och de inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna som följer av tillämpningen av punkterna 1 och 2 ändras och harmoniseras så att det blir möjligt att göra en enda bedömning inom ramen för ett samarbetsförfarande för de periodiska säkerhetsrapporterna och att fastställa ett referensdatum för unionen från vilket datumen för inlämningen av rapporterna ska beräknas.

Den harmoniserade frekvensen för inlämning av rapporterna och referensdatumet för unionen får, efter samråd med kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, fastställas av någon av följande:

- a) Kommittén för humanläkemedel, om minst ett av godkännandena för försäljning av de läkemedel som innehåller den berörda aktiva substansen har beviljats i enlighet med centraliserade förfarandet i artikel 3 i förordning (EU) 2026/...⁺.
- b) Samordningsgruppen, i andra fall än de som avses i led a.

Den harmoniserade frekvensen för inlämning av rapporterna som fastställts enligt denna punkt ska offentliggöras av läkemedelsmyndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning i enlighet med detta.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. För tillämpningen av punkt 4 ska unionens referensdatum för läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser vara något av följande:
- a) Det datum då det första godkännandet för försäljning beviljades i unionen för ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.
 - b) Om det datum som avses i led a inte kan fastställas, det tidigaste av de kända datumen för godkännande för försäljning av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.
6. Innehavare av godkännande för försäljning ska ha rätt att begära att kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, fastställer referensdatum för unionen eller ändrar frekvensen för inlämning av de periodiska säkerhetsrapporterna av ett av följande skäl:
- a) Av folkhälsoskäl.
 - b) För att undvika dubbla bedömningar.
 - c) För att uppnå internationell harmonisering.

En sådan begäran ska lämnas in skriftligen och vara vederbörligen motiverad. Kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen ska efter samråd med kommittén för farmavigilans och riskbedömning antingen bifalla eller avslå denna begäran. Alla ändringar av referensdatumerna för unionen eller frekvensen för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter ska offentliggöras av läkemedelsmyndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning i enlighet med detta.

7. Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra en förteckning över referensdatum för unionen och frekvens för inlämning av de periodiska säkerhetsrapporterna genom den europeiska webbportalen för läkemedel.

Alla ändringar av den frekvens eller de inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna som anges i godkännandet för försäljning till följd av tillämpningen av punkterna 4, 5 och 6 ska få verkan fyra månader efter dagen för det offentliggörande som avses i första stycket.

Artikel 113

Bedömning av periodiska säkerhetsrapporter

Medlemsstatens behöriga myndigheter ska bedöma de periodiska säkerhetsrapporterna för att fastställa om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats eller om nytta/riskförhållandet för läkemedlen har ändrats.

Artikel 114

En enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter

1. En enda bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna ska göras för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat och, i de fall som avses i artikel 112.4, 112.5 och 112.6, för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser och för vilka ett referensdatum för unionen och en frekvens för inlämning av de periodiska säkerhetsrapporterna har fastställts.

Den enda bedömningen ska utföras av någon av följande:

- a) En medlemsstat som utsetts av samordningsgruppen, om inte något av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i artikel 3 i förordning (EU) 2026/...⁺.
- b) En rapportör som utsetts av kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i artikel 3 i förordning (EU) 2026/...⁺.

När samordningsgruppen utser en medlemsstat i enlighet med andra stycket a ska den ta hänsyn till om någon medlemsstat är en referensmedlemsstat i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Medlemsstaten eller rapportören, beroende på vad som är tillämpligt, ska utarbeta en utredningsrapport inom 60 dagar från mottagandet av den periodiska säkerhetsrapporten och översända den till läkemedelsmyndigheten och de berörda medlemsstaterna. Läkemedelsmyndigheten ska översända rapporten till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning får lämna synpunkter till läkemedelsmyndigheten och till medlemsstaten eller rapportören inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten. Om rapporten innehåller frågor riktade till innehavaren av godkännandet för försäljning ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna svar inom dessa 30 dagar.

3. Medlemsstaten eller rapportören ska inom 15 dagar från mottagandet av de synpunkter som avses i punkt 2 andra stycket uppdatera utredningsrapporten med beaktande av dessa synpunkter, och vidarebefordra den till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning. Kommittén för farmakovigilans och riskbedömning ska vid sitt nästa möte anta utredningsrapporten med eller utan ytterligare ändringar och utfärda en rekommendation. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter och skälen för dessa anges.

Läkemedelsmyndigheten ska inkludera den antagna utredningsrapporten och rekommendationen i det arkiv för periodiska säkerhetsrapporter som upprättats enligt artikel 105 i förordning (EU) 2026/...⁺ och vidarebefordra dem till innehavaren av godkännandet för försäljning.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Artikel 115

Regulatoriska åtgärder med avseende på periodiska säkerhetsrapporter

Efter den bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna som avses i artikel 113 ska medlemsstaternas behöriga myndigheter överväga om det är nödvändigt att vidta några åtgärder i fråga om godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet samt behålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning, beroende på vad som är lämpligt.

Artikel 116

Förfarande för regulatoriska åtgärder med avseende på periodiska säkerhetsrapporter

1. Vid en enda bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 114.1, i vilken det rekommenderas åtgärder i fråga om mer än ett godkännande för försäljning och inget av dessa är ett centraliserat godkännande för försäljning, ska samordningsgruppen, inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beakta utredningsrapporten och nå en ståndpunkt om att behålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidsplan för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om de åtgärder som ska vidtas, ska ordföranden bekräfta överenskommelsen och översända den till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna.

Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att behålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den tidsplan för genomförandet som fastställts i överenskommelsen.

Vid en överenskommelse om att en ändring ska göras ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en lämplig ansökan om en ändring till medlemsstaternas behöriga myndigheter, inklusive en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom den fastställda tidsplanen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås med enhällighet, ska den ståpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen vidarebefordras till kommissionen, som ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 45.

När den överenskommelse som nåts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståpunkt som stöds av en majoritet av medlemsstaterna skiljer sig från den rekommendation från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning som avses i artikel 14.3, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Vid en enda bedömning av de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 114.1, i vilken det rekommenderas åtgärder i fråga om mer än ett godkännande för försäljning och minst ett av dessa är ett centraliserat godkännande för försäljning, ska kommittén för humanläkemedel, inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beakta utredningsrapporten och anta ett yttrande vad gäller bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidsplan för genomförandet av yttrandet.
4. När det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 skiljer sig från den rekommendation från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning som avses i artikel 114.3, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.
5. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen genom genomförandeakter
 - a) anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som berörs av förfarandet i detta avsnitt, och
 - b) anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de centraliserade godkännanden för försäljning som berörs av förfarandet i detta avsnitt, om det i yttrandet anges att det krävs regulatoriska åtgärder avseende godkännandet för försäljning.

6. Artikel 45 ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i punkt 5 a i den här artikeln och på medlemsstaternas genomförande av det.
7. Artikel 14 i förordning (EU) 2026/...⁺ ska tillämpas på det beslut som avses i punkt 5 b i den här artikeln. När kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna enligt artikel 59 i förordning (EU) 2026/...⁺.

AVSNITT 5

SIGNALDETEKTION

Artikel 117

Övervakning och detektion av signaler

1. När det gäller läkemedel som godkänts i enlighet med kapitel III ska medlemsstaternas behöriga myndigheter i samarbete med läkemedelsmyndigheten vidta följande åtgärder:
 - a) Övervaka resultatet av de åtgärder för riskminimering som ingår i riskhanteringsplaner och av de villkor som avses i artikel 47.1 a–g och i) samt i artikel 48 och eventuella skyldigheter som införts i enlighet med artikel 89.1 a, b och c.
 - b) Bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- c) Övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats och om dessa risker påverkar nytta/riskförhållandet.
2. Kommittén för farmakovigilans och riskbedömning ska göra en första analys och prioritering av signaler om nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i nytta/riskförhållandet. Om den anser att det kan behövas en uppföljning, ska bedömningen av dessa signaler och överenskommelser om eventuella senare åtgärder vad gäller godkännandet för försäljning utföras inom en tidsperiod som står i proportion till frågans omfattning och allvar. När så är lämpligt får bedömningen av dessa signaler ingå i en pågående bedömning av en periodisk säkerhetsrapport eller ett pågående förfarande i enlighet med artiklarna 94–98 och 118–120 i detta direktiv eller artikel 57 i förordning (EU) 2026/...⁺.
3. Läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter och innehavaren av godkännandet för försäljning ska underrätta varandra om det upptäcks nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i nytta/riskförhållandet.
4. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning underrättar läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter om det har upptäcks nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i nytta/riskförhållandet.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

AVSNITT 6

SKYNDSAMT UNIONSFÖRFARANDE

Artikel 118

Inledande av ett skyndsamt unionsförfarande

1. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på vad som är lämpligt, ska på grundval av farhågor som framkommit vid utvärderingen av uppgifter från farmakovigilansen, inleda det förfarande som fastställs i detta avsnitt (*det skyndsamma unionsförfarandet*) genom att underrätta de andra medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om något av följande gäller:
 - a) Den överväger att tillfälligt återkalla eller upphäva ett godkännande för försäljning.
 - b) Den överväger att förbjuda tillhandahållandet av ett läkemedel.
 - c) Den överväger att avslå förnyelsen av ett godkännande för försäljning.
 - d) Den underrättas av innehavaren av godkännandet för försäljning om att innehavaren, på grund av säkerhetsproblem, har avbrutit utsläppandet på marknaden av ett läkemedel eller har vidtagit åtgärder för att dra tillbaka ett godkännande för försäljning, eller har för avsikt att vidta sådana åtgärder eller inte har ansökt om förnyat godkännande för försäljning.

2. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på vad som är lämpligt, ska på grundval av farhågor som framkommit vid utvärderingen av uppgifter från farmakovigilansen, informera de andra medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen när den anser att det krävs en ny kontraindikation, en minskning av den rekommenderade dosen eller en begränsning av de terapeutiska indikationerna för ett läkemedel. I informationen ska de åtgärder som övervägs samt skälen för dessa åtgärder sammanfattas.

En medlemsstat eller kommissionen, beroende på vad som är lämpligt, ska när den anser att det behövs brådskande åtgärder i något av de fall som avses i första stycket, inleda det skyndsamma unionsförfarandet.

När det skyndsamma unionsförfarandet inte inleds för läkemedel som godkänts i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4 ska samordningsgruppen uppmärksammas på detta.

Artikel 98 ska vara tillämplig när unionens intressen berörs.

3. När det skyndsamma unionsförfarandet inleds ska läkemedelsmyndigheten kontrollera om säkerhetsproblemen gäller andra läkemedel än det som den information som avses i punkterna 1 och 2 avser, eller om säkerhetsproblemen gäller alla läkemedel som tillhör samma grupp eller terapeutiska klass.

När det berörda läkemedlet är godkänt i mer än en medlemsstat ska läkemedelsmyndigheten utan onödigt dröjsmål underrätta den som inlett det skyndsamma unionsförfarande som avses i punkt 2 andra stycket om resultatet av kontrollen, och de förfaranden som fastställs i artiklarna 119 och 120 ska tillämpas. I annat fall ska säkerhetsproblemen hanteras av den berörda medlemsstaten. Läkemedelsmyndigheten eller medlemsstaten, i förekommande fall, ska göra informationen om att det skyndsamma unionsförfarandet har inletts tillgänglig för innehavare av godkännande för försäljning.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 1 och 2 i denna artikel och av artiklarna 119 och 120 får en medlemsstat, när brådskande åtgärder krävs för att skydda folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av det berörda läkemedlet på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits enligt det skyndsamma unionsförfarandet. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, läkemedelsmyndigheten och övriga medlemsstater om skälen för sina åtgärder.
5. När som helst under det förfarande som fastställs i artiklarna 119 och 120 får kommissionen begära att en medlemsstat där läkemedlet har godkänts omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

När förfarandets omfattning, vilken fastställts i enlighet med punkterna 1 och 2, inbegriper läkemedel som omfattas av centraliserade godkännanden för försäljning, får kommissionen när som helst under det skyndsamma unionsförfarandet omedelbart vidta tillfälliga åtgärder avseende dessa godkännanden för försäljning.

6. Den information som avses i punkterna 1 och 2 kan gälla ett enskilt läkemedel eller en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass.

Om läkemedelsmyndigheten konstaterar att säkerhetsproblemet gäller fler läkemedel än dem som omfattas av den information som avses i punkterna 1 och 2 eller att säkerhetsproblemet gäller alla läkemedel som tillhör samma grupp eller terapeutiska klass, ska den utöka förfarandets omfattning i enlighet med detta.

När det skyndsamma unionsförfarandet gäller en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning och som tillhör den gruppen läkemedel eller terapeutiska klassen också omfattas av förfarandet.

7. När den information som avses i punkterna 1 och 2 lämnas ska medlemsstaten ge läkemedelsmyndigheten tillgång till all relevant vetenskaplig information som den har tillgång till och alla bedömningar som den utfört.

Artikel 119

Vetenskaplig bedömning enligt det skyndsamma unionsförfarandet

1. Efter att ha mottagit den information som avses i artikel 118.1 och 118.2 ska läkemedelsmyndigheten genom den europeiska webbportalen för läkemedel offentligt meddela att det skyndsamma unionsförfarandet har inletts. Samtidigt får medlemsstaterna offentligt meddela att det skyndsamma unionsförfarandet inletts på sina nationella webbportaler.

I meddelandet ska det ärende som läkemedelsmyndigheten underrättats om i enlighet med artikel 118, och läkemedlen och, i förekommande fall, de berörda aktiva substanserna, anges. Det ska innehålla information om den rätt som innehavare av godkännande för försäljning, hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten har att till läkemedelsmyndigheten lämna information som är relevant för förfarandet, och i meddelandet ska det anges hur denna information får lämnas.

2. Kommittén för farmakovigilans och riskbedömning ska bedöma ärendet som läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 118 har underrättats om. Den rapportör som utsetts av kommittén för farmakovigilans och riskbedömning i enlighet med artikel 159 i förordning (EU) 2026/...⁺ ska ha ett nära samarbete med den rapportör som utsetts av kommittén för humanläkemedel i enlighet med artikel 159 i förordning (EU) 2026/...⁺ och med referensmedlemsstaten för det berörda läkemedlet.

För den bedömning som avses i första stycket får innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in skriftliga synpunkter.

Om ärendets brådskande natur så tillåter får kommittén för farmakovigilans och riskbedömning anordna offentliga utfrågningar, om den anser att det är motiverat, i synnerhet med avseende på säkerhetsproblemets omfattning och allvar. De offentliga utfrågningarna ska anordnas i enlighet med de villkor som läkemedelsmyndigheten angett, och ska meddelas genom den europeiska webbportalen för läkemedel. Vid utfrågningen ska kommittén för farmakovigilans och riskbedömning också vederbörligt beakta läkemedlets terapeutiska effekt och kliniska sammanhang. I meddelandet ska villkoren för deltagande anges.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Läkemedelsmyndigheten ska, i samråd med berörda parter, utarbeta förfaranderegler för organisation och genomförande av offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 153.1 i förordning (EU) 2026/...⁺.

När en innehavare av godkännande för försäljning eller någon annan person som avser lämna information har konfidentiella uppgifter som är relevanta för det ärende som förfarandet gäller, kan denna begära att få lämna dessa uppgifter till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning vid en sluten utfrågning.

3. Inom 60 dagar från det att informationen har lämnats ska kommittén för farmakovigilans och riskbedömning utfärda en rekommendation med angivande av de bakomliggande skälen och med vederbörligt beaktande av läkemedlets terapeutiska effekt.

I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter och skälen för dessa anges. Om ärendet är brådskande får kommittén för farmakovigilans och riskbedömning på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist. Rekommendationen ska innehålla en av följande eller en kombination av följande slutsatser:

- a) Det krävs inga fler utvärderingar eller åtgärder på unionsnivå.
- b) Innehavaren av godkännandet för försäljning bör utföra ytterligare utvärdering av uppgifterna och göra en uppföljning av resultaten av den utvärderingen.
- c) Innehavaren av godkännandet för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter godkännande och göra en uppföljande utvärdering av resultaten av den studien.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- d) Medlemsstaterna eller innehavaren av godkännandet för försäljning bör vidta åtgärder för riskminimering.
 - e) Godkännandet för försäljning bör tillfälligt återkallas, upphävas eller inte förnyas.
 - f) Godkännandet för försäljning bör ändras.
4. Vid tillämpning av punkt 3 d ska det i rekommendationen anges vilka åtgärder för riskminimering som rekommenderas och eventuella villkor för eller begränsningar av godkännandet för försäljning, inklusive tidsplanen för genomförandet.
5. Vid tillämpning av punkt 3 f, när rekommendationen är att ändra eller lägga till information i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska det i rekommendationen föreslås vilken ordalydelse som ska användas för sådan ändrad eller tillagd information och det ska anges var denna ordalydelse bör placeras i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln.

Artikel 120

Uppföljning av rekommendationer som gjorts inom ramen för det skyndsamma unionsförfarandet

1. När det skyndsamma unionsförfarande, vars omfattning fastställts i enlighet med artikel 118.6, inte inbegriper något centraliserat godkännande för försäljning, ska samordningsgruppen, inom 30 dagar från mottagandet av den rekommendation från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning som avses i artikel 119.3, beakta rekommendationen och nå en ståndpunkt om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avslå förnyelsen av det berörda godkännandet för försäljning, inklusive en tidsplan för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten. Om det krävs att ståndpunkten antas skyndsamt, får samordningsgruppen på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist.
2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om de åtgärder som ska vidtas, ska ordföranden dokumentera överenskommelsen och översända den till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avslå förnyelsen av det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidsplan för genomförandet som fastställts i överenskommelsen.

Vid en överenskommelse om att en ändring ska göras ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en lämplig ansökan om en ändring till medlemsstaternas behöriga myndigheter, inklusive en uppdaterad produktresumé och en uppdaterad bipacksedel, inom den fastställda tidsplanen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås med enhällighet, ska den ståpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen vidarebefordras till kommissionen, som ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 45.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen skiljer sig från den rekommendation från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning som avses i artikel 119.3, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. När förfarandet, vars omfattning fastställts i enlighet med artikel 118.6, inbegriper minst ett centraliserat godkännande för försäljning, ska kommittén för humanläkemedel, inom 30 dagar från mottagandet av den rekommendation från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning som avses i artikel 119.3, beakta rekommendationen och utfärda ett yttrande om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avslå förnyelsen av de berörda godkännandena för försäljning. Om det krävs att ståpunkten antas skyndsamt, får kommittén för humanläkemedel på förslag av sin ordförande medge en kortare tidsfrist.

När det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i första stycket i denna punkt skiljer sig från den rekommendation från kommittén för farmavigilans och riskbedömning som avses i artikel 119.3, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen genom genomförandeakter
 - a) anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som omfattas av det skyndsamma unionsförfarandet,
 - b) anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande, upphävande eller avslag av förnyelsen av de centraliserade godkännanden för försäljning som berörs av det skyndsamma unionsförfarandet, om det i yttrandet anges att det krävs regulatoriska åtgärder avseende godkännandet för försäljning.
5. Artikel 45 ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i punkt 4 a i denna artikel och på medlemsstaternas genomförande av det.
6. Artikel 14 i förordning (EU) 2026/...⁺ ska tillämpas på det beslut som avses i punkt 4 b i denna artikel. När kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktar sig till medlemsstaterna enligt artikel 59 i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

AVSNITT 7

TILLSYN ÖVER ICKE-INTERVENTIONELLA SÄKERHETSSTUDIER EFTER GODKÄNNANDE

Artikel 121

Icke-interventionella säkerhetsstudier efter godkännande

1. Detta avsnitt ska tillämpas på icke-interventionella säkerhetsstudierefter godkännande som inleds, genomförs eller finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, antingen frivilligt eller till följd av ett krav i enlighet med artikel 47 eller 89, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.
2. Detta avsnitt påverkar varken medlemsstaternas krav eller unionens krav för att säkerställa välbefinnande och rättigheter för deltagare i icke-interventionella säkerhetsstudier efter godkännande.
3. Studierna ska inte genomföras om det faktum att studien utförs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas.
4. Ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionella säkerhetsstudier godkännande ska begränsas till kompensation för tid och utgifter.
5. Medlemsstatens behöriga myndighet får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in protokoll och lägesrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien utförs.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten om studien till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där studien utfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats.
7. Medan studien utförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som genereras och beakta deras konsekvenser vad gäller nytta/risikförhållandet för det berörda läkemedlet.

All ny information som kan påverka utvärderingen av nytta/risikförhållandet för ett läkemedel ska meddelas de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet har godkänts i enlighet med artikel 92.

Den skyldighet som fastställs i andra stycket i denna punkt påverkar inte den information om resultaten av studier som innehavaren av godkännandet för försäljning ska göra tillgänglig genom de periodiska säkerhetsrapporterna enligt artikel 111.

8. Artiklarna 122–125 ska uteslutande tillämpas på de studier som avses i punkt 1 i denna artikel och som utförs till följd av ett krav i enlighet med artikel 47 eller 89.

Artikel 122

Överenskommelse om ett protokoll för en icke-interventionell äkerhetsstudie efter godkännande

1. Innan en studie utförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in ett utkast till protokoll till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begärt studien i enlighet med artikel 89. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in ett utkast till protokoll till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien utförs.
2. Inom 60 dagar från det att det utkast till protokoll som avses i punkt 1 har lämnats in ska medlemsstatens behöriga myndighet eller kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beroende på vad som är lämpligt, utfärda
 - a) ett meddelande om godkännande av utkastet till protokoll,
 - b) ett meddelande om invändning, som utförligt anger skälen för invändningen, när
 - i) den anser att användningen av ett läkemedel främjas av att studien utförs,
 - ii) den anser att utformningen av studien inte uppfyller dess syfte, eller
 - c) ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av tillämpningsområdet för förordning (EU) nr 536/2014.

3. Studien får inledas endast när den har godkänts skriftligen av medlemsstatens behöriga myndighet eller av kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beroende på vad som är lämpligt.

När ett meddelande om godkännande av utkastet till protokoll som avses i punkt 2 a har utfärdats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska utföras och får därefter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet.

Artikel 123

Uppdatering av ett protokoll för en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande

När en studie har inletts ska alla större ändringar av protokollet lämnas in, innan de genomförs, till medlemsstatens behöriga myndighet eller till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beroende på vad som är lämpligt. Medlemsstatens behöriga myndighet eller kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beroende på vad som är lämpligt, ska bedöma ändringarna och underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om sitt godkännande eller sin invändning. I tillämpliga fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning underrätta de medlemsstater där studien utförs.

Artikel 124

Slutrapport om en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande

1. När studien har slutförts ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en slutrapport om studien till medlemsstatens behöriga myndighet eller till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beroende på vad som är lämpligt, inom tolv månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats, om inte ett skriftligt undantag har beviljats av medlemsstatens behöriga myndighet eller av kommittén för farmakovigilans och riskbedömning.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utvärdera om studieresultaten påverkar godkännandet för försäljning och ska vid behov lämna in en ansökan till medlemsstaternas behöriga myndigheter om ändring av godkännandet för försäljning.
3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på elektronisk väg lämna in en sammanfattning av studieresultaten, tillsammans med slutrapporten om studien, till medlemsstatens behöriga myndighet eller till kommittén för farmakovigilans och riskbedömning, beroende på vad som är lämpligt.

Artikel 125

Rekommendationer till följd av inlämningen av en slutrapport om icke-interventionella säkerhetsstudier efter godkännande

1. På grundval av studieresultaten och efter samråd med innehavaren av godkännandet för försäljning får kommittén för farmakovigilans och riskbedömning utfärda rekommendationer om godkännandet för försäljning, med angivande av de bakomliggande skälen. I rekommendationerna ska avvikande ståndpunkter och skälen för dessa anges.

2. När det enligt punkt 1 utfärdas rekommendationer om att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva ett nationellt godkännande för försäljning ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen komma överens om en ståndpunkt i frågan, med beaktande av de rekommendationer som avses i punkt 1, inklusive en tidsplan för genomförandet av den överenskomna ståndpunkten.

Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om de åtgärder som ska vidtas, ska ordföranden dokumentera överenskommelsen och översända den till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidsplan för genomförandet som fastställts i överenskommelsen.

Vid en överenskommelse om att en ändring ska göras, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en lämplig ansökan om en ändring till medlemsstatens behöriga myndigheter, inklusive en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom den fastställda tidsplanen för genomförandet.

Överenskommelsen ska offentliggöras på den europeiska webbportal för läkemedel som upprättats i enlighet med artikel 106 i förordning (EU) 2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Om en överenskommelse inte kan nås med enhällighet, ska den ståndpunkt som stöds av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen, tillsammans med en detaljerad redogörelse för de frågor om vilka medlemsstaterna inte har kunnat nå en överenskommelse samt alla avvikande ståndpunkter som medlemsstaterna har framfört och de vetenskapliga grunder som ligger till grund för dessa, vidarebefordras till kommissionen, som ska tillämpa det förfarande som fastställs i artikel 45.
4. När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som stöds av en majoritet av medlemsstaterna skiljer sig från den rekommendation från kommittén för farmakovigilans och riskbedömning som avses i punkt 1, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

AVSNITT 8

GENOMFÖRANDE, VÄGLEDNING OCH RAPPORTERING

Artikel 126

Genomförandeakter i samband med farmakovigilans

1. För att harmonisera genomförandet av den farmakovigilans som föreskrivs i detta direktiv ska kommissionen anta genomförandeakter inom följande områden för vilka farmakovigilans föreskrivs i artiklarna 99, 102, 103, 108–111, 117, 122 och 124 och i punkterna 14, 15 och 16 i bilaga I, genom att fastställa följande:
 - a) Innehåll i och regler om underhåll av den masterfil för systemet för farmakovigilans som innehavaren av godkännandet för försäljning har.
 - b) Minimikrav för kvalitetssystemet för genomförandet av farmakovigilans som utförs av medlemsstaternas behöriga myndigheter och av innehavaren av godkännandet för försäljning.
 - c) Regler om användning av internationellt vedertagen terminologi och internationellt vedertagna format och standarder vid genomförandet av farmakovigilans.
 - d) Minimikrav för övervakningen av uppgifter i Eudravigilance-databasen för att fastställa om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats.
 - e) Format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar från medlemsstater och innehavaren av godkännandet för försäljning.

- f) Format och innehåll för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner.
 - g) Format för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om icke-interventionella säkerhetsstudier efter godkännande.
2. De genomförandeakter som avses i punkt 1 ska utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbetet på området för farmakovigilans och ska vid behov revideras med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

Artikel 127

Vägledning för att underlätta genomförandet av farmakovigilans

Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med medlemsstaternas behöriga myndigheter och andra berörda parter utarbeta följande:

- a) Vägledning om god praxis vad gäller farmakovigilans för de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna, läkemedelsmyndigheten och innehavare av godkännande för försäljning.
- b) Vetenskaplig vägledning om effektstudier efter godkännande.

Artikel 128

Rapportering om farmakovigilansuppgifter

Kommissionen ska offentliggöra en rapport om medlemsstaternas och läkemedelsmyndighetens genomförande av farmakovigilansuppgifterna vart tredje år. Den första rapporten ska offentliggöras senast den ... [fem år från dagen för detta direktivs ikraftträdande]

Kapitel X

Homeopatiska läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel

AVSNITT 1

SÄRSKILDA BESTÄMMELSER AVSEENDE HOMEOPATISKA LÄKEMEDEL

Artikel 129

Registrering eller godkännande av homeopatiska läkemedel

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att homeopatiska läkemedel som tillverkas och släpps ut på marknaden i unionen är registrerade i enlighet med artiklarna 130 och 131 eller godkända i enlighet med artikel 137.1, såvida inte sådana homeopatiska läkemedel omfattas av en registrering eller ett godkännande som beviljats i enlighet med nationell lagstiftning till och med den 31 december 1993. När det gäller registrering ska kapitel III avsnitten 3 och 4 samt artikel 41.1, 41.2 och 41.3 gälla i tillämpliga delar.

2. Medlemsstaterna ska fastställa ett förenklat registreringsförfarande enligt artikel 130 för homeopatiska läkemedel.

Artikel 130

Förenklat registreringsförfarande för homeopatiska läkemedel

1. Ett förenklat registreringsförfarande får tillämpas på homeopatiska läkemedel som uppfyller samtliga följande villkor:
 - a) De administreras oralt eller appliceras utvärtes.
 - b) Ingen specifik terapeutisk indikation förekommer i märkningen av det homeopatiska läkemedlet, framgår av det homeopatiska läkemedlets namn eller anges i någon åtföljande information.
 - c) Spädningsgraden är tillräcklig för att garantera att det homeopatiska läkemedlet är säkert.
2. Vid tillämpning av punkt 1 c får det homeopatiska läkemedlet inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen eller mer än en hundraedel av den lägsta dos som används allopatiskt med avseende på aktiva substanser vars förekomst i ett allopatiskt läkemedel medför krav på att det ska vara receptbelagt .
3. Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att ändra punkt 2 i den här artikeln i syfte att ta hänsyn till den vetenskapliga utvecklingen.

Vid tidpunkten för registrering ska medlemsstaterna bestämma vilken receptstatus som ska gälla för utlämnande av det homeopatiska läkemedlet.

4. De kriterier och förfaranderegler som fastställts i artikel 1.9, artikel 33, kapitel III avsnitt 6 samt artiklarna 194, 198 och 205 ska i tillämpliga delar gälla för det förenklade registreringsförfarandet för homeopatiska läkemedel, med undantag för bevis på terapeutisk effekt.

Artikel 131

Krav för ansökan om förenklad registrering

1. Innehavaren av en förenklad registrering av ett homeopatiskt läkemedel ska vara etablerad i unionen.
2. En ansökan om förenklad registrering får omfatta en serie homeopatiska läkemedel som härrör från samma homeopatiska stamberedning eller stamberedningar. Följande ska ingå i ansökan särskilt för att visa den farmaceutiska kvaliteten och att det berörda homeopatiska läkemedlet uppvisar homogenitet mellan satserna:
 - a) Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen eller stamberedningarna, tillsammans med en uppgift om olika administreringsvägar, läkemedelsformer och spädningsgrad som ska registreras.

- b) Dokumentation som beskriver hur den homeopatiska stammen eller stammarna framställs och kontrolleras och som styrker deras homeopatiska användning med stöd av en adekvat bibliografi.
- c) Tillverknings- och kontrolljournal för varje läkemedelsform och en beskrivning av metoden för spädning och potensering.
- d) Om det homeopatiska läkemedlet innehåller biologiska substanser, dokumentation om de åtgärder som vidtagits för att säkerställa att det inte innehåller patogener.
- e) Tillverkningstillstånd för det berörda homeopatiska läkemedlet.
- f) Kopior eller referenser som visar eventuella registreringar eller godkännanden som utfärdats för samma homeopatiska läkemedel i andra medlemsstater.
- g) En eller flera mock-ups av den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren för de homeopatiska läkemedel som ska registreras.
- h) Uppgifter om det homeopatiska läkemedlets stabilitet och hållbarhet.
- i) Sökandens namn eller firma och stadigvarande adress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren.

Artikel 132

Tillämpning av det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande av homeopatiska läkemedel

1. Artiklarna 41.4 och 41.5, 42–45 och 98 ska inte tillämpas på de homeopatiska läkemedel som avses i artikel 130.1.
2. Kapitel III avsnitten 3–5 ska inte tillämpas på de homeopatiska läkemedel som avses i artikel 137.1.

Artikel 133

Märkning av homeopatiska läkemedel

Homeopatiska läkemedel, med undantag för de som avses i artikel 130.1, ska märkas i enlighet med kapitel VI och identifieras genom en tydlig och läsbar uppgift på etiketterna om deras homeopatiska karaktär.

Artikel 134

Särskilda krav för märkning av vissa homeopatiska läkemedel

1. Märkningen och, i förekommande fall, bipacksedeln för sådana homeopatiska läkemedel som avses i artikel 130.1 ska, utöver den tydliga uppgiften ”homeopatiskt läkemedel”, innehålla följande uppgifter och ingen information därutöver:
 - a) Det vetenskapliga namnet på stammen eller stammarna åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används i enlighet med artikel 5.1.67.

- b) Namn och adress för innehavaren av registreringen och, i förekommande fall, tillverkaren.
- c) Administreringsmetod och vid behov administreringsväg.
- d) Läkemedelsform och innehåll uttryckt i vikt, volym eller antal doser av det homeopatiska läkemedlet.
- e) Utgångsdatum i klartext (månad, år).
- f) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.
- g) En särskild varningstext, om en sådan krävs för det homeopatiska läkemedlet.
- h) Tillverkarens satsnummer.
- i) Registreringsnummer.
- j) Texten ”homeopatiskt läkemedel utan godkända terapeutiska indikationer”.
- k) En varningstext som uppmanar patienterna att inte avbryta någon pågående medicinsk behandling som förskrivs eller anvisas av hälso- och sjukvårdspersonal i samband med att de använder det homeopatiska läkemedlet.

- l) För bipacksedeln: Datum då bipacksedeln senast reviderades.
- m) En förteckning över de hjälpämnen som har känd verkan och som ingår i den detaljerade vägledning som offentliggörs enligt artikel 80.

När det gäller första stycket a får de vetenskapliga namnen på stammarna i märkningen kompletteras med ett fantasinamn, om det homeopatiska läkemedlet består av två eller fler stammar.

- 2. Utan hinder av punkt 1 får medlemsstater kräva att vissa typer av märkning används för att visa
 - a) priset på det homeopatiska läkemedlet,
 - b) villkoren för läkemedelssubvention.

Artikel 135

Marknadsföring av homeopatiska läkemedel

Kapitel XIII ska tillämpas på alla homeopatiska läkemedel, med undantag för artikel 179.1 som inte ska tillämpas på de homeopatiska läkemedel som avses i artikel 130.1. Endast den information som anges i artikel 134.1 får dock användas i marknadsföringen av de homeopatiska läkemedel som avses i artikel 130.1.

Artikel 136

Utbyte av information om homeopatiska läkemedel

Medlemsstaterna ska meddela varandra all den information som är nödvändig för att garantera kvaliteten och säkerheten hos homeopatiska läkemedel som tillverkas och saluförs inom unionen, och i synnerhet den information som avses i artiklarna 205 och 206.

Artikel 137

Andra krav för homeopatiska läkemedel

1. Andra homeopatiska läkemedel än de som avses i artikel 130.1 ska beviljas ett godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 7 och 10–15.
2. En medlemsstat får inom sitt territorium införa eller behålla särskilda regler för prekliniska tester och kliniska studier av andra homeopatiska läkemedel än de som avses i artikel 130.1, i enlighet med de principer och särdrag som utmärker homeopatin i den medlemsstaten.

I så fall ska den berörda medlemsstaten underrätta kommissionen om de särskilda regler som gäller.

3. Kapitel IX ska tillämpas på homeopatiska läkemedel, med undantag för dem som avses i artikel 130.1. Kapitel XI, kapitel XII avsnitt 1 och kapitel XIV ska tillämpas på homeopatiska läkemedel.

AVSNITT 2

SÄRSKILDA BESTÄMMELSER

AVSEENDE TRADITIONELLA VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL

Artikel 138

Förenklat registreringsförfarande för traditionella växtbaserade läkemedel

1. Ett förenklat registreringsförfarande (*registrering som traditionellt använt läkemedel*) får tillämpas på växtbaserade läkemedel som uppfyller samtliga följande villkor:
 - a) De har terapeutiska indikationer som endast är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel som i kraft av sin sammansättning och sina ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares överinseende i fråga om diagnos eller förskrivning eller övervakning av behandlingen.
 - b) De är uteslutande avsedda att administreras i en viss styrka och dosering.
 - c) De är preparat avsedda för peroralt intag, utvärtes bruk eller inhalation.
 - d) Den period av traditionell användning som fastställs i artikel 140.1 c har förflutit.
 - e) De uppgifter om traditionell användning av det växtbaserade läkemedlet som avses i artikel 140.1 c är tillräckliga.

De uppgifter om traditionell användning av ett växtbaserat läkemedel som avses i första stycket ska anses vara tillräckliga om det är styrkt att det växtbaserade läkemedlet inte är skadligt när det används på angivet sätt, och det växtbaserade läkemedlets farmakologiska verkningar eller effekt förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

2. Förekomsten i det växtbaserade läkemedlet av vitaminer eller mineraler vars säkerhet är väldokumenterad ska inte förhindra registrering av det växtbaserade läkemedlet i enlighet med punkt 1, förutsatt att vitaminernas och mineralernas verkningar understöder de växtbaserade aktiva substanserna vad gäller den eller de angivna terapeutiska indikationerna.
3. I de fall då medlemsstaternas behöriga myndigheter bedömer att ett växtbaserat läkemedel som uppfyller villkoren i punkt 1 (*traditionellt växtbaserat läkemedel*) uppfyller kriterierna för ett nationellt godkännande för försäljning i enlighet med artikel 6 eller för en förenklad registrering i enlighet med artikel 130, ska dock bestämmelserna i detta avsnitt inte tillämpas.

Artikel 139

Inlämning av dokumentation för ett traditionellt växtbaserat läkemedel

1. Sökanden och innehavaren av en registrering som traditionellt använt läkemedel ska vara etablerade i unionen.
2. För att få en registrering som traditionellt använt läkemedel ska sökanden lämna in en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

Artikel 140

Krav för ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel

1. En ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel ska åtföljas av följande:
 - a) Följande uppgifter och handlingar:
 - i) De som avses i punkterna 1, 2, 3, 5–11, 16, 17 och 18 i bilaga I.
 - ii) Resultaten av de farmaceutiska tester som avses i punkt 12 a i bilaga I.
 - iii) Produktresumén utan de farmakologiska egenskaper som anges i bilaga V, såvida det inte är nödvändigt för en säker användning av läkemedlet.
 - iv) När det gäller sådana kombinationer som avses i artikel 5.1.69 eller i artikel 138.2, den information som avses i artikel 138.1 första stycket e avseende kombinationen som sådan.
 - b) Varje nationellt godkännande för försäljning eller registrering som sökanden fått i en annan medlemsstat eller i ett tredjeland för att släppa ut det växtbaserade läkemedlet på marknaden, och uppgifter om eventuella beslut om att avslå en ansökan om nationellt godkännande för försäljning eller registrering som fattats i unionen eller i ett tredjeland samt skälen för alla sådana beslut.

- c) Litteraturuppgifter eller expertutlåtanden som styrker att det berörda växtbaserade läkemedlet, eller ett motsvarande produkt, har haft medicinsk användning under minst 30 år innan ansökan lämnas in, varav minst 15 år inom unionen.
- d) En litteraturgenomgång av uppgifter om säkerhet och en expertrapport, och, om medlemsstatens behöriga myndighet efter ytterligare begäran kräver detta, de uppgifter som behövs för att bedöma säkerheten hos det växtbaserade läkemedlet.

Vid tillämpning av första stycket a iv, om de enskilda aktiva substanserna inte är tillräckligt kända, ska uppgifterna även avse de enskilda aktiva substanserna.

Vid tillämpning av första stycket c ska den arbetsgrupp för växtbaserade läkemedel som avses i artikel 145 (*arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel*), på begäran av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel har lämnats in, utarbeta ett yttrande om tillförlitligheten hos de belägg för långvarig användning, som avses i första stycket c, av det växtbaserade läkemedlet eller av den motsvarande produkten. Medlemsstatens behöriga myndighet ska lämna in relevant dokumentation till stöd för hänskjutandet.

Vid tillämpning av första stycket d ska uppgifterna om säkerhet, som avser kombinationer, också gälla de enskilda aktiva substanserna, om de enskilda aktiva substanserna inte är tillräckligt kända.

Bilaga II ska i tillämpliga delar gälla för de uppgifter och handlingar som anges i första stycket a.

2. Det krav på att styrka medicinsk användning under minst 30 år som avses i punkt 1 första stycket c ska anses vara uppfyllt även om den motsvarande produkten sålts utan ett särskilt godkännande. Kravet anses likaså vara uppfyllt om antalet beståndsdelar i den motsvarande produkten eller deras mängd minskat under den perioden.
3. Om den motsvarande produkten har använts i unionen i mindre än 15 år men i övrigt är uppfyller kraven för registrering som traditionellt använt läkemedel i enlighet med punkt 1, ska den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel har lämnats in hänskjuta ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel till arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel och lämna in relevanta handlingar till stöd för hänskjutandet.

Arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel ska överväga om övriga kriterier utöver perioden av traditionell användning som anges i artikel 138 är uppfyllda. Om arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel anser att det är möjligt ska den upprätta en unionsmonografi över växtbaserade läkemedel som avses i artikel 145.3, som ska beaktas av medlemsstatens behöriga myndigheten när den fattar sitt slutliga beslut om ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel.

Artikel 141

Tillämpning av decentraliserat förfarande eller förfarande med ömsesidigt erkännande på traditionella växtbaserade läkemedel

1. Kapitel III avsnitten 3–5 ska i tillämpliga delar gälla för de registreringar som traditionellt använt läkemedel som beviljats i enlighet med artikel 138.
2. För traditionella växtbaserade läkemedel som inte omfattas av punkt 1 ska den behöriga myndigheten i varje medlemsstat vid utvärdering av en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel ta vederbörlig hänsyn till registreringar som beviljats av den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat i enlighet med detta avsnitt.

Artikel 142

Avslag på registreringar om traditionellt använt läkemedel

1. Registrering som traditionellt använt läkemedel ska avslås om ansökan inte uppfyller kraven i artikel 138, 139 eller 140 eller om minst ett av följande villkor är uppfyllt:
 - a) Den kvalitativa eller kvantitativa sammansättningen överensstämmer inte med vad som uppgetts.
 - b) De terapeutiska indikationerna uppfyller inte villkoren i artikel 138.
 - c) Det traditionella växtbaserade läkemedlet kan vara skadligt vid normal användning.

- d) Uppgifterna om den traditionella användningen är otillräckliga, särskilt om läkemedlets farmakologiska verkningar eller effekt inte förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.
 - e) Den farmaceutiska kvaliteten har inte påvisats på ett tillfredsställande sätt eller är bristfällig.
2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska underrätta sökanden av registrering som traditionellt använt läkemedel, kommissionen och varje behörig myndighet i en medlemsstat som begär detta om alla beslut som de fattar om avslag på registrering som traditionellt använt läkemedel samt skälen för avslaget.

Artikel 143

Förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa

1. Kommissionen ska anta genomförandeakter för att upprätta en förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa med avseende på deras användning i traditionella växtbaserade läkemedel, med beaktande av det utkast till förteckning som utarbetats av arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2. Förteckningen ska för varje växtbaserat material innehålla uppgifter om terapeutiska indikationer, angiven styrka och dosering, administrationsväg och annan information som är nödvändig för en säker användning av det växtbaserade materialet som ett traditionellt växtbaserat läkemedel.

2. Om en ansökan om registrering som traditionellt använt läkemedel avser ett växtbaserat material, en växtbaserad beredning eller en kombination av dessa som finns med i den förteckning som avses i punkt 1 behöver de uppgifter som anges i artikel 140.1 b, c och d inte lämnas och artikel 142.1 c och d ska inte tillämpas.
3. Om ett växtbaserat material, en växtbaserad beredning eller en kombination av dessa inte längre ingår i den förteckning som avses i punkt 1 ska registreringar som traditionellt använda läkemedel som avser växtbaserade läkemedel innehållande detta material enligt punkt 2 återkallas, om inte de uppgifter och handlingar som avses i artikel 140.1 lämnas in inom tre månader.

Artikel 144

Andra krav för traditionella växtbaserade läkemedel

1. Artiklarna 1.5 a och b, 1.9, 6–9, 32, 33, 47, 49, 60, 64, 91, 92, 94, 191, 194, 205, 206, 207 och 209 och kapitlen IV, IX, XI, XII och XV i det här direktivet samt kommissionens direktiv (EU) 2017/1572⁵³ ska i tillämpliga delar gälla för de registreringar som traditionellt använt läkemedel som beviljats enligt detta avsnitt.
2. Utöver kraven i artiklarna 66–69 och 73–82 samt bilaga IV ska all märkning och alla bipacksedlar för ett traditionellt växtbaserat läkemedel innehålla uppgift om att
 - a) produkten är ett traditionellt växtbaserat läkemedel för användning vid en viss eller vissa terapeutiska indikationer som grundar sig uteslutande på långvarig användning, och

⁵³ Kommissionens direktiv (EU) 2017/1572 av den 15 september 2017 om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG vad gäller fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och provningsläkemedel för humant bruk (OJ L 238, 16.9.2017, s. 44, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj>).

- b) användaren bör rådgöra med läkare eller legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal om symtomen kvarstår under användningen av det traditionella växtbaserade läkemedlet eller om biverkningar som inte nämns på bipacksedeln uppstår.

En medlemsstat får kräva att även den ifrågavarande traditionens art ska anges i märkningen och på bipacksedeln.

- 3. Utöver kraven i kapitel XIII ska all marknadsföring av ett traditionellt växtbaserat läkemedel som är registrerat enligt detta avsnitt innehålla följande uppgift: *Traditionellt växtbaserat läkemedel för användning vid en viss eller vissa terapeutiska indikationer som uteslutande grundar sig på långvarig användning.*

Artikel 145

Arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel

- 1. Härmed inrättas arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel. Arbetsgruppen ska ingå i läkemedelsmyndigheten enligt artikel 148 g i förordning (EU) 2026/...⁺ och ska ha följande behörighet:
 - a) När det gäller registrering som traditionellt använt läkemedel, att
 - i) utföra de uppgifter som följer av artikel 140.1 och 140.3,
 - ii) utarbeta ett utkast till förteckning över växtbaserade material, växtbaserade beredningar och kombinationer av dessa enligt artikel 143.1,

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- iii) upprätta unionsmonografier över traditionella växtbaserade läkemedel i enlighet med punkt 3 i den här artikeln.
- b) När det gäller godkännande för försäljning av växtbaserade läkemedel, att upprätta unionsmonografier över växtbaserade läkemedel i enlighet med punkt 3 i den här artikeln.
- c) När det gäller hänskjutanden till läkemedelsmyndigheten enligt kapitel III avsnitt 5 eller artikel 98, i fråga om traditionella växtbaserade läkemedel enligt artikel 138, att utföra de uppgifter som anges i artikel 44.
- d) Om en fråga som rör andra läkemedel innehållande växtbaserade material eller andra växtbaserade beredningar än traditionella växtbaserade läkemedel hänskjuts till läkemedelsmyndigheten enligt kapitel III avsnitt 5 eller artikel 98, när så är lämpligt avge ett yttrande om det växtbaserade materialet.

Lämplig samordning med kommittén för humanläkemedel ska säkerställas genom ett förfarande som ska fastställas av läkemedelsmyndighetens verkställande direktör i enlighet med artikel 151.10 e i förordning (EU) 2026/...⁺.

2. Varje medlemsstat ska utse en ledamot och en suppleant i arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel för en mandatperiod på tre år, som får förnyas.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Suppleanterna ska företräda frånvarande ledamöter och rösta i deras ställe. Ledamöterna och suppleanterna ska väljas med hänsyn till sin medverkan i och erfarenhet av utvärdering av växtbaserade läkemedel, och de ska företräda medlemsstaternas behöriga myndigheter.

Ledamöterna i arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel får biträdas av experter med kompetens inom specifika vetenskapliga eller tekniska områden.

3. Arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel ska upprätta unionsmonografier över växtbaserade läkemedel med avseende på ansökningar som lämnats in i enlighet med artikel 14 liksom över traditionella växtbaserade läkemedel.

När unionsmonografier över växtbaserade läkemedel har upprättats ska de beaktas av medlemsstaternas behöriga myndigheter vid granskningen av en ansökan. Om ingen sådan unionsmonografi ännu har upprättats får det göras hänvisningar till andra lämpliga monografier, publikationer eller uppgifter.

Vid upprättandet av nya unionsmonografier över växtbaserade läkemedel ska innehavaren av registreringen som traditionellt använt läkemedel överväga om det finns behov av att ändra registreringsdokumentationen i enlighet med detta. Innehavaren av registreringen som traditionellt använt läkemedel ska anmäla alla sådana ändringar till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

Monografierna över växtbaserade läkemedel ska offentliggöras.

4. Artikel 153.3–153.5 i förordning (EU) 2026/...⁺ ska i tillämpliga delar gälla för arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel.
5. Arbetsgruppen för växtbaserade läkemedel ska själv utarbeta sin arbetsordning.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel XI

Tillverkning och import

AVSNITT 1

TILLVERKNING OCH IMPORT AV LÄKEMEDEL

Artikel 146

Tillverkningstillstånd

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att läkemedelstillverkning inom deras territorier sker endast med tillstånd (*tillverkningstillstånd*). Ett tillverkningstillstånd ska krävas även i de fall där de tillverkade läkemedlen är avsedda för export.
2. Ett tillverkningstillstånd som avses i punkt 1 ska krävas för både fullständig tillverkning och deltillverkning av läkemedel, inbegripet de olika processer som utförs i fråga om uppdelning, packning eller utformning.

Tillverkningstillståndet ska endast gälla de läkemedelskategorier, läkemedelsformer, tillverkningsmoment och lokaler som anges i ansökan.

3. Genom undantag från punkt 2 ska tillverkningstillstånd inte krävas för följande:
- a) Beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller utformning när dessa processer utförs uteslutande i samband med tillhandahållande i detaljistledet genom apotekare på apotek eller genom personer som enligt medlemsstaternas lagstiftning är behöriga att utföra detta.
 - b) Tillverkningsverksamhet inbegripet testning som utförs av decentraliserade anläggningar i enlighet med artikel 29 och artikel 152 under ansvar av den sakkunniga person vid en central anläggning som avses i artikel 155.
4. Ett tillverkningstillstånd ska också krävas för import av läkemedel från tredjeländer till en medlemsstat.
- Detta kapitel och artiklarna 198.5 och 201 ska tillämpas på import av läkemedel från tredjeländer.
5. Medlemsstaterna ska föra in informationen om tillverkningstillståndet i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15.

Artikel 147

Ansökan om tillverkningstillstånd

1. För att få ett tillverkningstillstånd ska sökanden lämna in en ansökan på elektronisk väg till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten. Medlemsstaterna får till och med den ... [sju år från dagen för detta direktivs ikraftträdande] tillåta att ansökningar lämnas in i pappersformat.

Ansökan om tillverkningstillstånd ska innehålla följande uppgifter:

- a) Sökandens namn eller firma, beroende på vad som är tillämpligt, och stadigvarande adress.
- b) Uppgift om de läkemedel och läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras, de tillverkningsmoment som ska utföras samt platsen där verksamheten kommer att äga rum.
- c) Bevis på att sökanden, för de ändamål som anges i led b, har tillgång till ändamålsenliga och tillräckliga lokaler, teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de rättsliga krav som den berörda medlemsstaten har fastställt i fråga om tillverkning av läkemedel, inbegripet förvaring, och kontroll i enlighet med detta direktiv.
- d) Bevis på att sökanden har tillgång till minst en sakkunnig person i den mening som avses i artikel 155.

2. Vid ansökan om tillverkningstillstånd för en central anläggning med ansvar för tillsynen över decentraliserad tillverkning ska ansökan även omfatta följande:
- a) En beskrivning av alla läkemedel som omfattas av tillverkningssteg vid de decentraliserade anläggningarna, inbegripet tillverkningsverksamhet, inklusive testning, som ska utföras avseende dessa läkemedel vid de decentraliserade anläggningarna.
 - b) Bevis på att sökanden har tillgång till lämpliga förfaranden och resurser för tillsynen över decentraliserade anläggningar i enlighet med artikel 151.1 första stycket e.
 - c) För varje decentraliserad anläggning vid tidpunkten för ansökan, en skriftlig bekräftelse från den sakkunniga person som avses i artikel 155 om att sökanden genom en granskning har kontrollerat att anläggningen följer de principer om god tillverkningssed som avses i artikel 163.
3. I sin ansökan ska sökanden på elektronisk väg lämna uppgifter som styrker att denna uppfyller kraven enligt ovan. Medlemsstaterna får till och med den ... [sju år från dagen för detta direktivs ikraftträdande] tillåta att uppgifter lämnas in i pappersformat.

Artikel 148

Beviljande av ett tillverkningstillstånd

1. Medlemsstatens behöriga myndighet ska utföra en inspektion för att bekräfta att uppgifterna i den ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 147 är korrekta.

Om det i enlighet med första stycket, och under alla omständigheter senast 90 dagar efter mottagandet av den ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 147, bekräftas att uppgifterna är korrekta ska medlemsstatens behöriga myndighet bevilja eller avslå ett tillverkningstillstånd.

Genom undantag från andra stycket får inspektionen i motiverade fall utföras efter det att tillverkningstillståndet har beviljats.

2. För att säkerställa att de uppgifter som avses i artikel 147 har tillhandahållits i vederbörlig ordning får medlemsstatens behöriga myndighet bevilja ett tillverkningstillstånd på vissa villkor.

Artikel 149

Ändringar av ett tillverkningstillstånd

Om innehavaren av ett tillverkningstillstånd begär en ändring av någon av de uppgifter som avses i artiklarna 147.1 andra stycket och 147.2 a och b, ska medlemsstatens behöriga myndighet fatta beslut om den begärda ändringen av tillverkningstillståndet senast 30 dagar efter begäran.

Undantagsvis får denna period förlängas till 90 dagar.

Artikel 150

Begäran om ytterligare information

Medlemsstatens behöriga myndighet får begära att sökanden tillhandahåller ytterligare information vad gäller de uppgifter som lämnats in enligt artikel 147 och om den sakkunniga person som avses i artikel 155.

När medlemsstatens behöriga myndighet begär ytterligare information enligt första stycket ska tidsfristerna i artiklarna 148.1 andra stycket och 149 upphöra att löpa till dess att den ytterligare informationen har lämnats in.

Artikel 151

Skyldigheter för innehavaren av tillverkningstillståndet

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att innehavare av tillverkningstillstånd
 - a) har tillgång till personal som uppfyller de rättsliga kraven i medlemsstaten i fråga om både tillverkning och kontroll,
 - b) endast bortskaffar läkemedel i enlighet med medlemsstaternas nationella lagstiftning,
 - c) lämnar besked i förväg till medlemsstatens behöriga myndighet om de ändringar som de önskar göra i fråga om de uppgifter som lämnats in enligt artikel 147,
 - d) medger att medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till innehavarens lokaler,

- e) möjliggör för de sakkunniga personer som avses i artikel 155 att fullgöra sina åligganden, i tillämpliga fall även vid decentraliserade anläggningar, t.ex. genom att ställa alla nödvändiga resurser till deras förfogande och säkerställa deras tillträde till lokalerna, inbegripet relevanta elektroniska system och dokumentation vid de decentraliserade anläggningarna,
- f) alltid och vid alla relevanta anläggningar följer de principer för god tillverkningsledning för läkemedel som avses i artikel 163,
- g) endast använder aktiva substanser som tillverkats i enlighet med de principer för god tillverkningsledning för aktiva substanser som avses i artikel 163 och distribuerats i enlighet med de principer för god distributionssed för aktiva substanser som avses i artikel 163,
- h) omedelbart underrättar medlemsstatens behöriga myndighet och innehavaren av godkännandet för försäljning om de får information om att läkemedel som omfattas av deras tillverkningsstillstånd är eller misstänks vara förfalskade, oberoende av hur dessa läkemedel har distribuerats,
- i) kontrollerar att de tillverkare, importörer eller distributörer från vilka de erhåller de aktiva substanserna är registrerade hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade, och
- j) kontrollerar de aktiva substansernas och hjälpämnenas äkthet och kvalitet.

Vad gäller första stycket c ska medlemsstatens behöriga myndighet under alla omständigheter omedelbart underrättas om den sakkunniga person som avses i artikel 155 oväntat ersätts med någon annan.

Vid tillämpning av första stycket f och g ska innehavarna av tillverkningstillstånd kontrollera att tillverkaren eller distributörerna av de aktiva substanserna följer de principer för god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artikel 163 genom att regelbundet genomföra granskningar vid tillverknings- och distributionsanläggningar för tillverkare och distributörer av aktiva substanser. Innehavarna av tillverkningstillstånd ska kontrollera denna efterlevnad, antingen själva eller genom en enhet som agerar på deras vägnar enligt ett avtal.

2. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska säkerställa att hjälpämnenena är lämpliga för användning i läkemedel genom att fastställa vad som är lämplig god tillverkningssed på grundval av en formaliserad riskbedömning enligt artikel 164.
3. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska säkerställa att den lämpliga goda tillverkningssed som fastställts i enlighet med punkt 2 tillämpas. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska dokumentera de åtgärder som vidtas i enlighet med punkterna 1 och 2.

Artikel 152

Registrering och övervakning av decentraliserade anläggningar

1. Innehavaren av tillverkningstillståndet vid den centrala anläggningen ska registrera alla sina decentraliserade anläggningar i enlighet med denna artikel.

2. Innehavaren av tillverkningstillståndet vid den centrala anläggningen ska begära att den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är belägen registrerar den decentraliserade anläggningen.
3. Vid tillämpning av punkt 2 ska innehavaren av tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen lämna in en registreringsblankett som innehåller följande information:
 - a) Den decentraliserade anläggningens namn eller firma och adress, bevis på dess etablering i unionen och namn och kontaktuppgifter för den person som utsetts till lokal kontakt för den decentraliserade anläggningen och en skriftlig bekräftelse från den centraliserade anläggningen på att den stöder ansökan om registrering.
 - b) De läkemedelsformer och läkemedel som omfattas av tillverkningsverksamhet, inbegripet testning, vid den decentraliserade anläggningen, den tillverkningsverksamhet, inbegripet testning, som ska utföras för dessa läkemedel, och, när så är lämpligt, en hänvisning till det relevanta godkännandet för försäljning eller den relevanta ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 29.
 - c) Uppgifter om den decentraliserade anläggningens lokaler och den tekniska utrustningen för den relevanta verksamheten.
 - d) En hänvisning till tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen.

- e) En skriftlig bekräftelse från den sakkunniga person som avses i artikel 155 om att innehavaren av tillverkningstillståndet för läkemedlet har kontrollerat att den decentraliserade anläggningen följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 163 genom att utföra granskningar och, på begäran av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är belägen, den senaste granskningsrapporten för den berörda decentraliserade anläggningen.
 - f) Bevis för att lämpliga resurser finns tillgängliga vid den centrala anläggningen så att den sakkunniga person som avses i artikel 155 kan utföra de uppgifter som avses i artikel 157.4 när det gäller tillsynen över den decentraliserade anläggningen.
4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all verksamhet vid de centrala och decentraliserade anläggningarna utförs i överensstämmelse med de principer för god tillverkningssed som avses i artiklarna 163 och 164 och det godkännande för försäljning som avses i artikel 29.
5. Innehavaren av tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen får inte inleda verksamheten vid den decentraliserade anläggningen förrän användningen av decentraliserad tillverkning har godkänts enligt artikel 29.1 och innehavaren av godkännandet för försäljning har kontrollerat att
- a) den motsvarande centrala anläggningen har godkänts av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den är belägen,

- b) den decentraliserade anläggningen är registrerad av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den är belägen, och
 - c) i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15 en koppling har gjorts mellan registreringen av den decentraliserade anläggningen och godkännandet för motsvarande centrala anläggning av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den centrala anläggningen är belägen.
- 6. Den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är belägen ska utöva tillsyn, i enlighet med artikel 191, över den tillverkningsverksamhet, inbegripet testning, som utförs vid den decentraliserade anläggningen.
 - 7. Registreringen av en decentraliserad anläggning ska, i tillämpliga fall, inbegripa registrering av anläggningen som en tillverkningsanläggning för den aktiva substansen i det berörda läkemedlet.
 - 8. Om tillverkningsverksamheten vid en decentraliserad anläggning omfattar steg som rör tillverkningen av den aktiva substansen i det läkemedel som är föremål för decentraliserad tillverkning ska dessa steg anges i den information som lämnas in enligt punkt 3 b, c, e och f.

9. Den behöriga myndighet i medlemsstaten som utövar tillsyn över den decentraliserade anläggningen enligt punkt 6 i den här artikeln får utföra en sådan inspektion som avses i artikel 191.1 andra stycket a. I sådana fall ska den behöriga myndigheten samarbeta med den behöriga myndighet i medlemsstaten som utövar tillsyn över den centrala anläggningen. Om resultatet av inspektionen visar att sökanden inte följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 163 ska den behöriga myndigheten i den medlemsstat som utövar tillsyn över den decentraliserade anläggningen inte registrera den enheten i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15; om enheten redan är registrerad i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15 ska myndigheten avlägsna enheten från den databasen.
10. Den behöriga myndighet i medlemsstaten som utövar tillsyn över den decentraliserade anläggningen enligt punkt 6 ska samarbeta med de relevanta myndigheter som ansvarar för tillsynen över tillverkningsverksamhet, inbegripet testning, enligt andra unionsakter när det gäller : de läkemedel som tillverkats vid en decentraliserad anläggning och som testas eller tillverkas med användning av råmaterial, läkemedel som regleras enligt annan relevant unionsrätt eller läkemedel som är avsedda att kombineras med medicintekniska produkter eller medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik.

Om särskild tillverkningsverksamhet, inbegripet testning, utförs med avseende på läkemedel som innehåller, består av eller härrör från humanbiologiska material, för vilka särskild tillverkningsverksamhet, inbegripet testning, utförs inom en decentraliserad anläggning som också är godkänd enligt förordningen (EU) 2024/1938, ska det samarbete som avses i första stycket inbegripa utbyte av information om alla åtgärder som de relevanta behöriga myndigheterna vidtar avseende den decentraliserade anläggningen som en del av sina respektive ansvarsområden.

De respektive behöriga myndigheter i medlemsstaterna som utövar tillsyn över de centrala och decentraliserade anläggningarna ska samarbeta och utbyta information om tillståndet för den centrala anläggningen, registreringen av de decentraliserade anläggningarna och tillsynen över dessa anläggningar.

11. Vid behov ska de behöriga myndigheter i medlemsstaterna som utövar tillsyn över de centrala och decentraliserade anläggningarna och läkemedelsmyndigheten eller den behöriga myndighet i medlemsstaten som utövar tillsyn över godkännandet för försäljning samarbeta och utbyta information. Om de upptäcker brister vid den centrala anläggningen eller de decentraliserade anläggningarna som skulle kunna påverka det berörda läkemedlets kvalitet eller säkerhet ska de utan onödigt dröjsmål informera de relevanta behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt.
12. Om en situation uppstår som påverkar kvaliteten eller säkerheten hos de läkemedel som tillverkas eller testas vid den decentraliserade anläggningen ska innehavaren av godkännandet för försäljning och den sakkunniga personen vid den centrala anläggningen utan onödigt dröjsmål informera de behöriga myndigheter i medlemsstaten som utövar tillsyn över de centrala och decentraliserade anläggningarna och den behöriga myndighet i medlemsstaten som utövar tillsyn över godkännandet för försäljning eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, som ska vidta lämpliga åtgärder.
13. Den behöriga myndighet i medlemsstaten som utövar tillsyn över den decentraliserade anläggningen får, beroende på vad som är lämpligt, helt eller delvis tillfälligt återkalla eller upphäva registreringen av den decentraliserade anläggningen om villkoren i punkterna 2–7 i den här artikeln inte längre är uppfyllda. I sådana fall ska den behöriga myndigheten, utan onödigt dröjsmål, informera alla de behöriga myndigheter som avses i punkt 11 och föra in uppgifterna om det tillfälliga återkallandet eller upphävandet i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15.

Artikel 153

Villkor för säkerhetsdetaljerna

1. De säkerhetsdetaljer som avses i punkt p i bilaga IV får inte avlägnas eller övertäckas, vare sig helt eller delvis, om inte följande villkor är uppfyllda:
 - a) Innehavaren av tillverkningstillståndet har först kontrollerat läkemedlets äkthet och att det inte har manipulerats.
 - b) Innehavaren av tillverkningstillståndet uppfyller kraven i bilaga IV genom att byta ut dessa säkerhetsdetaljer, utan att öppna läkemedelsbehållaren, mot säkerhetsdetaljer som är likvärdiga.
 - c) Utbytet av säkerhetsdetaljerna sker i enlighet med de principer för god tillverkningssed för läkemedel som avses i artikel 163.
 - d) Utbytet av säkerhetsdetaljerna är föremål för tillsyn som utövas av medlemsstatens behöriga myndighet.

Vid tillämpning av led b, ska säkerhetsdetaljerna anses som likvärdiga om de

- a) uppfyller de krav som fastställs i de delegerade akter som antas enligt artikel 70.2, och

- b) är lika effektiva för att göra det möjligt att identifiera läkemedlet, kontrollera dess äkthet och tillhandahålla bevis om att det har manipulerats.
2. Innehavare av tillverkningstillstånd, inklusive de som utför den verksamhet som avses i punkt 1, ska betraktas som tillverkare och därför vara skadeståndsansvariga i de fall och enligt de villkor som anges i direktiv (EU) 2024/2853.

Artikel 154

Potentiellt förfalskade läkemedel

1. Genom undantag från artikel 1.2 och utan att det påverkar tillämpningen av kapitel XII avsnitt 1 ska medlemsstaterna vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att läkemedel som förs in i unionen, men som inte är avsedda att släppas ut på marknaden i unionen, omsätts på unionsmarknaden om det finns tillräckliga skäl att misstänka att dessa läkemedel är förfalskade.
2. Medlemsstaterna ska informera allmänheten om de åtgärder som de har vidtagit för att förebygga och bekämpa förfalskning av läkemedel, inbegripet efterlevnadsåtgärder. För detta ändamål ska de involvera patient- och konsumentorganisationer och, om så är nödvändigt, medlemsstaternas tillsynsmyndigheter.

3. För att fastställa vilka de nödvändiga åtgärder som avses i punkt 1 i denna artikel är, ges kommissionen befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera punkt 1 i den här artikeln genom att fastställa de kriterier som ska beaktas och de kontroller som ska genomföras vid bedömning av om läkemedel som förs in i unionen, men som inte är avsedda att släppas ut på marknaden, kan vara förfalskade.

Artikel 155

Den sakkunniga personens tillgänglighet

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att innehavaren av tillverkningstillståndet fortlöpande och kontinuerligt har tillgång till minst en sakkunnig person, i enlighet med villkoren i artikel 156, som är bosatt och verksam i unionen och som ansvarar för att fullgöra de åligganden som anges i artikel 157.
2. En innehavare av tillverkningstillstånd som är en fysisk person och uppfyller de villkor avseende kompetens som anges i bilaga III får åta sig det ansvar som avses i punkt 1.
3. Om tillverkningstillståndet beviljas en central anläggning som anges i ansökan i enlighet med artikel 148 ska den sakkunniga person som avses i punkt 1 i den här artikeln också ansvara för att fullgöra de åligganden som anges i artikel 157.4 vad gäller de decentraliserade anläggningarna. För detta ändamål ska de tillgängliga resurserna för de tjänster som avses i punkt 1 i den här artikeln vid en central anläggning stå i proportion till antalet decentraliserade anläggningar och den verksamhet som bedrivs på dessa platser.

Artikel 156

Den sakkunniga personens kompetens

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att den sakkunniga person som avses i artikel 155 uppfyller de villkor avseende kompetens som anges i bilaga III.
2. Innehavaren av tillverkningstillståndet och den sakkunniga personen ska säkerställa att den praktiska erfarenhet som den sakkunniga personen har förvärvat är lämplig för de produkttyper som ska certifieras.
3. Medlemsstatens behöriga myndighet får fastställa lämpliga administrativa förfaranden för att verifiera att den sakkunniga person som avses i artikel 155 uppfyller de villkor som anges i bilaga III.

Artikel 157

Den sakkunniga personens ansvarsområden

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att den sakkunniga person som avses i artikel 155, utan att det påverkar den personens relation till innehavaren av tillverkningstillståndet, med förbehåll för de förfaranden som avses i artikel 158, bär ansvaret för
 - a) när det gäller läkemedel som framställts inom den berörda medlemsstaten, att varje tillverkningssats av läkemedel har tillverkats och kontrollerats i enlighet med gällande lagstiftning i medlemsstaten i fråga och i överensstämmelse med kraven för godkännandet för försäljning,

- b) när det gäller läkemedel som importeras från tredjeländer, oavsett om tillverkningen har skett i unionen, att varje tillverkningssats i en medlemsstat har genomgått en fullständig kvalitativ analys, en kvantitativ analys av åtminstone alla de aktiva substanserna och alla andra tester eller kontroller som krävs för att säkerställa läkemedlens kvalitet i enlighet med kraven för godkännandet för försäljning.

Den sakkunniga person som avses i artikel 155 ska, när det gäller läkemedel som är avsedda att släppas ut på unionsmarknaden, säkerställa att säkerhetsdetaljerna enligt led p i bilaga IV har fästs på förpackningen.

De satser av läkemedel som genomgått de kontroller som avses i första stycket b i en medlemsstat ska undantas från dessa kontroller om de vid saluföringen i en annan medlemsstat åtföljs av kontrollrapporter som undertecknats av den sakkunniga personen.

2. När det gäller läkemedel som importeras från ett tredjeland får den sakkunniga personen, om unionen har träffat lämpliga överenskommelser med exportlandet för att säkerställa att tillverkaren tillämpar standarder för god tillverkningssed som minst är likvärdiga med dem som fastställts av unionen samt för att säkerställa att de kontroller som avses i punkt 1 första stycket b har utförts i exportlandet, befrias från sitt ansvar att utföra dessa kontroller.

3. I samtliga fall, och särskilt i fråga om läkemedel som släpps till försäljning, ska den sakkunniga personen certifiera i ett register eller något annat motsvarande format som upprättats för detta ändamål, att varje tillverkningssats uppfyller bestämmelserna i denna artikel; det registret eller det motsvarande formatet ska hållas aktuellt under den tid då verksamheten utförs och vara tillgängligt för medlemsstatens behöriga myndighet under den period som fastställts i den berörda medlemsstatens nationella rätt och under alla omständigheter under minst fem år.
4. Vid tillämpning av artikel 155.3 ska den sakkunniga personen också
- a) övervaka den tillverkningsverksamhet, inbegripet testnings, som utförs vid de decentraliserade anläggningarna för att säkerställa att den följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 163 och överensstämmer med godkännandet för försäljning,
 - b) utföra regelbundna granskningar, inbegripet regelbundna besök på plats, vid de decentraliserade anläggningarna och lämna en skriftlig bekräftelse på att innehavaren av tillverkningstillståndet för den centrala anläggningen har kontrollerat att den decentraliserade anläggningen följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 163,
 - c) till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där den decentraliserade anläggningen är belägen årligen anmäla de förändringar som ägt rum i fråga om den information som lämnats på registreringsblanketten i enlighet med artikel 152.3.

Varje förändring som kan påverka kvaliteten på, eller säkerheten när det gäller, de läkemedel som tillverkas eller testas vid den decentraliserade anläggningen ska omedelbart anmälas.

Kommissionen ges befogenhet att anta en delegerad akt i enlighet med artikel 218 för att komplettera första stycket c med närmare bestämmelser avseende den sakkunniga personens anmälan.

Artikel 158

Yrkesetiska regler

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att de åligganden som tillkommer de sakkunniga personer som avses i artikel 155 fullgörs, antingen genom lämpliga administrativa åtgärder eller genom att ställa upp yrkesetiska regler för dessa personer.
2. Medlemsstaterna får besluta om tillfällig avstängning av den sakkunniga person som avses i artikel 155 efter att ha inlett ett administrativt eller disciplinärt förfarande mot denne om denne inte har fullgjort sina åligganden enligt artikel 157. Avstängningen av en sakkunnig person gäller alla berörda tillverkningstillstånd.
3. När det gäller decentraliserad tillverkning ska de behöriga myndigheter i medlemsstaterna som utövar tillsyn över den centrala anläggningen och de decentraliserade anläggningarna, om de är olika, samarbeta för att genomföra de åtgärder som avses i punkterna 1 och 2.

Artikel 159

Intyg för ett läkemedel som är avsett för export

1. På begäran av tillverkaren, exportören eller de behöriga myndigheterna i ett importerande tredjeland ska medlemsstatens behöriga myndighet utfärda ett exportintyg för att intyga att en läkemedelstillverkare innehar ett tillverkningstillstånd eller hänvisa till tillverkningstillståndet och det intyg om överensstämmelse med god tillverkningssed (GMP-certifikat) som finns tillgängligt i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15.
2. Vid tillämpning av punkt 1 ska tillverkaren, om denne inte innehar något godkännande för försäljning, tillhandahålla den behöriga myndighet i medlemsstaten som ansvarar för att utfärda det intyg som avses i punkt 1 en förklaring till varför inget godkännande för försäljning finns.
3. På begäran av en innehavare av ett godkännande för försäljning eller en sökande av godkännande för försäljning ska den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är lämpligt, utfärda ett intyg för läkemedlet i enlighet med de tillämpliga administrativa överenskommelserna inom Världshälsoorganisationen.
4. Vid tillämpning av punkt 3 i denna artikel ska den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, för läkemedel avsedda för export som redan är godkända inom det egna territoriet, tillhandahålla den produktresumé som den godkänt i enlighet med artikel 46 eller, i förekommande fall, hänvisa till den produktresumé som den har offentliggjort.

AVSNITT 2

TILLVERKNING, IMPORT OCH DISTRIBUTION AV AKTIVA SUBSTANSER

Artikel 160

Registrering av importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser

1. I unionen etablerade importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser ska registrera sin verksamhet hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade.
2. Importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 ska ansöka om registrering genom att på elektronisk väg lämna in en registreringsblankett till medlemsstatens behöriga myndighet minst 60 dagar innan de avser att inleda verksamheten. Medlemsstaterna får, fram till och med den ... [sju år från dagen för detta direktivs ikraftträdande] tillåta att registreringsblanketter lämnas in i pappersform.
3. Registreringsblanketten ska innehålla minst följande information:
 - a) Namn eller firma samt stadigvarande adress.
 - b) De aktiva substanser som ska importeras, tillverkas eller distribueras.
 - c) Uppgifter om de lokaler och den tekniska utrustning som används i verksamheten.

4. Medlemsstatens behöriga myndighet får, på grundval av en riskbedömning, besluta att utföra en inspektion. Om medlemsstatens behöriga myndighet inom 60 dagar från det att den mottagit registreringsblanketten meddelar sökanden av registrering att en inspektion kommer att utföras får verksamheten inte inledas innan medlemsstatens behöriga myndighet har meddelat sökanden av registrering att verksamheten får inledas. Om medlemsstatens behöriga myndighet inom 60 dagar från det att den mottagit registreringsblanketten inte har meddelat sökanden av registrering att en inspektion kommer att utföras får sökanden inleda verksamheten.
5. Om resultatet av den inspektion som utförts i enlighet med punkt 4 i denna artikel visar att sökanden av registrering inte följer de principer för god tillverkningssed eller god distributionssed för aktiva substanser som avses i artikel 163, ska den behöriga myndigheten inte registrera den enheten i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15
6. Importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 ska årligen på elektronisk väg till medlemsstatens behöriga myndighet anmäla de förändringar som ägt rum i fråga om den information som lämnats på den registreringsblankett som avses i punkt 3. Varje förändring som kan påverka kvaliteten på, eller säkerheten när det gäller, de aktiva substanser som tillverkas, importeras eller distribueras ska omedelbart anmälas.
7. Medlemsstatens behöriga myndighet ska föra in den information som lämnas enligt punkt 3 i denna artikel i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15.

8. Medlemsstatens behöriga myndighet får, beroende på vad som är lämpligt, helt eller delvis tillfälligt återkalla eller upphäva registreringen av enheten om villkoren i punkt 3 i den här artikeln och artikel 161 inte längre är uppfyllda. I sådana fall ska medlemsstaten utan onödigt dröjsmål underrätta de behöriga myndigheterna i övriga medlemsstater och läkemedelsmyndigheten och föra in uppgifterna om det tillfälliga återkallandet eller upphävandet i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15.

Artikel 161

Villkor för import av aktiva substanser

1. Medlemsstaterna ska vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att tillverkning, import och distribution på deras territorium av aktiva substanser, inklusive aktiva substanser som är avsedda för export, följer de principer för god tillverkningssed och god distributionssed för aktiva substanser som avses i artikel 163.
2. Aktiva substanser får endast importeras om följande villkor är uppfyllda:
 - a) De aktiva substanserna har tillverkats i enlighet med principer för god tillverkningssed som är minst likvärdiga med dem som avses i artikel 163.
 - b) De aktiva substanserna åtföljs av en skriftlig bekräftelse som utfärdats av den behöriga myndigheten i det exporterande tredjelandet i vilken det anges att
 - i) de principer för god tillverkningssed som tillämpas på den tillverkningsanläggning där den exporterade aktiva substansen tillverkas är minst likvärdiga med dem som avses i artikel 163,

- ii) den berörda tillverkningsanläggningen är föremål för regelbundna, stränga kontroller med full insyn och för effektiva åtgärder för att säkra att god tillverkningssed efterlevs, inklusive återkommande och oanmällda inspektioner, för att säkerställa ett skydd för folkhälsan som är minst likvärdigt med det i unionen, och
- iii) information om eventuell bristande efterlevnad som konstaterats förmedlas till unionen av det exporterande tredjelandet utan onödigt dröjsmål.

- 3. Villkoren i punkt 2 b i denna artikel ska inte gälla om det exporterande landet är upptaget i den förteckning som avses i artikel 162.2.
- 4. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat får göra undantag från villkoren i punkt 2 b i denna artikel för en period som inte överskrider giltigheten för det intyg om överensstämmelse med god tillverkningssed som utfärdats i enlighet med artikel 191.13 om en anläggning som tillverkar en aktiv substans för export har inspekterats av den behöriga myndigheten i en medlemsstat eller läkemedelsmyndigheten och konstaterats följa de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 163.

Artikel 162

Aktiva substanser som importeras från tredjeländer

1. Kommissionen ska på begäran av ett tredjeland bedöma huruvida tredjelandets regelverk som är tillämpligt på aktiva substanser som exporteras till unionen samt kontroll- och tillsynsverksamhet säkerställer en skyddsnivå för folkhälsan som är likvärdig med unionens.

Bedömningen ska ske i form av en översyn av relevanta handlingar som lämnas in på elektronisk väg och den bedömningen ska, såvida det inte finns överenskommelser i enlighet med artikel 157.2 som omfattar detta verksamhetsområde, innehålla en översyn på plats av tredjelandets regelverk och, om så behövs, en övervakad inspektion av en eller flera av tredjelandets tillverkningsanläggningar för aktiva substanser.

2. På grundval av den bedömning som avses i punkt 1 i denna artikel får kommissionen anta genomförandeakter för att ta upp tredjelandet i en förteckning och tillämpa de krav som anges i andra stycket i denna punkt. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

I bedömningen av tredjelandets regelverk enligt punkt 1 ska kommissionen ta beakta följande:

- a) Tredjelandets regler för god tillverkningssed.
- b) Hur regelbundet inspektioner företas för att kontrollera efterlevnaden av god tillverkningssed.

- c) Hur effektivt tillämpningen av god tillverkningsledning kontrolleras.
 - d) Hur regelbundet och snabbt tredjelandet tillhandahåller information om de tillverkare av aktiva substanser som inte följer god tillverkningsledning.
3. Kommissionen ska regelbundet kontrollera om de villkor som fastställs i punkt 1 är uppfyllda. Den första kontrollen ska göras inom tre år från det att tredjelandet har tagits upp i den förteckning som avses i punkt 2.
4. Kommissionen ska genomföra den bedömning som avses i punkt 1 och den kontroll som avses i punkt 3 i samarbete med läkemedelsmyndigheten och medlemsstaternas behöriga myndigheter.

AVSNITT 3

PRINCIPER FÖR GOD TILLVERKNINGSSLED OCH GOD DISTRIBUTIONSSLED

Artikel 163

Regler för läkemedel och aktiva substanser

Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa följande:

- a) Principerna för god tillverkningsledning och god distributionssled för läkemedel, vid behov kompletterade med särskilda åtgärder som är tillämpliga särskilt på läkemedelsformer, läkemedel eller tillverkningsverksamhet i linje med god tillverkningsledning.

b) Principerna för god tillverkningssed och god distributionssed för aktiva substanser.

De principer som ska fastställas enligt första stycket a ska inbegripa riktlinjer som är specifika för förmedling.

I förekommande fall ska de principer som ska fastställas enligt första stycket vara förenliga med andra principer för god praxis som fastställts inom en annan unionsrättslig ram.

Läkemedelsmyndigheten ska, särskilt genom dess inspektionsarbetsgrupp enligt artikel 148 k i förordning (EU) 2026/...⁺, i samförstånd med kommissionen, utarbeta riktlinjer om god tillverknings- och distributionssed, inbegripet riktlinjer som är specifika för läkemedel för avancerad terapi.

Artikel 164

Regler för hjälpämnen

Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera detta direktiv vad gäller den formaliserade riskbedömning för säkerställande av lämplig god tillverkningssed för hjälpämnen som avses i artikel 151.2. Vid denna riskbedömning ska såväl krav enligt andra lämpliga kvalitetssystem som hjälpämnenas ursprung och avsedda användning samt tidigare fall av kvalitetsdefekter beaktas.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Kapitel XII

Partihandel och distansförsäljning

AVSNITT 1

PARTIHANDEL MED OCH FÖRMEDLING AV LÄKEMEDEL

Artikel 165

Partihandel med läkemedel

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 6 ska medlemsstaterna vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att endast läkemedel för vilka godkännande för försäljning beviljats i enlighet med unionsrätten distribueras inom deras territorium.
2. För partihandel inklusive lagring ska läkemedel omfattas antingen av ett centraliserat godkännande för försäljning eller av ett nationellt godkännande för försäljning.
3. Partihandlare som avser att erhålla ett läkemedel från en medlemsstat (*ursprungsmedlemsstaten*) ska underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning och den behöriga myndigheten i den medlemsstat där läkemedlet ska distribueras (*destinationsmedlemsstaten*) om sin avsikt att distribuera det läkemedlet i destinationsmedlemsstaten.

4. Medlemsstaterna ska säkerställa att partihandlaren visar att det läkemedel som erhållits från en ursprungsmedlemsstat och distribuerats i destinationsmedlemsstaten redan omfattas av ett godkännande för försäljning i destinationsmedlemsstaten, inbegripet att läkemedlen har ett gemensamt ursprung. En medlemsstat får fastställa ytterligare krav som den anser måste vara uppfyllda för att visa att det läkemedel som godkänts i ursprungsmedlemsstaten och det läkemedel som godkänts i destinationsmedlemsstaten rimligen kan anses vara samma produkt.

Destinationsmedlemsstaten ska vägra att tillåta parallellhandel med ett läkemedel av en partihandlare från ursprungsmedlemsstaten om destinationsmedlemsstaten anser att ett tillstånd till sådan parallellhandel skulle kringgå det förfarande för ömsesidigt erkännande som föreskrivs i artikel 39.

5. För läkemedel som omfattas av ett nationellt godkännande för försäljning ska den underrättelse som avses i punkt 3 i den här artikeln till destinationsmedlemsstatens behöriga myndighet inte påverka tilläggsförfaranden som föreskrivs i den medlemsstatens nationella lagstiftning eller avgifter som ska betalas till den behöriga myndigheten för granskning av underrättelsen. En medlemsstat får kräva att det berörda läkemedlet märks i enlighet med artikel 77. Medlemsstaten får också kräva att den elektroniska produktinformationen tillhandahålls i enlighet med artikel 66.3.

6. För läkemedel som omfattas av ett centraliserat godkännande för försäljning ska partihandlaren lämna in samma underrättelse som avses i punkt 3 till läkemedelsmyndigheten, som ansvarar för att kontrollera att villkoren i unionsrätten om läkemedel och i godkännandena för försäljning är uppfyllda. En avgift ska betalas till läkemedelsmyndigheten för denna kontroll.

Artikel 166

Tillstånd för partihandel med läkemedel

1. Varje medlemsstat ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att partihandeln med läkemedel på dess territorium är föremål för ett krav på tillstånd (*partihandelstillstånd*). Partihandelstillståndet ska innehålla uppgifter om de lokaler, de kategorier av läkemedel och den partihandelsverksamhet som tillståndet är giltigt för.
2. Om personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten enligt nationell rätt även får bedriva partihandel med läkemedel ska de omfattas av det tillståndskrav som avses i punkt 1.
3. Ett tillverkningstillstånd som beviljats enligt artikel 148 ska innebära ett tillstånd att bedriva partihandel med de läkemedel som omfattas av tillverkningstillståndet. Ett partihandelstillstånd ska inte medföra ett undantag från de skyldigheter i artikel 146 att inneha tillverkningstillstånd eller att uppfylla något villkor som anges i den artikeln, även om tillverknings- eller importverksamheten är sekundär i förhållande till partihandelsverksamheten.

4. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten ska föra in information om partihandelstillstånd i den unionsdatabas som avses i artikel 191.15.
5. Om den behöriga myndigheten i en medlemsstat beviljar ett partihandelstillstånd ska den säkerställa att kontroller med avseende på de personer som har tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel genomförs och att deras lokaler inspekteras med lämplig frekvens.

Den får tillfälligt återkalla eller upphäva partihandelstillståndet om de villkor som anges i artiklarna 165 och 167 inte längre är uppfyllda, eller om de skyldigheter som fastställs i artikel 169 inte längre uppfylls. I sådana fall ska medlemsstaten utan onödigt dröjsmål underrätta övriga medlemsstater och kommissionen om detta.

6. Om den behöriga myndigheten i medlemsstaten anser att de villkor för beviljande av ett partihandelstillstånd som anges i artiklarna 165 och 167 inte är uppfyllda och de skyldigheter som anges i artikel 169 inte är uppfyllda när det gäller ett partihandelstillstånd som beviljats av den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat, ska den utan onödigt dröjsmål underrätta kommissionen och den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten om detta. Den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten ska vidta de åtgärder som den anser är nödvändiga och underrätta kommissionen och den behöriga myndigheten i den första medlemsstaten om dessa åtgärder och om skälen för dem.

Artikel 167

Ansökan om ett partihandelstillstånd

1. För att få ett partihandelstillstånd ska sökandena lämna in en ansökan på elektronisk väg till medlemsstatens behöriga myndighet. Medlemsstaterna får till och med den ... [sju år från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] tillåta att ansökningar lämnas in i pappersformat..
2. Den ansökan som avses i punkt 1 ska omfatta följande:
 - a) Bekräftelse av och bevis på att sökandena har en stadigvarande adress i medlemsstaten och förfogar över lokaler, installationer och utrustning som är lämpliga och tillräckliga för att säkerställa lämplig förvaring och distribution av läkemedlen.
 - b) Bekräftelse av och bevis på att sökandena har tillgång till personal med lämplig utbildning, särskilt en ansvarig person, vilka har den kompetens och uppfyller de villkor som fastställs i medlemsstatens nationella lagstiftning.
 - c) Ett åtagande att fullgöra de skyldigheter som åläggs dem enligt villkoren i artikel 169.

Artikel 168

Beviljande av ett partihandelstillstånd

1. Medlemsstatens behöriga myndighet ska utföra en inspektion för att bekräfta att de uppgifter som ingår i den ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 167 är korrekta.

Om det i enlighet med första stycket, och under alla omständigheter senast 90 dagar efter mottagandet av den ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 167 bekräftas att uppgifterna är korrekta ska medlemsstatens behöriga myndighet bevilja eller avslå ett partihandelstillstånd.

Genom undantag från andra stycket får inspektionen i motiverade fall utföras efter det att partihandelstillståndet har beviljats.

2. Medlemsstatens behöriga myndighet får kräva att sökanden på elektronisk väg lämnar in all ytterligare information om de uppgifter som krävs för beviljandet av ett partihandelstillstånd. I så fall ska den period som fastställs i punkt 1 upphöra att löpa tills den ytterligare informationen som krävs har lämnats in.
3. Medlemsstaterna får till och med den ... [sju år från den dag då detta direktiv träder i kraft] tillåta att den information som avses i punkt 2 lämnas in i pappersformat.
4. Medlemsstatens behöriga myndighet får bevilja ett partihandelstillstånd på vissa villkor.

5. Partihandelstillståndet ska endast gälla den partihandelsverksamhet, de läkemedelskategorier och de lokaler som anges i tillståndet.

Artikel 169

Skyldigheter för innehavare av partihandelstillstånd

1. Medlemsstaterna ska säkerställa att det krävs att innehavare av partihandelstillstånd
 - a) har tillgång till tjänster som utförs av personal som uppfyller de rättsliga kraven i medlemsstaten i fråga om partihandel,
 - b) när som helst ger medlemsstatens behöriga myndighet tillträde till de lokaler, de installationer och den utrustning som avses i artikel 167.2 a,
 - c) anskaffar, inklusive genom finansiella transaktioner, sina läkemedel endast från personer som själva innehar ett partihandelstillstånd i unionen eller ett tillverkningstillstånd enligt artikel 166.3,
 - d) levererar, inklusive genom finansiella transaktioner, läkemedel endast till personer som själva innehar ett partihandelstillstånd eller som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten,

- e) kontrollerar att de läkemedel som erhållits inte är förfalskade genom att granska säkerhetsdetaljerna på den yttre förpackningen i enlighet med kraven i de delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 70.2 andra stycket,
- f) har en beredskapsplan som säkerställer ett effektivt återkallande av läkemedel från marknaden efter beslut av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, eller i samarbete med tillverkaren eller innehavaren av godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet,
- g) för register, för varje mottaget, avsänt eller förmedlat läkemedel, över minst
 - i) datumet för mottagandet, avsändandet eller förmedlingen av läkemedlet,
 - ii) läkemedlets benämning,
 - iii) mottagen, levererad eller förmedlad mängd av läkemedlet,
 - iv) namn på och adress till leverantören eller mottagaren av läkemedlet, beroende på vad som är tillämpligt,
 - v) nummer på läkemedlens tillverkningssats, åtminstone för läkemedel märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 70,
- h) håller de register som avses i led g tillgängliga för medlemsstaternas behöriga myndigheter för tillsyn under en period av fem år,

- i) följer de principer för god distributionssed i fråga om läkemedel som avses i artikel 163,
- j) tillämpar ett kvalitetssystem där ansvar, processer och riskhanteringsåtgärder är fastställda i förhållande till verksamheten,
- k) omedelbart underrättar medlemsstatens behöriga myndighet och, i förekommande fall, innehavaren av godkännandet för försäljning om de mottagna eller erbjudna läkemedel som de fastställer, eller misstänker, är förfalskade,
- l) kontinuerligt garanterar, inom gränserna för deras ansvarsområden, lämpliga och fortlöpande leveranser av ett passande urval av läkemedel för att motsvara behoven inom ett avgränsat geografiskt område samt utför de begärda leveranserna inom hela detta område inom en rimlig tid i enlighet med kraven i den nationella lagstiftningen,
- m) samarbetar med innehavare av godkännande för försäljning, medlemsstaternas behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten om de åtgärder för försörjningstrygghet som avses i kapitel X i förordning (EU) 2026/...⁺,
- n) samarbetar med innehavare av godkännande för försäljning och medlemsstaternas behöriga myndigheter om övervakning och hantering av sådana brister och kritiska brister som avses i kapitel X förordning (EU)2026/...⁺.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Om läkemedlet kommer från en annan partihandlare ska de innehavare av partihandelstillstånd som tar emot läkemedlet kontrollera att denna partihandlare följer principerna för god distributionssed. Detta omfattar att kontrollera huruvida denna partihandlare innehar ett partihandelstillstånd eller ett tillverkningstillstånd enligt artikel 166.3.
3. Om läkemedlet kommer från en tillverkare eller en importör ska innehavarna av partihandelstillstånd kontrollera att tillverkaren eller importören innehar ett tillverkningstillstånd.
4. Om läkemedlet anskaffas genom förmedling ska innehavarna av partihandelstillstånd kontrollera att den som förmedlar läkemedlet uppfyller de krav som fastställs i artikel 174.
5. När det gäller ett läkemedel för vilket det lagstadgade marknadsskydd som avses i artikel 83.2 i detta direktiv eller den förlängning av ensamrätten på marknaden som avses i artikel 74.1 i förordning (EU) 2026/...⁺ inte gäller i en medlemsstat enligt artikel 59.5 i detta direktiv, får innehavaren av partihandelstillståndet eller en person eller enhet som bedriver distansförsäljning av läkemedel inte tillhandahålla det generiska läkemedlet, biosimilaren, hybridläkemedlet eller biohybridläkemedlet på marknaden i en annan medlemsstat där det lagstadgade marknadsskydd som avses i artikel 83.2 i detta direktiv och, i tillämpliga fall, den förlängning av ensamrätten på marknaden som avses i artikel 74.1 i förordning (EU) 2026/...⁺ gäller, under perioden av lagstadgat marknadsskydd eller perioden av ensamrätten på marknaden.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Om ett sådant generiskt läkemedel, hybridläkemedel eller biohybridläkemedel är avsett eller en sådan biohybrid eller biosimilar är avsedd för export till en medlemsstat där perioderna av lagstadgat marknadsskydd och ensamrätt på marknaden inte gäller enligt artikel 59.5 i detta direktiv, ska innehavaren av partihandelstillståndet hålla särskild dokumentation tillgänglig för de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna under en period på tre år.

Artikel 170

Skyldighet vid leveranser av läkemedel

1. I fråga om leverans av läkemedel till apotekare och andra personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten ska medlemsstaterna inte ålägga innehavaren av ett partihandelstillstånd som har beviljats av en annan medlemsstat några skyldigheter, särskilt inte allmännyttiga skyldigheter, som är strängare än de skyldigheter som medlemsstaterna ålägger de personer som de själva har gett tillstånd att bedriva motsvarande verksamhet.
2. De som bedriver partihandel med ett läkemedel som släpps ut på marknaden i en medlemsstat ska, inom gränserna för sina ansvarsområden, säkerställa lämpliga och fortlöpande leveranser av det läkemedlet till apotekare och andra personer som har tillstånd eller är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten så att patienterna i den berörda medlemsstaten får sina behov tillgodosedda.
3. Åtgärderna för att tillämpa denna artikel ska dessutom vara motiverade på grundval av skyddet av folkhälsan och stå i proportion till syftet med detta skydd, i enlighet med EUF-fördraget, särskilt när det gäller fri rörlighet för varor och om konkurrens.

Artikel 171

Handlingar som ska åtfölja levererade läkemedel

1. Vid alla leveranser av läkemedel till en person som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten ska innehavaren av partihandelstillstånd bifoga en handling, vilken kan lämnas in i elektroniskt format, som gör det möjligt att fastställa
 - a) leveransdatumet,
 - b) läkemedlets benämning och läkemedelsform,
 - c) levererad mängd av läkemedlet,
 - d) namn på och adress till leverantören och mottagaren av läkemedlet,
 - e) läkemedlens satsnummer, åtminstone för läkemedel märkta med de säkerhetsdetaljer som avses i artikel 70.
2. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten kan lämna sådan information som gör det möjligt att spåra distributionsvägen för varje läkemedel.

Artikel 172

Nationella krav för partihandel

Detta kapitel ska inte utgöra något hinder mot att tillämpa strängare krav som medlemsstaterna fastställt i fråga om partihandel med

- a) narkotiska eller psykotropa substanser,
- b) läkemedel som härrör från blod,
- c) immunologiska läkemedel, och
- d) radiofarmaka (radioaktiva läkemedel).

Artikel 173

Partihandel som riktar sig till tredjeländer

När det gäller partihandel med läkemedel som riktar sig till tredjeländer ska artiklarna 165 och 169.1 d inte tillämpas.

När partihandlare levererar läkemedel till personer i tredjeländer ska de säkerställa att dessa levereras endast till personer som har tillstånd eller behörighet att motta läkemedel för partihandel eller för utlämning till allmänheten i enlighet med de tillämpliga rättsliga och administrativa bestämmelserna i det berörda tredjelandet.

Artikel 171 ska tillämpas på leverans av läkemedel till personer i tredjeländer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten.

Artikel 174
Förmedling av läkemedel

1. Personer som förmedlar läkemedel ska säkerställa att de förmedlade läkemedlen omfattas av ett giltigt godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med unionsrätten.

Personer som förmedlar läkemedel ska ha en stadigvarande adress och kontaktuppgifter i unionen så att medlemsstaternas behöriga myndigheter korrekt kan fastställa deras identitet och var de befinner sig, samt kontakta dem och utöva tillsyn över deras verksamhet.

Kraven i artikel 169.1 f–k ska gälla i tillämpliga delar för förmedling av läkemedel.

2. Personer får endast förmedla läkemedel om de är registrerade hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de har sin stadigvarande adress enligt punkt 1 andra stycket. Dessa personer ska på elektronisk väg anmäla minst namn, firma och stadigvarande adress till medlemsstatens behöriga myndighet för att registreras. De ska utan onödigt dröjsmål och på elektronisk väg underrätta medlemsstatens behöriga myndighet om eventuella förändringar angående detta.

Medlemsstaterna får till och med den ... [sju år från den dag då detta direktiv träder i kraft] tillåta att den information som avses i första stycket lämnas in i pappersformat.

Medlemsstatens behöriga myndighet ska föra in den information som avses i första stycket i ett register som ska vara tillgängligt för allmänheten.

3. Den medlemsstat där personen som förmedlar läkemedel är registrerad ska ansvara för utförandet av de inspektioner som avses i artikel 191.

Om en person som förmedlar läkemedel inte uppfyller de krav som fastställs i denna artikel får medlemsstatens behöriga myndighet besluta att stryka denna person från det register som avses i punkt 2. I så fall ska medlemsstatens behöriga myndighet underrätta denna person om detta.

AVSNITT 2

DISTANSFÖRSÄLJNING TILL ALLMÄNHETEN

Artikel 175

Allmänna krav för distansförsäljning

1. Medlemsstaterna ska, utan att det påverkar nationell lagstiftning som förbjuder erbjudande av receptbelagda läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster, säkerställa att erbjudandet av läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten via tjänster enligt definitionen i Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535⁵⁴ omfattas av följande villkor:
- a) Den fysiska eller juridiska person som erbjuder läkemedlen har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten, även på distans, i enlighet med nationell lagstiftning i den medlemsstat där den personen är etablerad.

⁵⁴ Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster (EUT L 241, 17.9.2015, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/1535/oj>).

- b) Den person som avses i led a har meddelat åtminstone följande information till den medlemsstat där personen är etablerad:
- i) Namn eller firma och stadigvarande adress till det verksamhetsställe från vilket dessa läkemedel levereras.
 - ii) Startdatumet för verksamheten att erbjuda läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster.
 - iii) Adressen till den webbplats som används i detta syfte och all relevant information som krävs för att identifiera denna webbplats.
 - iv) I förekommande fall, receptstatus enligt kapitel IV för de läkemedel som erbjuds genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster.
- c) Läkemedlen uppfyller kraven i den nationella lagstiftningen i destinationsmedlemsstaten i enlighet med artikel 6.1.
- d) Utan att det påverkar de informationskrav som anges i Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG⁵⁵ ska den webbplats som erbjuder läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten minst innehålla följande:
- i) Kontaktuppgifter till medlemsstatens behöriga myndighet eller till den myndighet som meddelats enligt led b.

⁵⁵ Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG av den 8 juni 2000 om vissa rättsliga aspekter på informationssamhällets tjänster, särskilt elektronisk handel, på den inre marknaden (direktiv om elektronisk handel) (EGT L 178, 17.7.2000, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/31/oj>).

- ii) En hyperlänk till den webbplats som avses i artikel 177 i etableringsmedlemsstaten.
- iii) Den gemensamma logotyp som avses i artikel 176 som tydligt visas på varje sida på webbplatsen som har samband med erbjudandet om distansförsäljning av läkemedel till allmänheten.

När så är lämpligt ska den information som avses i första stycket b uppdateras.

Den gemensamma logotyp som avses i första stycket d iii ska innehålla en hyperlänk till informationen om personen i den förteckning som avses i artikel 177.1 c

2. Medlemsstaterna får, när det är motiverat med hänsyn till skyddet av folkhälsan, föreskriva villkor för detaljhandeln med läkemedel som säljs på distans till allmänheten via informationssamhällets tjänster inom deras territorium.
3. Medlemsstaterna ska, utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 2000/31/EG och de krav som föreskrivs i detta avsnitt, vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att andra personer än de som avses i punkt 1 vilka erbjuder läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster och vilka är verksamma inom deras territorium omfattas av effektiva, proportionella och avskräckande sanktioner.

Artikel 176

Krav för gemensam logotyp

1. En gemensam logotyp ska fastställas som är igenkännbar inom hela unionen och samtidigt gör det möjligt att identifiera den medlemsstat där den person som erbjuder läkemedel genom distansförsäljning är etablerad. Logotypen ska visas tydligt på webbplatser som erbjuder läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten i enlighet med artikel 175.1 d.
2. För att harmonisera användningen av den gemensamma logotypen ska kommissionen anta genomförandeakter med avseende på
 - a) de tekniska, elektroniska och kryptografiska kraven för kontrollen av den gemensamma logotypens äkthet,
 - b) den gemensamma logotypens utformning.

Dessa genomförandeakter ska, om så behövs, ändras för att ta hänsyn till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen. Genomförandeakterna ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 217.2.

Artikel 177

Information om distansförsäljning till allmänheten

1. Varje medlemsstat ska upprätta en webbplats som minst ska innehålla följande:
 - a) Information om nationell lagstiftning som är tillämplig på erbjudande av läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten via informationssamhällets tjänster, inklusive information om att det kan finnas skillnader mellan medlemsstaterna när det gäller klassificering av läkemedel och villkoren för tillhandahållandet.
 - b) Information om syftet med den gemensamma logotypen.
 - c) Förteckningen över personer som erbjuder läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten i den medlemsstaten via informationssamhällets tjänster i enlighet med artikel 175 samt deras webbplatsadresser.
 - d) Bakgrundsinformation om riskerna med läkemedel som tillhandahålls olagligt till allmänheten via informationssamhällets tjänster.

Den webbplats som avses i första stycket ska innehålla en hyperlänk till den webbplats som avses i punkt 2.

2. Läkemedelsmyndigheten ska upprätta en webbplats som tillhandahåller den information som anges i punkt 1 första stycket b och d, information om unionsrätt som är tillämplig på förfalskade läkemedel samt hyperlänkar till medlemsstaternas webbplatser som avses i punkt 1. På läkemedelsmyndighetens webbplats ska det uttryckligen nämnas att medlemsstaternas webbplatser innehåller information om de personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel genom distansförsäljning till allmänheten i den berörda medlemsstaten.
3. Kommissionen ska i samarbete med de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, genomföra eller främja informationskampanjer som riktar sig till allmänheten om riskerna med förfalskade läkemedel. Dessa kampanjer ska öka konsumenternas medvetenhet om riskerna med läkemedel som tillhandahålls olagligt genom distansförsäljning samt om den gemensamma logotypens funktion och de webbplatser som avses i punkterna 1 och 2.

Kapitel XIII

Marknadsföring

Artikel 178

Definition av marknadsföring av läkemedel

1. I detta kapitel avses med *marknadsföring av läkemedel* varje form av informationsverksamhet eller köpförämjande gåvor eller förmåner som syftar till att främja förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel.

Begreppet inbegriper särskilt

- a) marknadsföring av läkemedel som riktas till allmänheten,
- b) marknadsföring av läkemedel som riktas till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut dem och som i detta kapitel betecknas som hälso- och sjukvårdspersonal,
- c) besök av läkemedelsförsäljare hos hälso- och sjukvårdspersonal,
- d) tillhandahållande av gratis läkemedelsprover,
- e) användning av åtgärder för att främja förskrivning eller leverans av läkemedel som innebär gåva av, eller erbjudande eller löfte om, varje slag av förmån eller bonus, i pengar eller in natura,

- f) sponsring av säljfrämjande sammankomster där hälso- och sjukvårdspersonal deltar,
- g) sponsring av eller någon form av ekonomiskt bidrag till vetenskapsevenemang där hälso- och sjukvårdspersonal deltar, inbegripet betalning till den organiserande enheten och betalning av deltagarnas kostnader för resa, uppehälle och catering i samband med sådana evenemang,
- h) marknadsföring av läkemedel vilken inte avser ett visst läkemedel.

2. Detta kapitel omfattar inte:

- a) Märkning och bipacksedlar, vilka omfattas av kapitel VI.
- b) Korrespondens, oavsett om den åtföljs av material som saknar reklamkaraktär, som krävs för att besvara speciella frågor om vissa läkemedel, förutsatt att den inte främjar förskrivning eller konsumtion av läkemedlet.
- c) Faktamässiga och informativa meddelanden och referensmaterial som t. ex. kan gälla förändringar av förpackningar, varningar för biverkningar som ingår i de allmänna försiktighetsåtgärderna i fråga om läkemedel, produktkataloger och prislistor, förutsatt att de inte innehåller några påståenden om läkemedlen.
- d) Information om människors hälsa eller sjukdomar, förutsatt att ingen hänvisning, ens indirekt, görs till läkemedel.

Artikel 179

Allmänna bestämmelser om marknadsföring av läkemedel

1. Medlemsstaterna ska förbjuda all marknadsföring av läkemedel för vilka ett godkännande för försäljning inte har beviljats.
2. Marknadsföringen av ett läkemedel ska till alla delar överensstämma med de uppgifter som anges i produktresumén.
3. Marknadsföringen av läkemedel ska
 - a) främja en ändamålsenlig användning av läkemedlet genom en objektiv presentation som inte innehåller några överdrifter beträffande dess egenskaper,
 - b) vara korrekt och verifierbar och får inte vara vilseledande,
 - c) inte ge upphov till överdriven användning eller missbruk av läkemedlet.
4. Varje form av marknadsföring som syftar till att negativt framhäva ett annat läkemedel ska vara förbjuden. Marknadsföring som antyder att ett visst läkemedel är säkrare eller effektivare än ett annat läkemedel ska också vara förbjuden, såvida inte jämförelsen av kvalitet, säkerhet eller effektivitet stöds objektivt av produktresuméerna.

Artikel 180

Begränsningar vad gäller marknadsföring av läkemedel

1. Medlemsstaterna ska förbjuda marknadsföring riktad till allmänheten för läkemedel som
 - a) är receptbelagda, i enlighet med kapitel IV,
 - b) innehåller substanser som klassificerats som psykotropa eller narkotiska substanser enligt definitionerna i internationella konventioner.
2. Läkemedel får marknadsföras till allmänheten om de genom sin sammansättning och sitt syfte är avsedda och utformade för användning utan att hälso- och sjukvårdspersonal behöver medverka för att ställa diagnos, förskriva eller kontrollera en behandling, men, om så är nödvändigt, med apotekarens råd.
3. Medlemsstaterna får på sitt territorium förbjuda
 - a) marknadsföring som riktas till allmänheten för läkemedel för vilka kostnaderna kan ersättas,
 - b) marknadsföring av läkemedel vilken inte avser ett visst läkemedel.
4. Det förbud som avses i punkt 1 ska inte gälla kampanjer för att främja vaccinering, om dessa vaccinationskampanjer utförs eller är godkända av medlemsstaterna.

5. Det förbud som avses i punkt 1 ska tillämpas utan att det påverkar tillämpningen av artikel 21 i direktiv 2010/13/EU.
6. Medlemsstaterna ska förbjuda branschen att distribuera läkemedel direkt till allmänheten i reklamsyfte.
7. Medlemsstaterna får tillfälligt avbryta marknadsföringen av ett läkemedel vid brist på eller risk för brist på det läkemedlet. Avbrottet ska avslutas så snart bristen eller risken för brist upphör.
8. Medlemsstaterna får tillämpa strängare åtgärder när det gäller marknadsföring av läkemedel som riktas till hälso- och sjukvårdspersonal som är behörig att administrera läkemedel.

Artikel 181

Marknadsföring riktad till allmänheten

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 180 ska all marknadsföring av läkemedel riktad till allmänheten
 - a) vara utformad så att det klart framgår att meddelandet är marknadsföring och att produkten är ett läkemedel, och
 - b) åtminstone innehålla följande uppgifter:
 - i) Läkemedlets benämning, och den gängse benämningen om läkemedlet innehåller endast en aktiv substans.

- ii) Den information som är nödvändig för att läkemedlet ska användas och bortskaffas på ett korrekt sätt.
- iii) En uttrycklig och läsbar uppmaning att noga ta del av anvisningarna på bipacksedeln eller, i tillämpliga fall, på den yttre förpackningen, och att rådfråga en läkare eller en apotekare för att få mer information.

2. Medlemsstaterna får besluta att marknadsföring av läkemedel riktad till allmänheten, utan hinder av punkt 1, får innehålla endast läkemedlets benämning eller dess aktiva substans, eller varumärket, om marknadsföringen endast är avsedd som en påminnelse.

Artikel 182

Begränsningar vad gäller marknadsföring riktad till allmänheten

1. I marknadsföring av läkemedel som riktas till allmänheten får inte något material förekomma som
- a) ger ett intryck av att det inte är nödvändigt att söka läkare eller genomgå en kirurgisk operation, i synnerhet genom att erbjuda diagnos eller behandlingsförslag via något kommunikationsmedel,
 - b) låter antyda att läkemedlets effekt är garanterad, inte åtföljs av några biverkningar eller är bättre än, eller likvärdig med, effekten av någon annan behandling eller något annat läkemedel,

- c) låter antyda att en persons hälsa kan förbättras genom att denne intar läkemedlet,
- d) låter antyda att en persons hälsa kan påverkas av att denne inte intar läkemedlet,
- e) uteslutande eller i första hand riktas till barn,
- f) hänvisar direkt eller indirekt till någon rekommendation av forskare, hälso- och sjukvårdspersonal, sjukvårdsinrättningar eller personer som, utan att tillhöra någon av dessa kategorier, ändå på grund av sin ryktbarhet eller yrkesverksamhet skulle kunna uppmuntra läkemedelskonsumtionen,
- g) låter antyda att läkemedlet är ett livsmedel, en kosmetisk produkt eller någon annan konsumtionsvara,
- h) låter antyda att läkemedlet är säkert eller effektivt på grund av att det är av naturligt ursprung,
- i) skulle kunna leda till en felaktig självdiagnos genom att ett sjukdomsfall beskrivs eller återges ingående,
- j) med felaktiga, oroväckande eller vilseledande ord och uttryck hänvisar till påståenden om tillfrisknande,
- k) på ett felaktigt, oroväckande eller vilseledande sätt använder bildframställningar av förändringar i människokroppen som orsakats av sjukdom eller skada eller av ett läkemedels verkan på människokroppen eller dess delar.

2. Förbudet i punkt 1 d i denna artikel ska inte gälla kampanjer för att främja vaccination som avses i artikel 180.4.

Artikel 183

Marknadsföring riktad till hälso- och sjukvårdspersonal

1. Marknadsföring av läkemedel som riktas till hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla båda av följande:

- a) Grundläggande information som är förenlig med produktresumén.
- b) Läkemedlets receptstatus.

Medlemsstaterna får även kräva att sådan marknadsföring ska innehålla försäljningspris eller cirkapris för de olika läkemedelsformerna och villkoren för ersättning.

2. Medlemsstaterna får besluta att marknadsföring av ett läkemedel riktad till hälso- och sjukvårdspersonal får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets benämning, eller, i förekommande fall, dess internationella generiska namn, eller varumärket, om marknadsföringen endast är avsedd som en påminnelse.

Artikel 184

Styrkande dokumentation vid marknadsföring riktad till hälso- och sjukvårdspersonal

1. All dokumentation om ett läkemedel som överlämnas som en del av reklamen för detta läkemedel till personer som är behöriga att förskriva, administrera eller lämna ut det ska innehålla minst de uppgifter som anges i artikel 183.1 och det datum då dokumentationen utarbetades eller senast reviderades.
2. All information som ingår i sådan dokumentation som avses i punkt 1 ska vara korrekt, aktuell, möjlig att verifiera och så utförlig att den ger mottagaren möjlighet att bilda sig en egen uppfattning om det berörda läkemedlets terapeutiska värde.
3. Citat samt tabeller och annat illustrationsmaterial som hämtats från medicinska tidskrifter eller andra vetenskapliga verk för att användas i sådan dokumentation som avses i punkt 1 ska återges troget och uppgifterna om källan ska vara fullständiga.

Artikel 185

Skyldigheter för läkemedelsförsäljare

1. Läkemedelsförsäljarna ska ges lämplig utbildning av sina arbetsgivare och ska ha tillräckliga vetenskapliga kunskaper för att kunna ge exakt och i görligaste mån fullständig information om de läkemedel som de gör reklam för. Den information som lämnas av läkemedelsförsäljare ska överensstämma med artikel 179.

2. Vid varje besök ska läkemedelsförsäljarna lämna, eller kunna tillhandahålla, produktresuméer för de läkemedel de presenterar samt, om medlemsstatens lagstiftning tillåter detta, de prisuppgifter och villkor för ersättning som avses i artikel 183.1 andra stycket till de personer de besöker.
3. Läkemedelsförsäljarna ska till den vetenskapliga avdelning som avses i artikel 190.1 överlämna all information om användningen av de läkemedel som de marknadsför och särskilt om eventuella biverkningar som rapporterats till dem av de personer de besökt.

Artikel 186

Reklam för läkemedel

1. När hälso- och sjukvårdspersonal är föremål för läkemedelsreklam får inga gåvor, ekonomiska förmåner eller naturaförmåner lämnas, erbjudas eller utlovas till dessa personer.
2. Punkt 1 ska inte hindra att representationsförmåner erbjuds vid reklamevenemang. Sådana representationsförmåner ska alltid strikt begränsas till evenemangets huvudsakliga syfte. Representationsförmånerna får inte erbjudas andra personer än hälso- och sjukvårdspersonal.
3. Hälso- och sjukvårdspersonal får inte begära eller ta emot några sådana köpfrämjande gåvor eller förmåner som är förbjudna enligt punkt 1 eller strider mot punkt 2.
4. Åtgärder eller handelsbruk som redan existerar i medlemsstaterna och som gäller priser, marginaler och rabatter ska inte påverkas av punkterna 1, 2 och 3.

Artikel 187

Representationsförmåner vid vetenskapsevenemang

Artikel 186.1 ska inte utgöra hinder för att representationsförmåner erbjuds direkt eller indirekt vid evenemang som anordnas i rent yrkesmässigt och vetenskapligt syfte. Sådana representationsförmåner ska strikt begränsas till evenemangets huvudsakliga vetenskapliga syfte och ska vara av ringa värde. Representationsförmånerna får inte erbjudas andra personer än hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 188

Tillhandahållande av gratisprover av läkemedel

1. Prover av läkemedel ska tillhandahållas kostnadsfritt i undantagsfall och endast till personer som är behöriga att förskriva dem och på följande villkor:
 - a) Endast ett begränsat antal prover av varje läkemedel får lämnas per år till personer som är behöriga att förskriva dem.
 - b) Varje provleverans ska ske som svar på en skriftlig, daterad och undertecknad begäran från en person som är behörig att förskriva eller lämna ut läkemedel.
 - c) De personer som levererar prover ska tillämpa ett lämpligt system för kontroll och ansvarsskyldighet.
 - d) Inget prov får vara större än den minsta förpackning som förekommer på marknaden.
 - e) Varje prov ska vara märkt med texten ”gratis läkemedelsprov, ej för försäljning” eller någon annan formulering med motsvarande innebörd.

- f) Varje prov ska åtföljas av ett exemplar av produktresumén.
 - g) Inga läkemedelsprover som innehåller substanser som klassificerats som psykotropa eller narkotiska substanser enligt definitionerna i internationella konventioner eller antibiotika får tillhandahållas.
- 2. Medlemsstaterna får besluta att i undantagsfall även tillåta att gratisprover av receptfria läkemedel tillhandahålls personer som är behöriga att lämna ut dem, på de villkor som anges i punkt 1.
 - 3. Medlemsstaterna får även införa ytterligare begränsningar för utdelning av gratisprover av vissa läkemedel.

Artikel 189

Medlemsstaternas genomförande av marknadsföringsbestämmelser

- 1. Medlemsstaterna ska säkerställa att det finns lämpliga och effektiva metoder för kontroll av marknadsföringen av läkemedel. Dessa metoder, som får bygga på ett system med förhandsgranskning, ska alltid innefatta rättsliga bestämmelser som gör det möjligt för personer eller organisationer som enligt nationell rätt har ett berättigat intresse av att förbjuda varje slag av marknadsföring som inte överensstämmer med detta kapitel att inleda rättsliga åtgärder mot sådan marknadsföring eller ta upp den vid medlemsstatens behöriga myndighet så att denna antingen själv kan fatta beslut i ärendet eller inleda ett lämpligt rättsligt förfarande.

2. Enligt de rättsliga bestämmelser som avses i punkt 1 ska medlemsstaterna ge domstolarna eller de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna behörighet att, om de så finner nödvändigt med hänsyn till de intressen som saken rör och i synnerhet det allmänna intresset
- a) besluta att den vilseledande marknadsföringen ska upphöra eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till ett sådant upphörande, eller
 - b) om den vilseledande marknadsföringen ännu inte har offentliggjorts men detta kommer att ske inom en nära framtid, utfärda förbud mot detta offentliggörande eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till ett sådant förbud.

Medlemsstaterna ska ge domstolarna eller de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna den behörighet som avses i första stycket a och b även utan bevis för faktisk förlust eller skada eller bevis för avsikt eller oaktsamhet från annonsörens sida.

3. Medlemsstaterna ska besluta om att de åtgärder som avses i punkt 2 ska kunna vidtas enligt ett påskyndat förfarande, antingen med tillfällig verkan eller med slutgiltig verkan.

Varje medlemsstat ska själv välja ett av de två alternativen enligt första stycket.

4. Medlemsstaterna får ge domstolarna eller de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna behörighet som gör det möjligt för dem att, i syfte att undanröja verkan av upprepad vilseledande marknadsföring som enligt ett slutligt beslut ska upphöra
 - a) kräva att detta beslut ska offentliggöras, helt eller delvis, och i den form som de anser lämplig,
 - b) dessutom kräva att en rättelse offentliggörs.
5. Om det saknas nationella bestämmelser om offentliggörande av värdeöverföringar ska medlemsstaterna på den nationella webbportal för läkemedel som avses i artikel 105 upprätta och underhålla en allmänt tillgänglig förteckning över länkar till de plattformar för offentliggörande som drivs av branschorganisationer eller av innehavare av godkännande för försäljning för rapportering av värdeöverföringar i samband med den marknadsföringsverksamhet som avses i artiklarna 185–188, beroende på vad som är tillämpligt. Innehavare av godkännande för försäljning ska tillhandahålla nödvändiga webblänkar och förbli ansvariga för att säkerställa att den offentliggjorda informationen är korrekt och offentliggörs i tid.
6. Punkterna 1–4 ska inte utesluta en frivillig kontroll av marknadsföringen av läkemedel genom självreglerande organ och hänvändelse till sådana organ, om ett förfarande inför sådana organ kan ske utöver de rättsliga och administrativa förfaranden som avses i punkt 1.

Artikel 190

Innehavaren av godkännandet för försäljnings genomförande av marknadsföringsbestämmelser

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska inom sin organisation inrätta en vetenskaplig avdelning med ansvar för informationen om de läkemedel som de släpper ut på marknaden.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska
 - a) för medlemsstaternas behöriga myndigheter eller de organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel hålla tillgängligt, eller överlämna till dem, ett prov på alla annonser som härrör från innehavarens företag eller icke-vinstdrivande enheter tillsammans med en uppgift om till vilka personer det riktades, spridningsmetoden och det datum då det spreds för första gången,
 - b) säkerställa att dennes företags eller icke-vinstdrivande enheters marknadsföring av läkemedel överensstämmer med kraven i detta kapitel,
 - c) kontrollera att de läkemedelsförsäljare som är anställda av dennes företag eller icke-vinstdrivande enheter har fått lämplig utbildning och fullgör de skyldigheter som de åläggs genom artikel 185.2 och 185.3,
 - d) till medlemsstaternas behöriga myndigheter eller de organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedlen ge den information och det bistånd de behöver för att fullgöra sina åligganden,

- e) säkerställa att de beslut som fattas av medlemsstaternas behöriga myndigheter eller de organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel följs omedelbart och till fullo.
3. Medlemsstater får inte förbjuda att innehavaren av godkännandet för försäljning gemensamt med ett eller flera företag som denne utser marknadsför ett läkemedel.

Kapitel XIV

Tillsyn och kontroller

AVSNITT 1

TILLSYN

Artikel 191

Tillsynssystem och inspektioner

1. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska i samarbete med läkemedelsmyndigheten och i förekommande fall andra medlemsstater säkerställa efterlevnad av detta direktiv, inbegripet de principer för god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artiklarna 163 och 164.

Vid tillämpning av första stycket ska medlemsstatens behöriga myndighet ha ett tillsynssystem som ska omfatta följande åtgärder:

- a) Anmälda och vid behov oanmälda inspektioner på plats.
 - b) Inspektioner på distans om det är motiverat.
 - c) Åtgärder för kontroll av efterlevnad.
 - d) Effektiv uppföljning av de åtgärder som avses i leden a, b och c.
2. Medlemsstatens behöriga myndighet och läkemedelsmyndigheten ska utbyta information om de inspektioner som avses i punkt 1 andra stycket a och b och som planeras eller har utförts och ska samarbeta vid samordningen av sådana inspektioner.
3. Medlemsstatens behöriga myndighet ska säkerställa att de åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket utförs av de officiella företrädarna för den berörda medlemsstatens behöriga myndighet, med en lämplig frekvens som bestäms på grundval av en riskbaserad strategi, i lokalerna eller med avseende på verksamheten hos följande:
- a) Tillverkare av läkemedel som är belägna i unionen eller i tredjeländer, när så är lämpligt även vid centrala eller decentraliserade anläggningar, samt partihandlare av läkemedel som är belägna i unionen,

- b) Tillverkare av aktiva substanser som är belägna i unionen eller i tredjeländer, samt importörer eller distributörer av aktiva substanser som är belägna i unionen.
4. För att genomföra den riskbaserade strategi som avses i punkt 3 får medlemsstatens behöriga myndighet
- a) förlita sig på inspektionsrapporter från betrodda tillsynsmyndigheter utanför unionen,
 - b) ta hänsyn till huruvida tillverkaren av den aktiva substansen är belägen i ett tredjeland som är upptaget i den förteckning som avses i artikel 162.2.
5. Om medlemsstatens behöriga myndighet anser att det är nödvändigt, inbegripet om det finns skäl att misstänka bristande efterlevnad av detta direktiv, inklusive de principer för god tillverkningssed och god distributionssed som avses i artiklarna 163 och 164, får den låta sina officiella företrädare vidta de åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket i denna artikel i lokalerna eller med avseende på verksamheten hos följande
- a) sökande av tillverkningstillstånd eller partihandelstillstånd för läkemedel,
 - b) sökande av registrering av tillverkning, import och distribution av aktiva substanser,
 - c) decentraliserade anläggningar som är föremål för en begäran om registrering och registrerade decentraliserade anläggningar,

- d) innehavare av godkännande för försäljning,
 - e) utan att det påverkar tillämpningen av punkt 3, tillverkare och partihandlare av läkemedel, tillverkare och distributörer av aktiva substanser i unionen eller i tredjeländer och importörer av läkemedel eller aktiva substanser i unionen,
 - f) de tillverkare av hjälpämnen, funktionella hjälpämnen, utgångsmaterial eller intermediat som är belägna inom den berörda medlemsstatens territorium eller i ett tredjeland,
 - g) de importörer av hjälpämnen, funktionella hjälpämnen, utgångsmaterial eller intermediat som är belägna inom den berörda medlemsstatens territorium,
 - h) de personer som förmedlar läkemedel och som är belägna inom den berörda medlemsstatens territorium.
 - i) tredje parter som anlitas av innehavaren av godkännandet för försäljning eller en sökande av godkännande för försäljning för utförandet av vissa av dess uppgifter eller utarbetandet av bevis eller uppgifter som lämnats in i enlighet med bilaga II.
6. De åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket får också utföras på begäran av en behörig myndighet i en medlemsstat, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten i unionen eller i tredjeländer eller, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som den medlemsstaten har utsett för detta ändamål i uppdrag att utföra tester på prover.

7. Varje medlemsstat ska säkerställa att officiella företrädare för dess behöriga myndigheter har befogenhet och skyldighet att vidta en eller flera av följande åtgärder:
- a) Inspektera tillverkningsanläggningar eller kommersiella anläggningar för tillverkare av läkemedel, av aktiva substanser eller av hjälpämnen, och varje laboratorium som innehavaren av tillverkningstillståndet anförtrott uppgiften att utföra verifikationer och kontroller enligt artikel 9.
 - b) Granska alla dokument och register för att bekräfta efterlevnaden av detta direktiv och skaffa bevis, exempelvis kopior av dokument, fotografier eller videor.
 - c) Ta prover under en inspektion eller begära prover som en del av de åtgärder som avses i punkt 1 andra stycket, inklusive nödvändiga grundläggande testmaterial eller reagens, i syfte att få en oberoende testning utförd av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller av ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål.
 - d) Inspektera lokaler, register, dokument och masterfilen för systemet för farmakovigilans hos innehavaren av godkännandet för försäljning eller hos de företag som av innehavaren fått i uppdrag att bedriva den verksamhet som beskrivs i kapitel IX.
8. De inspektioner som avses i punkt 1 andra stycket a och b i denna artikel ska utföras i enlighet med de principer som avses i artikel 193.

9. Efter varje inspektion som utförs i enlighet med punkterna 3 och 5 i denna artikel ska den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten utfärda en rapport om huruvida den inspekterade verksamheten överensstämmer med de principer för god tillverknings- och god distributionssed som avses i artiklarna 163 och 164, beroende på vad som är tillämpligt.
10. Den behöriga myndighet i medlemsstaten vars officiella företrädare har utfört inspektioner i enlighet med punkterna 3 och 5 ska dela sin preliminära rapport med den inspekterade enheten.
11. Innan medlemsstatens behöriga myndighet antar rapporten ska den ge den inspekterade enheten tillfälle att lämna synpunkter.
12. Utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskommelser mellan unionen och tredjeländer får en medlemsstat, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten begära att en tillverkare av ett läkemedel eller av en aktiv substans som är etablerad i ett tredjeland underkastar sig en sådan inspektion som avses i denna artikel.
13. Inom 90 dagar från det att en inspektion har utförts i enlighet med punkterna 3 och 5 i denna artikel ska den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten utfärda ett intyg om överensstämmelse med god tillverknings- eller god distributionssed till den inspekterade enheten, om resultatet av den inspektionen visar att den inspekterade enheten följer de principer för god tillverknings- eller god distributionssed som avses i artiklarna 163 och 164.

14. Om resultatet av den inspektion som utförts i enlighet med punkterna 3 och 5 i denna artikel visar att den inspekterade enheten inte följer de principer för god tillverkningssed eller god distributionssed som avses i artiklarna 163 och 164 ska den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten utfärda ett uttalande om bristande överensstämmelse och helt eller delvis dra tillbaka intyget om överensstämmelse med god tillverkningssed eller god distributionssed beroende på vad som är lämpligt.
15. Medlemsstatens behöriga myndighet ska föra in intygen om överensstämmelse med god tillverkningssed eller god distributionssed i den relevanta unionsdatabas som läkemedelsmyndigheten förvaltar på unionens vägnar. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten ska även föra in information i den databasen om registrering av decentraliserade anläggningar som utför decentraliserad tillverkningsverksamhet och om importörer och tillverkare av aktiva substanser enligt artikel 152.5 b och c, 152.9 och 152.13 respektive artikel 160.7 och 160.8.
16. Om resultatet av den inspektion som utförts i enlighet med punkterna 3 och 5 i denna artikel visar att den inspekterade enheten inte följer de rättsliga kraven eller de principer för god tillverkningssed eller god distributionssed som avses i artiklarna 163 och 164, ska informationen föras in i den unionsdatabas som avses i punkt 15 i den här artikeln, beroende på vad som är tillämpligt.

17. Om resultatet av den åtgärd som vidtas i enlighet med punkt 7 d visar att innehavaren av godkännandet för försäljning inte följer systemet för farmakovigilans enligt beskrivningen i masterfilen för systemet för farmakovigilans och kapitel IX, ska den berörda medlemsstatens behöriga myndighet uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge denne tillfälle att lämna synpunkter.

I sådana fall ska den berörda medlemsstaten underrätta övriga medlemsstater, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om detta.

Den berörda medlemsstaten ska i förekommande fall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att en innehavare av godkännande för försäljning är föremål för effektiva, proportionella och avskräckande sanktioner i enlighet med artikel 209.

Artikel 192

Samarbete i fråga om inspektioner

1. På begäran av en eller flera behöriga myndigheter i medlemsstaterna får de inspektioner som avses i artikel 191.3 och 191.5 i detta direktiv utföras av officiella företrädare från mer än en medlemsstat, tillsammans med läkemedelsmyndighetens inspektörer på särskild begäran från dessa behöriga myndigheter i medlemsstaterna i enlighet med artikel 54.1 i förordning (EU) 2026/...⁺ (*gemensam inspektion*).

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Den behöriga myndighet i medlemsstaten som tar emot en begäran om en gemensam inspektion ska vidta alla rimliga åtgärder med beaktande av sina tillgängliga resurser för att godta denna begäran, och att samordna och stödja den gemensamma inspektionen, om

- a) det visas eller finns rimliga skäl att misstänka att den verksamhet som utförs inom territoriet för den medlemsstat som tar emot begäran utgör en risk för läkemedlets säkerhet och kvalitet i medlemsstaten för den behöriga myndighet som begär den gemensamma inspektionen, och de behöriga myndigheterna i den berörda medlemsstaten medger att en inspektion är nödvändig,
- b) den behöriga myndigheten i medlemsstaten som begär den gemensamma inspektionen är i behov av särskild teknisk sakkunskap som finns tillgänglig i den medlemsstat som tar emot begäran,
- c) den behöriga myndighet i medlemsstaten som tar emot begäran godtar att det finns andra rimliga skäl att utföra en gemensam inspektion, såsom utbildning av inspektörer eller utbyte av god praxis.

2. De behöriga myndigheter i medlemsstaterna som deltar i en gemensam inspektion, och läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska före inspektionen ingå en överenskommelse som fastställer minst följande:

- a) Den gemensamma inspektionens omfattning och syfte.
- b) De deltagande inspektörernas roller under och efter inspektionen, inklusive utnämningen av en myndighet som ska leda inspektionen.
- c) Befogenheter och ansvarsområden för var och en av de behöriga myndigheterna.

Om den gemensamma inspektionen genomförs på en medlemsstats territorium ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten fungera som ledande myndighet för den gemensamma inspektionen, såvida inte medlemsstaterna kommer överens om något annat.

3. De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna som deltar i den gemensamma inspektionen, och läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska i den överenskommelsen åta sig att gemensamt godta resultaten av inspektionen.
4. Om den gemensamma inspektionen utförs i en av medlemsstaterna ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten säkerställa att den utförs i enlighet med den nationella lagstiftningen i den medlemsstat där den gemensamma inspektionen äger rum.
5. Medlemsstaterna får inrätta gemensamma inspektionsprogram för att underlätta rutinmässiga gemensamma inspektioner. Medlemsstaterna får genomföra sådana program inom ramen för en överenskommelse enligt punkterna 2 och 3.
6. En behörig myndighet i en medlemsstat får begära att den behöriga myndigheten i en annan medlemsstat tar över ansvaret för att leda en av dess inspektioner som avses i artikel 191.3 och 191.5.
7. Inom tio dagar från mottagandet av en begäran enligt punkt 6 ska den behöriga myndighet som har mottagit begäran meddela den begärande behöriga myndigheten om den godtar begäran om att utföra inspektionen eller inte. Om den godtar begäran ska den vara den behöriga myndighet som ansvarar för att utföra inspektionerna enligt detta avsnitt.

8. Vid tillämpning av punkt 6, och om begäran godtas, ska den begärande behöriga myndigheten i god tid lämna relevant information som är nödvändig för att utföra inspektionen till den behöriga myndighet i medlemsstaten som godtog begäran.

Artikel 193

Principer för tillsyn och inspektioner

1. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att komplettera detta direktiv genom att fastställa principerna för
- a) det tillsynssystem som avses i artikel 191.1,
 - b) de gemensamma inspektioner som avses i artikel 192.1,
 - c) informationsutbytet och samarbetet vid samordningen av inspektioner inom tillsynssystemet mellan medlemsstaterna och läkemedelsmyndigheten som avses i artikel 191.2,
 - d) betrodda tillsynsmyndigheter utanför unionen som avses i artikel 191.4 a, och
 - e) det informationsutbyte och samarbete som avses i artikel 152.11 när det gäller decentraliserad tillverkning mellan de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som utövar tillsyn av den centrala anläggningen och decentraliserade anläggningar och den behöriga myndigheten i medlemsstaten som utövar tillsyn över godkännandet för försäljning, eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt.

2. Medlemsstaterna ska i samarbete med läkemedelsmyndigheten fastställa utformningen av och innehållet i det tillverkningstillstånd som avses i artikel 146.1, det partihandelstillstånd som avses i artikel 166.1, den rapport som avses i artikel 191.9 samt de intyg om överensstämmelse med god tillverkningssed och intyg om överensstämmelse med god distributionssed som avses i artikel 191.13 och det uttalande om bristande överensstämmelse som avses i artikel 191.14.

AVSNITT 2

KONTROLLER

Artikel 194

Kontroller av läkemedel

Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att innehavaren av godkännandet för försäljning och, i förekommande fall, innehavaren av ett tillstånd för tillverkning av ett läkemedel, tillhandahåller bevis för att kontroll har utförts i enlighet med de metoder som fastställs i bilaga II på läkemedlet eller innehållsämnen samt de kontroller som utförs i ett mellanled i tillverkningsprocessen.

Artikel 195

Inlämning av kontrollrapporter för immunologiska läkemedel och för läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa

Vid tillämpningen av artikel 194 får medlemsstaterna kräva att tillverkare av immunologiska läkemedel och läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa till en behörig myndighet i medlemsstaterna lämnar in kopior av alla kontrollrapporter som undertecknats av den sakkunniga personen i enlighet med artikel 157.

Artikel 196

Medlemsstaternas kontroll av satser av ett visst läkemedel

1. En medlemsstat får, när den finner det nödvändigt av hänsyn till folkhälsan, kräva att innehavaren av ett godkännande för försäljning lämnar in prover av varje tillverkningssats av läkemedlet och, vid behov, av bulkprodukten för undersökning av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål, innan läkemedlet släpps ut på marknaden, för följande läkemedel:
 - a) Levande vacciner.
 - b) Immunologiska läkemedel avsedda att användas vid primär immunisering av spädbarn eller andra riskgrupper.
 - c) Immunologiska läkemedel som används vid immuniseringsprogram inom den allmänna hälsovården.

- d) Nya immunologiska läkemedel eller immunologiska läkemedel som tillverkats med hjälp av en teknik som är ny eller ändrad eller som är ny för en viss tillverkare, under en övergångsperiod som normalt anges i anslutning till godkännandet för försäljning.

Om en annan medlemsstat tidigare undersökt en tillverkningssats av läkemedlet och förklarat att den överensstämmer med de godkända specifikationerna, ska den medlemsstat som avses i första stycket dock inte kräva att innehavaren av ett godkännande för försäljning av det läkemedlet lämnar in prover av den satsen. I ett sådant fall ska den försäkran om överensstämmelse som utfärdats av den andra medlemsstaten erkännas av den medlemsstat som avses i första stycket.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i samråd med det officiella laboratoriet för läkemedelskontroll vidta rimliga åtgärder för att lämna in prover för den undersökning som avses i första stycket i början av sina egna kontroller. Medlemsstaterna ska säkerställa att varje sådan undersökning slutförs inom 30 dagar från det att proverna mottagits liksom dokumentationen av de kontroller som har utförts av innehavaren av godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 194. Denna period ska förlängas till 60 dagar om det är nödvändigt för att slutföra undersökningen.

2. Medlemsstatens behöriga myndigheter får, av hänsyn till folkhälsan och förutsatt att en medlemsstats nationella rätt tillåter detta, kräva att innehavaren av godkännande för försäljning av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa, innan läkemedlet släpps ut på marknaden, sänder in prover av varje tillverkningssats av läkemedlet och, om så krävs, av bulkprodukten, för undersökning av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett för detta ändamål, såvida inte de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat tidigare undersökt ifrågavarande tillverkningssats och förklarat att den överensstämmer med de godkända specifikationerna, i vilket fall den försäkran om överensstämmelse som utfärdats av den andra medlemsstaten ska erkännas.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i samråd med det officiella laboratoriet för läkemedelskontroll vidta rimliga åtgärder för att lämna in prover för den undersökning som avses i första stycket i början av sina egna kontroller. Medlemsstaterna ska säkerställa att varje sådan undersökning slutförs inom 30 dagar från mottagande av proverna och dokumentationen av de kontroller som har utförts av innehavaren av godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 194. Denna period ska förlängas till 60 dagar om det är nödvändigt för att slutföra undersökningen.

Artikel 197

*Processer för beredning av läkemedel
som härrör från humanbiologiskt material*

1. Medlemsstaterna ska vidta alla åtgärder som krävs för att säkerställa att de tillverknings- och reningsprocesser som används vid framställningen av läkemedel som härrör från humanbiologiskt material, så långt det är tekniskt möjligt, är ordentligt validerade, resulterar i likformighet mellan tillverkningssatserna och garanterar frånvaro av föroreningar i form av specifika virus eller andra främmande ämnen.
2. Vid tillämpning av punkt 1 ska tillverkarna meddela medlemsstaternas behöriga myndigheter vilka metoder som används för att minska eller eliminera patogena virus eller andra främmande ämnen som riskerar att överföras genom läkemedel som härrör från humanbiologiskt material. Medlemsstatens behöriga myndighet får sända in prover av läkemedlet eller av bulkprodukten om så krävs, för testning av ett statligt laboratorium eller ett laboratorium som har utsetts för detta ändamål, antingen i anslutning till granskningen av ansökan enligt artikel 32 eller efter det att godkännande för försäljning har beviljats.

Kapitel XV

Begränsningar vad gäller godkännanden för försäljning

Artikel 198

Tillfälligt återkallande, upphävande eller ändring av godkännanden för försäljning

1. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen, ska tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra godkännandet för försäljning om de anser att läkemedlet är skadligt, att det saknar terapeutisk effekt, att nytta/risikförhållandet inte är gynnsamt eller att dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna. Det ska anses att terapeutisk effekt saknas om det konstateras att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.
2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen ska tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra godkännandet för försäljning om en allvarlig risk för miljön eller folkhälsan har identifierats och denna inte i tillräcklig utsträckning har åtgärdats av innehavaren av godkännandet för försäljning.
3. Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas eller ändras om de uppgifter och handlingar som lämnats till stöd för ansökan enligt artiklarna 7 och 10–15 eller bilagorna I–V är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 92, om de villkor som avses i artiklarna 47, 48 och 89 i detta direktiv eller artiklarna 19, 20 och 21 i förordning (EU) 2026/...⁺ inte har uppfyllts eller om de kontroller som avses i artikel 194 inte har utförts.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Punkt 3 ska även tillämpas om tillverkningen av läkemedlet inte genomförs i överensstämmelse med de uppgifter som lämnas enligt bilaga I, eller om kontrollerna inte genomförs i överensstämmelse med de kontrollmetoder som anges i bilaga II.
5. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen kan tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning för en beredningskategori eller samtliga beredningar om något av kraven i artikel 147 inte längre uppfylls.

Artikel 199

Förbud mot tillhandahållande eller tillbakadragande från marknaden av ett läkemedel

1. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i artikel 198 ska medlemsstaternas behöriga myndigheter och, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att tillhandahållandet av läkemedlet förbjuds och att läkemedlet dras tillbaka från marknaden, om det anses att
 - a) läkemedlet är skadligt,
 - b) läkemedlet saknar terapeutisk effekt,
 - c) nytta/risikförhållandet inte är gynnsamt,
 - d) läkemedlets kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna,

- e) de kontroller som krävs enligt artikel 194 inte har utförts
 - f) något annat krav eller någon annan skyldighet som utgjort en förutsättning för tillverkningstillståndet för läkemedlet inte iakttagits, eller
 - g) en allvarlig risk för miljön eller folkhälsan på grund av utsläpp av läkemedlet i miljön har identifierats och har inte i tillräcklig utsträckning åtgärdats av innehavaren av godkännandet för försäljning.
2. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen får begränsa förbudet mot att tillhandahålla läkemedlet eller tillbakadragandet av läkemedlet från marknaden till att gälla endast de tillverkningssatser som ifrågasatts.
3. Medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen får, för ett läkemedel vars tillhandahållande har förbjudits eller som har dragits tillbaka från marknaden i enlighet med punkterna 1 och 2, i undantagsfall under en övergångsperiod tillåta att läkemedlet lämnas ut till patienter som redan behandlas med det.

Artikel 200

Misstänkta förfalskade läkemedel och läkemedel med misstänkta kvalitetsdefekter

1. Medlemsstaterna ska ha ett system som syftar till att förhindra att läkemedel som misstänks innebära en hälsorisk når patienten.

2. Det system som avses i punkt 1 ska omfatta mottagande och hantering av anmälningar av misstänkta förfalskade läkemedel och av läkemedel med misstänkta kvalitetsdefekter. Systemet ska också omfatta återkallande av läkemedel som gjorts av innehavare av godkännande för försäljning och tillbakadragande av läkemedel från marknaden efter beslut av medlemsstaternas behöriga myndigheter eller, när det gäller ett centraliserat godkännande för försäljning, av kommissionen från alla berörda aktörer i leveranskedjan såväl under som utanför normal arbetstid. Systemet ska också möjliggöra återkallande, när det är nödvändigt med hjälp av hälso- och sjukvårdspersonal, av läkemedel från patienter som tagit emot dessa läkemedel.
3. Om läkemedlet i fråga misstänks utgöra ett allvarligt hot mot folkhälsan ska den behöriga myndigheten i den medlemsstat där det läkemedlet först upptäcktes utan onödigt dröjsmål skicka ett snabbalarm till alla medlemsstater och till alla aktörer i försörjningskedjan i den medlemsstaten. Om sådana läkemedel bedöms ha nått patienterna ska brådskande meddelanden till allmänheten utfärdas inom 24 timmar för att återkalla dessa läkemedel från patienterna. Dessa meddelanden ska innehålla tillräcklig information om de misstänkta kvalitetsdefekterna eller förfalskningen och riskerna med detta.

Artikel 201

Tillfälligt återkallande eller upphävande av tillstånd för tillverkning eller import från tredjeländer

Utöver de åtgärder som anges i artikel 199 får medlemsstatens behöriga myndighet tillfälligt stoppa tillverkningen av läkemedel eller importen av läkemedel från tredjeländer, eller tillfälligt återkalla eller upphäva tillverkningstillståndet för en beredningskategori eller samtliga beredningar om kraven i artiklarna 148, 151, 157 och 194 inte uppfylls.

Artikel 202

Avslag, tillfälligt återkallande eller upphävande inom ramen för detta direktiv

1. Ett godkännande för försäljning av ett läkemedel får inte avslås, tillfälligt återkallas eller upphävas annat än på de grunder som fastställs i detta direktiv.
2. Ett beslut som innebär tillfälligt upphörande av tillverkning eller import av läkemedel från tredjeländer eller förbud mot att tillhandahålla läkemedel eller tillbakadragande från marknaden av ett läkemedel får inte fattas på andra grunder än de som fastställs i artiklarna 198.5, 199 och 201.

Kapitel XVI

Allmänna bestämmelser

Artikel 203

Medlemsstaternas behöriga myndigheter

1. Medlemsstaterna ska utse de behöriga myndigheter som ska utföra uppgifter enligt detta direktiv.
2. Medlemsstaterna ska säkerställa att det finns tillräckliga ekonomiska resurser för att tillhandahålla personal och andra resurser som de behöriga myndigheterna behöver för att utföra de uppgifter som krävs enligt detta direktiv och förordning (EU) 2026/...⁺.
3. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska samarbeta med varandra och med läkemedelsmyndigheten och kommissionen i utförandet av sina uppgifter enligt detta direktiv och förordning (EU) 2026/...⁺ för att säkerställa korrekt tillämpning och verkställande. Medlemsstaternas behöriga myndigheter ska inom rimlig tid förse varandra med all relevant information.
4. Medlemsstaternas behöriga myndigheter får behandla personliga hälsodata från kliniska prövningar och andra källor inbegripet real world-data när den utför sina uppgifter på folkhälsoområdet, särskilt utvärdering och övervakning av läkemedel, i syfte att förbättra den vetenskapliga bedömningens robusthet eller kontrollera påståenden från sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som finns i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Behandling av personuppgifter enligt detta direktiv ska omfattas av förordningarna (EU) 2016/679 och (EU) 2018/1725.

Artikel 204

Samarbete med andra myndigheter

1. Medlemsstaterna ska, vid genomförandet av detta direktiv, säkerställa att deras behöriga myndigheter, när frågor uppstår om ett läkemedels rättsliga status med avseende på kopplingen till humanbiologiskt material enligt förordning (EU) 2024/1938 samråder med läkemedelsmyndigheten och de relevanta myndigheter som inrättats enligt den förordningen.
2. Medlemsstaterna ska vid genomförandet av detta direktiv vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att behöriga myndigheter med ansvar för läkemedel och tullmyndigheterna samarbetar.

3. I syfte att förbättra den regulatoriska förutsebarheten och samarbetet mellan olika sektorer får medlemsstaterna och läkemedelsmyndigheten vid behov begära att kommissionen anordnar gemensamma möten mellan läkemedelsmyndigheten och de relevanta rådgivande organ och tillsynsorgan som har inrättats enligt andra unionsrättsakter för att vid tillämpningen av detta direktiv bedöma nya trender och frågor om produkters eller ämnens rättsliga status och nå överenskommelser om gemensamma principer för rättslig status. Sammanfattningarna och slutsatserna från dessa gemensamma möten, inbegripet varje organs yttranden och slutsatser, ska offentliggöras. Kommissionen får också anordna sådana gemensamma möten på eget initiativ.

Artikel 205

Medlemsstaternas utbyte av information om tillverknings- eller partihandelstillstånd för läkemedel

1. Medlemsstaterna ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna utbyter information som är av betydelse för att garantera att kraven för de tillstånd som avses i artiklarna 146 och 166, för de intyg som avses i artikel 191.13 eller för godkännanden för försäljning uppfylls.
2. På motiverad begäran ska medlemsstaterna på elektronisk väg översända den rapport som avses i artikel 191.9 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat eller till läkemedelsmyndigheten.

3. Resultaten i enlighet med artikel 191.13 eller 191.14 ska vara giltiga i hela unionen.
4. I undantagsfall då en medlemsstat av hänsyn till folkhälsan inte kan godta resultaten av en inspektion enligt artikel 191.1 ska den medlemsstaten utan onödigt dröjsmål underrätta kommissionen och läkemedelsmyndigheten. Läkemedelsmyndigheten ska underrätta de berörda medlemsstaterna.
5. När kommissionen underrättas om dessa avvikande uppfattningar får den efter samråd med de berörda medlemsstaterna begära att den inspektör som utförde den första inspektionen genomför en ny inspektion. Den inspektören får åtföljas av två inspektörer från medlemsstater som inte berörs av oenigheten.

Artikel 206

Information om förbud mot tillhandahållande eller andra åtgärder som rör ett godkännande för försäljning

1. Varje medlemsstat ska vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att beslut om beviljande av ett godkännande för försäljning, om avslag eller upphävande av ett godkännande för försäljning, om återkallande av ett beslut om avslag eller upphävande av ett godkännande för försäljning, om förbud mot tillhandahållande eller om tillbakadragande från marknaden av ett läkemedel, utan onödigt dröjsmål meddelas läkemedelsmyndigheten tillsammans med skälen för beslutet.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan onödigt dröjsmål till medlemsstatens behöriga myndighet anmäla varje åtgärd som vidtas för att tillfälligt upphöra med försäljningen av ett läkemedel, dra tillbaka ett läkemedel från marknaden, begära att ett godkännande för försäljning dras tillbaka eller inte ansöka om förnyat godkännande för försäljning, tillsammans med skälen för detta.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska förklara huruvida den åtgärd som avses i första stycket i denna punkt grundar sig på något av de skäl som anges i artikel 198 eller 199.1 och ange skälen för en sådan åtgärd.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också göra den anmälan som avses i punkt 2 i denna artikel när åtgärden vidtas i ett tredjeland och när den grundar sig på något av de skäl som anges i artikel 198 eller 199.1.
4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också anmäla till läkemedelsmyndigheten när den åtgärd som avses i punkt 2 eller 3 i denna artikel grundar sig på något av de skäl som avses i artikel 198 eller 199.1.
5. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska göra de anmälningar som avses i denna artikel elektroniskt, i de format som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller.
Läkemedelsmyndigheten ska samråda med medlemsstaterna när den utarbetar formaten.
6. Läkemedelsmyndigheten ska utan onödigt dröjsmål vidarebefordra anmälningar som den mottagit i enlighet med punkt 4 till samtliga medlemsstater.

7. Medlemsstaterna ska säkerställa att lämplig information om en åtgärd som vidtagits enligt punkterna 1 och 2 och som skulle kunna vara av betydelse för folkhälsan i tredjeländer utan onödigt dröjsmål kommer till Världshälsoorganisationens kännedom och att en kopia av denna information skickas till läkemedelsmyndigheten.
8. Läkemedelsmyndigheten ska varje år offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka godkännanden för försäljning har avslagits, upphävts eller tillfälligt återkallats i unionen, som har dragits tillbaka från marknaden eller vars tillhandahållande har förbjudits, inbegripet skälen för dessa åtgärder.

Artikel 207

Delgivning av beslut

1. Alla beslut enligt detta direktiv som en medlemsstats behöriga myndighet fattar ska ange de skäl som ligger till grund för beslutet.
2. Alla sådana beslut ska delges den berörda parten tillsammans med information om vilka möjligheter till prövning av beslutet som finns enligt gällande lagstiftning och inom vilken tid prövning ska begäras.
3. Beslut om att bevilja eller upphäva ett godkännande för försäljning ska offentliggöras.

Artikel 208

Godkännande av ett läkemedel av folkhälsoskäl

1. Om det saknas ett godkännande för försäljning eller en inlämnad ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel som är godkänt i en annan medlemsstat i enlighet med kapitel III får en medlemsstat, om detta är motiverat av folkhälsoskäl, såsom behovet av att säkerställa tillgång till eller försörjningstrygghet för det läkemedlet, godkänna att det läkemedlet släpps ut på marknaden.
2. Om en medlemsstat använder sig av den möjlighet som anges i punkt 1 ska den vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att kraven i detta direktiv uppfylls, särskilt de som avses i kapitlen IV, VI, IX, XIII och XIV samt artikel 209. Medlemsstaterna får besluta att undanta läkemedel som godkänts enligt punkt 1 i den här artikeln från de krav som fastställs i artikel 77.1 och 77.2.
3. Innan en medlemsstat beviljar ett godkännande för försäljning enligt punkt 1
 - a) ska den underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i den medlemsstat där det berörda läkemedlet godkänts om förslaget att bevilja ett godkännande för försäljning enligt denna artikel för det berörda läkemedlet,

b) får den begära att den behöriga myndigheten i den medlemsstat som avses i led a tillhandahåller en kopia av utredningsrapporten enligt artikel 46.3 och av det godkännande för försäljning som är i kraft för det berörda läkemedlet. På begäran ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten inom 30 dagar från det att begäran mottagits tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten och godkännandet för försäljning för det berörda läkemedlet.

4. Kommissionen ska upprätta ett för allmänheten tillgängligt register över läkemedel som godkänts enligt punkt 1. Medlemsstaterna ska underrätta kommissionen om ett läkemedel godkänns, eller det upphör att vara godkänt, enligt punkt 1, och ange namn eller firma för innehavaren av godkännandet samt dennes stadigvarande adress.

Kommissionen ska ändra det register över läkemedel som avses i första stycket i enlighet med detta och offentliggöra det på sin webbplats.

Artikel 209

Sanktioner

1. Medlemsstaterna ska fastställa regler om sanktioner för överträdelse av nationella bestämmelser som antagits enligt detta direktiv och vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de tillämpas. De sanktioner som föreskrivs ska vara effektiva, proportionella och avskräckande. Medlemsstaterna ska utan dröjsmål till kommissionen anmäla dessa regler och åtgärder samt eventuella ändringar som berör dem.

Dessa sanktioner ska inte vara mindre stränga än de som tillämpas vid överträdelser av nationell rätt av liknande art och svårighetsgrad.

2. De regler som avses i punkt 1 första stycket ska bland annat inriktas på följande:
 - a) Tillverkning, distribution, förmedling, import och export av förfalskade läkemedel, samt distansförsäljning av förfalskade läkemedel till allmänheten.
 - b) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller tillverkning, distribution, import och export av aktiva substanser.
 - c) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller användningen av hjälpämnen.
 - d) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller farmakovigilans.
 - e) Bristande efterlevnad av de bestämmelser som fastställs i detta direktiv när det gäller marknadsföring.
3. I förekommande fall ska sanktionerna beakta den risk för folkhälsan som förfalskning av läkemedel utgör.

Artikel 210

Insamling och hantering av oanvända eller utgångna läkemedel

Medlemsstaterna ska säkerställa att det finns ett lämpligt och tillgängligt system för insamling av oanvända eller utgångna läkemedel och att de insamlade läkemedlen hanteras korrekt i enlighet med tillämplig miljölagstiftning på unionsnivå och nationell nivå, med beaktande av bästa tillgängliga teknik.

Artikel 211

Utlämning på nytt till allmänheten av oanvända läkemedel

1. Ett läkemedel som samlats in i enlighet med artikel 210 får inte lämnas ut på nytt till patienter.
2. Genom undantag från punkt 1 får medlemsstaterna tillåta att särskilda oanvända receptbelagda läkemedel som redan har lämnats ut till patienter samlas in och lämnas ut på nytt av ett apotek till patienter som betjänas av det apoteket om samtliga följande villkor är uppfyllda:
 - a) Läkemedlet samlas in och lämnas ut på nytt av samma apotek som först lämnade ut det.
 - b) Apoteket har, på egen begäran, fått tillstånd av medlemsstatens behöriga myndighet att lämna ut läkemedel på nytt.

- c) Insamlingen av det oanvända läkemedlet är inte till skada för den patient till vilken det först lämnades ut.
 - d) Det insamlade läkemedlet har inte redan lämnats ut på nytt.
 - e) Läkemedlet lämnades först ut i syfte att eventuellt lämnas ut på nytt och nödvändiga skyddsåtgärder vidtogs av apoteket för att säkerställa att läkemedlet inte skulle manipuleras och att dess lagrings- och transportförhållanden skulle respekteras.
 - f) Det läkemedel som lämnas ut på nytt är avsett att användas av en enskild patient som identifieras till namnet.
 - g) Den patient som avses i led e har uttryckligen gett sitt skriftliga samtycke till att erhålla det läkemedel som lämnas ut på nytt, efter att ha informerats av apoteket om användningen av ett läkemedel som lämnas ut på nytt och de regler om utlämnande på nytt som fastställs i tillämplig nationell lagstiftning i enlighet med denna artikel.
3. Medlemsstaterna ska säkerställa att ett apotek, innan det lämnar ut läkemedel på nytt till patienter i enlighet med punkt 2
- a) kontrollerar att det berörda läkemedlet inte är ett förfalskat läkemedel,
 - b) kontrollerar att läkemedlets utgångsdatum inte har passerat och att läkemedlet har förvarats och transporterats under lämpliga förhållanden,

- c) registrerar läkemedlets namn och satsnummer, namnet på den patient från vilken läkemedlet har samlats in och namnet på den mottagande patienten i syfte att möjliggöra återkallelse, undersökningar och tillsyn.
- 4. Medlemsstaterna får fastställa ytterligare restriktiva villkor enligt vilka läkemedel kan lämnas ut på nytt till patienter på deras territorium.
- 5. Medlemsstaterna ska säkerställa att insamling och utlämning på nytt av läkemedel inte används för att uppnå ekonomiska vinster och att de läkemedel som lämnas ut på nytt inte kommer tillbaka in i leveranskedjan.
- 6. Medlemsstaterna ska fastställa regler om ansvar för eventuell skada till följd av användning av läkemedel som har lämnats ut på nytt när sådan skada är en följd av underlåtenhet att säkerställa lämpliga lagrings- och transportförhållanden mellan det att läkemedlet först lämnades ut och det att det återlämnades till apoteket eller underlåtenhet att säkerställa att den produkt som lämnas ut på nytt inte har förfalskats.
- 7. Informationen om säkerhetsdetaljerna i databassystemet enligt artikel 70.2 e får inte ändras när ett läkemedel samlas in eller lämnas ut på nytt.
- 8. Denna artikel ska inte tillämpas på läkemedel som erbjuds genom distansförsäljning.

9. Medlemsstaterna ska till kommissionen anmäla de nationella regler som de tillämpar inom ramen för denna artikel. Medlemsstaterna ska särskilt anmäla följande:
- a) Vilka typer av läkemedel som får lämnas ut på nytt i enlighet med denna artikel.
 - b) De kategorier av apotek som har rätt att lämna ut läkemedel på nytt.
 - c) De ytterligare säkerhetsåtgärder och ytterligare restriktiva villkor som införts i enlighet med punkterna 2 e och 4.

Artikel 212

Intresseförklaring

1. Medlemsstaterna ska för att garantera oberoende och insyn säkerställa att tjänstemän som arbetar vid den behöriga myndighet som ansvarar för att bevilja godkännanden samt rapportörer och experter som arbetar med godkännande och övervakning av läkemedel inte har några direkta eller indirekta ekonomiska eller andra intressen i läkemedelsindustrin som skulle kunna äventyra deras opartiskhet och oberoende.

Tjänstemän som arbetar vid den behöriga myndigheten som ansvarar för att bevilja godkännanden samt rapportörer och experter som arbetar med godkännande och övervakning av läkemedel ska varje år avge en förklaring om sina ekonomiska intressen och vid behov uppdatera den intresseförklaringen.

2. Medlemsstaterna ska dessutom säkerställa att deras behöriga myndighet offentliggör sin arbetsordning och arbetsordningarna för de egna kommittéerna för godkännande av läkemedel samt dagordningar och protokoll från sina sammanträden tillsammans med de beslut som fattats, inbegripet minoritetens uppfattningar.

Kapitel XVII

Särskilda bestämmelser för

Förenade kungariket med avseende på Nordirland

Artikel 213

Bestämmelser för Förenade kungariket med avseende på Nordirland

1. Genom undantag från artikel 58.7 får godkännanden för försäljning beviljas av de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland
 - a) för godkännande för försäljning för sökande som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland,
 - b) för innehavare av godkännande för försäljning som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland, i enlighet med det förfarande för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarande som fastställs i kapitel III avsnitten 3 och 4.

De behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland får förlänga godkännanden för försäljning som beviljats före den 20 april 2022 för innehavare av godkännande för försäljning som är etablerade i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland.

2. Canopus Genom undantag från artiklarna 32.7, 32.8, 36.1 och 38.1 ska, om en ansökan om godkännande för försäljning lämnas in i en eller flera medlemsstater och i Förenade kungariket med avseende på Nordirland, eller om en ansökan om godkännande för försäljning lämnas in i Förenade kungariket med avseende på Nordirland för ett läkemedel som redan håller på att granskas eller har godkänts i en medlemsstat, en ansökan som gäller Förenade kungariket med avseende på Nordirland inte behöva lämnas in i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4, förutsatt att samtliga följande villkor är uppfyllda:
 - a) Godkännandet för försäljning för Förenade kungariket med avseende på Nordirland beviljas av den behöriga myndigheten för Förenade kungariket med avseende på Nordirland i överensstämmelse med unionsrätten, och efterlevnad av unionsrätten säkerställs under giltighetstiden för godkännandet för försäljning.
 - b) De läkemedel som godkänts av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland tillhandahålls endast patienter eller slutkonsumenter på Nordirlands territorium, och de tillhandahålls inte i någon medlemsstat.

3. Artikel 54.1 e ska inte tillämpas på och i Förenade kungariket med avseende på Nordirland.
4. Innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel för vilket ett godkännande för försäljning redan har beviljats för Förenade kungariket med avseende på Nordirland i enlighet med kapitel III avsnitten 3 och 4 före den 20 april 2022 ska kunna dra tillbaka godkännandet för försäljning för Förenade kungariket med avseende på Nordirland från förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarandet, och lämna in en ansökan om godkännande för försäljning av det läkemedlet till de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland i enlighet med punkt 2.
5. När det gäller kvalitetskontroll enligt artikel 9 som utförs i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland av läkemedel som ingår i den förteckning som avses i punkt 10 i den här artikeln men som inte har godkänts av kommissionen, får de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland betrakta sådan kontroll som befogad i den mening som avses i artikel 9 b, utan att göra en bedömning från fall till fall, förutsatt att följande gäller:
 - a) Varje tillverkningssats av de berörda läkemedlen frisläpps av en sakkunnig person på en anläggning i unionen eller i Nordirland eller av en sakkunnig person på en anläggning i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland som tillämpar kvalitetsstandarder som är likvärdiga med dem som fastställs i artikel 157.

- b) Den anläggning som har utsetts av den tredje part som utför kvalitetskontrollen står under tillsyn av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket, inbegripet genom kontroller på plats.
 - c) Om satsen frisläpps av en sakkunnig person som är bosatt och verksam i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland försäkrar innehavaren av tillverkningstillståndet att denne den 20 april 2022 inte hade tillgång till någon sakkunnig person som var bosatt och verksam i unionen.
6. Genom undantag från artikel 146.1 ska de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland tillåta att läkemedel importeras från andra delar av Förenade kungariket än Nordirland av innehavare av partihandelstillstånd enligt artikel 166.1 som saknar relevant tillverkningstillstånd, förutsatt att samtliga följande villkor är uppfyllda:
- a) Läkemedlen har genomgått kvalitetskontroll antingen i unionen enligt artikel 157.3 eller i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland i överensstämmelse med artikel 9 b.
 - b) Läkemedlen har varit föremål för frisläppande av satsen av en sakkunnig person i unionen i enlighet med artikel 157.1 eller, när det gäller läkemedel som godkänts av Förenade kungariket med avseende på Nordirland, i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland som tillämpar kvalitetsstandarder som är likvärdiga med dem som fastställs i artikel 157.1.

- c) Godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet har beviljats i enlighet med unionsrätten av den behöriga myndigheten i en medlemsstat eller av kommissionen eller, när det gäller läkemedel som släpps ut på marknaden i Nordirland, av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland.
 - d) Läkemedlen görs endast tillgängliga för patienter eller slutkonsumenter i Nordirland.
7. När det gäller satser av läkemedel som exporteras till andra delar av Förenade kungariket än Nordirland från en medlemsstat och därefter importeras till Nordirland, ska de kontroller vid import som avses i artikel 157.1 första och andra styckena inte krävas förutsatt att dessa satser har genomgått sådana kontroller i en medlemsstat innan de exporteras till andra delar av Förenade kungariket än Nordirland och att de åtföljs av de kontrollrapporter som avses i artikel 157.1 tredje stycket.
8. När tillverkningstillståndet beviljas av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland får den sakkunniga person som avses i artikel 155 vara bosatt och verksam i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland. Denna punkt ska inte tillämpas när innehavaren av tillverkningstillståndet redan den 20 april 2022 hade tillgång till en sakkunnig person som var bosatt och verksam i unionen.

9. Genom undantag från artikel 102.5 får, när godkännandet för försäljning beviljas av den behöriga myndigheten i Förenade kungariket med avseende på Nordirland, den sakkunniga person som avses i artikel 102.4 a vara bosatt och verksam i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland. Denna punkt ska inte tillämpas när innehavaren av godkännandet för försäljning redan den 20 april 2022 hade tillgång till en sakkunnig person som var bosatt och verksam i unionen.
10. De behöriga myndigheterna i Förenade kungariket med avseende på Nordirland ska på sin webbplats offentliggöra en förteckning över läkemedel på vilka de har tillämpat eller avser att tillämpa de undantag som anges i denna artikel och ska säkerställa att förteckningen uppdateras åtminstone var sjätte månad och sköts på ett oberoende sätt.

Artikel 214

Tillsynsfunktioner som utförs i Förenade kungariket

1. Kommissionen ska fortlöpande övervaka sådan utveckling i Förenade kungariket som kan påverka skyddsnivån när det gäller de tillsynsfunktioner som avses i artiklarna 102.4, 155.3 och 213.6 och 213.7 och som utförs i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland, med särskilt beaktande av följande faktorer:
 - a) Reglerna i Förenade kungarikets lagstiftning om beviljande av godkännande för försäljning, skyldigheter för innehavare av godkännande för försäljning, beviljande av tillverkningstillstånd, skyldigheter för innehavare av tillverkningstillstånd, de sakkunniga personerna och deras skyldigheter, kvalitetskontroll, frisläppande av satser och farmakovigilans.
 - b) Huruvida de behöriga myndigheterna i Förenade kungariket säkerställer den faktiska tillämpningen av de regler som avses i led a inom sitt territorium, genom bland annat inspektioner och granskningar av innehavare av godkännande för försäljning, innehavare av tillverkningstillstånd och partihandlare som befinner sig på landets territorium, och genom kontroller på plats i de berörda lokalerna avseende utövandet av de tillsynsfunktioner som avses i led a.

2. Om kommissionen finner att den skyddsnivå för folkhälsan som Förenade kungariket säkerställer genom regler om tillverkning, distribution och användning av läkemedel och genom den faktiska tillämpningen av de reglerna inte längre är väsentligen likvärdig med den skyddsnivå som garanteras inom unionen, eller om kommissionen inte har tillräckligt med information för att kunna fastställa om Förenade kungariket säkerställer en väsentligen likvärdig skyddsnivå för folkhälsan, ska kommissionen underrätta Förenade kungariket om detta genom en skriftlig anmälan med angivande av utförliga skäl.

Under sex månader från den skriftliga anmälan enligt första stycket ska kommissionen samråda med Förenade kungariket i syfte att komma till rätta med den situation som gav upphov till den skriftliga anmälan. I motiverade fall får kommissionen förlänga denna period med tre månader.

3. Om den situation som gav upphov till den skriftliga anmälan enligt punkt 2 första stycket inte åtgärdas inom den tidsfrist som anges i punkt 2 andra stycket ska kommissionen ha befogenhet att anta en delegerad akt om ändring eller komplettering av de bestämmelser som avses i punkt 1 och vars tillämpning ska avbrytas tillfälligt.
4. Om en delegerad akt enligt punkt 3 har antagits ska de bestämmelser som avses i inledningsfrasen i punkt 1 och som anges i den delegerade akten upphöra att gälla den första dagen i den månad som följer på den delegerade aktens ikraftträdande.

5. Om den situation som gav upphov till antagandet av den delegerade akten enligt punkt 3 har åtgärdats ska kommissionen anta en delegerad akt som anger att de bestämmelser vars tillämpning tillfälligt avbrutits återigen ska vara tillämpliga. I sådana fall ska de bestämmelser som anges i den delegerade akt som antas enligt den här punkten återigen börja tillämpas den första dagen i den månad som följer på ikraftträdandet av den delegerade akt som antagits i enlighet med den här punkten.

Artikel 215

Undantag för läkemedel som släpps ut på marknaden i Nordirland

De undantag som anges i artikel 213.2, 213.6, 213.7 och 213.8 ska inte påverka de skyldigheter som innehavaren av godkännandet för försäljning har att säkerställa kvalitet, säkerhet och effekt hos det läkemedel som släpps ut på marknaden i Nordirland enligt detta direktiv.

Kapitel XVIII

Slutbestämmelser

Artikel 216

Ändring av bilagorna

Kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 218 för att ändra bilagorna I–VI i syfte att anpassa dem till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och för att ändra artikel 23 vad gäller de krav för miljöriskbedömningen som fastställs i punkterna 2, 3, 4 och 6 i den artikeln.

Artikel 217

Ständiga kommittén för humanläkemedel

1. Kommissionen ska biträdas av ständiga kommittén för humanläkemedel. Denna kommitté ska vara en kommitté i den mening som avses i förordning (EU) nr 182/2011.
2. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5 i förordning (EU) nr 182/2011 tillämpas.
3. Om yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel ska inhämtas genom skriftligt förfarande och det hänvisas till denna punkt, ska det förfarandet avslutas utan resultat endast om kommitténs ordförande, inom tidsfristen för att avge yttrandet, så beslutar.
4. Arbetsordningen för ständiga kommittén för humanläkemedel ska offentliggöras.
5. Ständiga kommittén för humanläkemedel ska säkerställa att dess arbetsordning anpassas till behovet av att snabbt göra läkemedel tillgängliga för patienter och beakta de uppgifter som åligger den enligt kapitel III och det förfarande som anges i artikel 45.

Artikel 218

Utövande av delegeringen

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.
2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 5.2, 25.5, 26.9, 27.3, 27.4, 31.2, 31.3, 68.2, 70.2, 90, 94.4, 130.3, 154.3, 157.4, 163, 164, 193.1 och 216 ska ges till kommissionen för en period på fem år från och med den ... [den dag då detta direktiv träder i kraft]. Kommissionen ska utarbeta en rapport om delegeringen av befogenhet senast nio månader före utgången av perioden på fem år. Delegeringen av befogenhet ska genom tyst medgivande förlängas med perioder av samma längd, såvida inte Europaparlamentet eller rådet motsätter sig en sådan förlängning senast tre månader före utgången av perioden i fråga.

Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artikel 214.3 och 214.5 ska ges till kommissionen tills vidare från och med den ... [den dag då detta direktiv träder i kraft].

3. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 5.2, 25.5, 26.9, 27.3, 27.4, 31.2, 31.3, 68.2, 70.2, 90.1, 94.4, 130.1, 154.3, 157.4, 163, 164, 193.1, 214.3 och 216 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det ska inte påverka giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.
4. Innan kommissionen antar en delegerad akt ska den samråda med experter som utsetts av varje medlemsstat i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning.
5. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.
6. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 5.2, 25.5, 26.9, 27.3, 27.4, 31.2, 31.3, 68.2, 70.2, 90.1, 94.4, 130.1, 154.3, 157.4, 163, 164, 193.1, 214.3, 214.5 och 216 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

Artikel 219

Rapport

1. Senast den ... [tolv år från den dag då detta direktiv träder i kraft] ska kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om tillämpningen av detta direktiv, inbegripet en bedömning av huruvida direktivets mål uppfyllts och av de resurser som krävs för att genomföra det. Rapporten ska framför allt innehålla en bedömning av
 - a) den reviderade ramen för lagstadgade skyddsperioder,
 - b) de bestämmelser för att underlätta tillgången till läkemedel som fastställs i artikel 59,
 - c) hur lämplig ramen för homeopatiska läkemedel är,
 - d) tillämpningen av anpassade ramar enligt artikel 31.

Rapporten ska bland annat baseras på information som lämnas av medlemsstaterna.

Om en medlemsstat har tillämpat artikel 59 ska den information som lämnas till kommissionen inbegripa en bedömning av huruvida de regler som föreskrivs i den artikeln säkerställer snabb tillgång till och kontinuerligt tillhandahållande av tillräckliga mängder av det berörda läkemedlet i den medlemsstaten.

2. Senast den ... [tolv år från och med dagen då detta direktiv träder i kraft] ska kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om tillämpningen av kapitel VI. Rapporten ska bland annat baseras på information som lämnas av medlemsstaterna och innehavarna av godkännandet för försäljning, och den ska innehålla en bedömning av huruvida den digitaliseringsnivå som föreskrivs i det kapitlet fortfarande är lämplig. Kommissionen ska vid behov lägga fram lagstiftningsförslag på grundval av denna bedömning i syfte att ändra detta direktiv eller lägga fram ytterligare förslag, bland annat om krav på att patientkortet endast ska tillhandahållas i elektroniskt format.
3. Senast den ... [sju år från och med dagen då detta direktiv träder i kraft] ska kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om tillämpningen av artikel 23 och konsekvenserna av miljöriskbedömningen av läkemedel för skyddet av människors hälsa och miljön. Rapporten ska bland annat baseras på information från läkemedelsmyndigheten, de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna och innehavarna av godkännandet för försäljning. Den ska innehålla en bedömning av huruvida reglerna i artikel 23 på ett lämpligt sätt bidrar till att reducera riskerna för miljön och folkhälsan. När kommissionen genomför bedömningen ska den ta hänsyn till de ekonomiska aktörernas befintliga skyldigheter på miljöskyddsområdet, som redan fastställs i unionsrätten. Kommissionen ska, om så är lämpligt, lägga fram lagstiftningsförslag på grundval av denna bedömning i syfte att ändra detta direktiv eller lägga fram ytterligare förslag, bland annat om att utvidga miljöriskbedömningens tillämpningsområde till att omfatta tillverkningsfasen för alla läkemedel.

Artikel 220

Upphävande

1. Direktiv 2001/83/EG ska upphöra att gälla med verkan från och med den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].
2. Direktiv 2009/35/EG ska upphöra att gälla med verkan från och med den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].
3. Hänvisningar till de upphävda direktiven 2001/83/EG och 2009/35/EG ska anses som hänvisningar till det här direktivet. Hänvisningar till det upphävda direktivet 2001/83/EG ska läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga VIII.

Artikel 221

Övergångsbestämmelser

1. Förfarandena gällande ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som lämnats in i enlighet med artikel 19 i direktiv 2001/83/EG före den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] och som pågår den ... [dagen före 24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] ska slutföras i enlighet med direktiv 2001/83/EG.

2. Förfaranden som inletts på grundval av artiklarna 29, 30, 31 och 107i i direktiv 2001/83/EG före den ... [18 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] och som pågår den ... [dagen före 24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] ska slutföras i enlighet med artiklarna 32–34 eller artikel 107k i det direktivet, beroende på vad som är lämpligt, i den lydelse som var tillämplig den ... [dagen före 24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].
3. Detta direktiv ska också tillämpas på läkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].

Detta direktiv ska också tillämpas på registrering av homeopatiska läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel som utförts i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].

4. Genom undantag från kapitel VI i detta direktiv får läkemedel som släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] fortsätta att tillhandahållas på marknaden till och med den ... [sju år från och med den dag då detta direktiv träder i kraft], förutsatt att de uppfyller de bestämmelser om märkning och bipacksedel i avdelning V i direktiv 2001/83/EG som var tillämpliga den ... [dagen före 24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].

5. Genom undantag från artikel 84 i detta direktiv ska referensläkemedel för vilka ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in före den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] omfattas av de bestämmelser om perioder av uppgiftsskydd som fastställs i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG som var tillämpliga den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].
6. Genom undantag från punkt 3 i den här artikeln ska de rapporteringsskyldigheter som avses i artikel 60 i detta direktiv inte tillämpas på läkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG före den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].
7. För läkemedel som godkänts före den ... [24 månader från den dag då detta direktiv träder i kraft] och för vilket giltigheten för godkännandet för försäljning löper ut efter detta datum ska förnyelsen av godkännandet för försäljning följa de förfaranden som avses i artikel 49.
8. Läkemedel som släpps ut på marknaden före den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] och som inte uppfyller kraven i detta direktiv får saluföras till dess att lagren av läkemedel har tömts.

9. Kravet på att göra bipacksedeln tillgänglig elektroniskt i enlighet med artikel 66.1 ska gälla enligt följande:
- a) För läkemedel för vilka ansökan om godkännande för försäljning lämnades in efter den ... [24 månader från den dag då detta direktiv träder i kraft] ska det gälla omedelbart, förutsatt att de genomförandeakter som avses i artikel 66.6 antas.
 - b) För läkemedel som godkänts före den ... [den dag då detta direktiv träder i kraft] och läkemedel för vilka ansökan om godkännande för försäljning lämnades in före den ... [24 månader från den dag då detta direktiv träder i kraft] ska det gälla från och med den ... [fem år från och med den dag då detta direktiv träder i kraft], såvida inte en innehavare av ett godkännande för försäljning väljer att uppfylla kravet tidigare och förutsatt att de genomförandeakter som avses i artikel 66.6 antas.
10. Läkemedel som godkänts före den ... [den dag då detta direktiv träder i kraft] och som inte uppfyller kravet på att göra bipacksedeln tillgänglig elektroniskt i enlighet med artikel 66.1 får fortsätta att släppas ut på marknaden, distribueras, lämnas ut, säljas och användas till dess att lagren av dessa läkemedel har tömts.
11. De behöriga myndigheterna i Malta får behålla godkännanden för försäljning som beviljats, förlängts eller behållits i enlighet med artikel 126c i direktiv 2001/83/EG och som är giltiga vid den tidpunkt då detta direktiv träder i kraft till och med den ... [fem år och sex månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].

Artikel 222

Införlivande

1. Medlemsstaterna ska sätta i kraft de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv senast den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft]. De ska genast underrätta kommissionen om texten till dessa bestämmelser. Medlemsstaterna ska tillämpa dessa bestämmelser från och med den ... [24 månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft].
2. Medlemsstaterna får dock tillämpa artikel 59 i detta direktiv från och med den ... [tolv månader från och med den dag då detta direktiv träder i kraft] på läkemedel som godkänts efter den dag då detta direktiv träder i kraft. När det gäller ett läkemedel för vilket ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller direktiv 2001/83/EG mellan den ... [ikraftträdandet av detta direktiv] och den ... [24 månader efter dagen för ikraftträdandet av detta direktiv], ska artikel 10.1 andra stycket i direktiv 2001/83/EG inte tillämpas i den medlemsstat som lämnade in en begäran i enlighet med artikel 59 i det här direktivet, om innehavaren av godkännandet för försäljning inte har gjort läkemedlet tillgängligt och inte har levererat det kontinuerligt i den medlemsstaten i enlighet med artikel 59 i det här direktivet.

3. När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. De ska även innehålla en uppgift om att hänvisningar i befintliga lagar och andra författningar till de direktiv som upphävs genom det här direktivet ska anses som hänvisningar till det här direktivet. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras och om hur uppgiften ska formuleras ska varje medlemsstat själv utfärda.
4. Medlemsstaterna ska översända texten till de centrala bestämmelser i nationell rätt som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv till kommissionen.

Artikel 223
Ikraftträdande

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

Artikel 224
Adressater

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i ... den ...

På Europaparlamentets vägnar
Ordförande

På rådets vägnar
Ordförande

BILAGA I

Information som ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning

1. Sökandens namn eller firma och stadigvarande adress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren.
2. Läkemedlets benämning.
3. Kvantitativa och kvalitativa uppgifter om läkemedlets samtliga beståndsdelar, inbegripet hänvisning till det internationella generiska namn (INN-namn) som rekommenderas av Världshälsoorganisationen, om det finns ett INN-namn på läkemedlet, eller uppgift om det kemiska namnet.
4. En miljöriskbedömning i enlighet med kraven i artiklarna 23 och 24.
5. För läkemedel som består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer, en miljöriskbedömning som identifierar och karakteriserar möjliga faror för människors hälsa, djur och miljön. Miljöriskbedömningen ska utföras i enlighet med de delar som beskrivs i artikel 8 i förordning (EU) 2026/...⁺ och kraven i bilaga II till detta direktiv, som bygger på principerna i bilaga II till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG¹, med hänsyn till läkemedlens specifika egenskaper.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG (EGT L 106, 17.4.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj>).

6. Beskrivning av tillverkningsmetoden.
7. Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.
8. Dosering, läkemedelsform, administreringsmetod, administreringsväg och förväntad hållbarhet.
9. Skälen för eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som ska vidtas vid lagring av läkemedlet, administrering till patienter och bortskaftande av avfallsprodukter samt uppgift om potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.
10. Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren.
11. En skriftlig bekräftelse av att tillverkaren av läkemedlet genom revisioner i enlighet med artikel 151 har kontrollerat att tillverkaren av den aktiva substansen följer de principer för god tillverkningssed som avses i artikel 163. Den skriftliga bekräftelsen ska innehålla en hänvisning till datum för revisionerna och en försäkran om att resultatet av revisionen bekräftar att tillverkningen sker i överensstämmelse med principerna för god tillverkningssed.
12. Resultat av
 - a) farmaceutiska tester (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),
 - b) prekliniska tester (toxikologiska och farmakologiska),
 - c) kliniska prövningar.

13. I förekommande fall, belägg från andra källor till kliniska uppgifter (kliniska icke-interventionsstudier, register).
14. En sammanfattning av sökandens system för farmakovigilans som ska innehålla följande:
 - a) Bevis för att sökanden till sitt förfogande har en sakkunnig person som ansvarar för farmakovigilansen.
 - b) De medlemsstater där den sakkunniga personen är bosatt och verksam.
 - c) Kontaktuppgifter för den sakkunniga personen.
 - d) En försäkran undertecknad av sökanden om att sökanden har de resurser som krävs för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i kapitel IX.
 - e) En hänvisning till den plats där masterfilen för systemet för farmakovigilans med avseende på läkemedlet förvaras.
15. Den riskhanteringsplan som beskriver det riskhanteringssystem som sökanden kommer att inrätta för det berörda läkemedlet samt en sammanfattning av denna.
16. En försäkran om att de kliniska prövningar som genomförts utanför unionen uppfyller de etiska kraven i förordning (EU) nr 536/2014.
17. En produktresumé i enlighet med artikel 65, en modell av den yttre förpackningen med de uppgifter som föreskrivs i bilaga IV, en modell av läkemedelsbehållaren med de närmare uppgifter som föreskrivs i artikel 69 och en bipacksedel, i enlighet med artikel 67.

18. Ett dokument som visar att tillverkaren har tillstånd att framställa läkemedel i sitt hemland.
19. Kopior av följande:
- a) Eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i ett tredjeland för utsläppande av läkemedlet på marknaden, en sammanfattning av säkerhetsuppgifterna, inbegripet de uppgifter som ingår i den periodiska säkerhetsrapporten, i förekommande fall, och rapporter om misstänkta biverkningar, samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning som lämnats in i enlighet med detta direktiv.
 - b) Den produktresumé som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 65 eller som de behöriga myndigheterna i medlemsstaten godkänt i enlighet med artikel 46 och den bipacksedel som föreslagits i enlighet med artikel 67 eller som godkänts av de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i enlighet med artikel 79.
 - c) Närmare uppgifter om eventuella beslut om att avslå en ansökan om godkännande för försäljning som fattats inom unionen eller i ett tredjeland samt skälen till ett sådant beslut.

20. En kopia av läkemedelsmyndighetens beslut att bevilja klassificering som sär­läkemedel enligt artikel 66 i förordning (EU) 2026/...⁺ åtföljd av en kopia av läkemedelsmyndighetens relevanta vetenskapliga slutsatser som ligger till grund för dess beslut.
21. Om ansökan om godkännande för försäljning gäller ett antimikrobiellt läkemedel ska ansökan även innehålla följande:
- a) En strategi för antimikrobiell läkemedelsbehandling som särskilt ska innehålla
 - i) information om riskreducerande åtgärder för att begränsa utvecklingen av antimikrobiell resistens till följd av användning, förskrivning och administrering av läkemedlet,
 - ii) information om hur innehavaren av godkännandet för försäljning avser att övervaka och till den behöriga myndigheten i medlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, rapportera resistens mot det antimikrobiella läkemedlet,
 - iii) information om åtgärder för övervakning av strategins effektivitet.
 - b) En beskrivning av de särskilda informationskrav som anges i artikel 72.
 - c) Närmare uppgifter om förpackningsstorlek som motsvarar den vanliga doseringen och behandlingstiden.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

22. Ansökan om godkännande för försäljning för en radionuklidgenerator ska, utöver de krav som anges i artiklarna 7 och 10, innehålla följande:
- a) En allmän beskrivning av systemet tillsammans med en detaljerad beskrivning av de komponenter i systemet som kan inverka på dotternuklidberedningens sammansättning eller kvalitet.
 - b) Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.
23. Intyg om god tillverkningssed.
-

BILAGA II

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

Innehållsförteckning

Inledning och allmänna principer

Del I: Krav på standardansökan om godkännande för försäljning

1. Modul 1: Administrativa uppgifter
 - 1.1 Innehåll
 - 1.2 Ansökningsformulär
 - 1.3 Produktresumé, märkning och bipacksedel
 - 1.3.1 Produktresumé
 - 1.3.2 Märkning och bipacksedlar
 - 1.3.3 Modeller och prover
 - 1.3.4 Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna
 - 1.4 Upplysningar om experter
 - 1.5 Särskilda krav för olika typer av ansökningar

- 1.6 Miljöriskbedömning
- 2. Modul 2: Sammanfattningar
 - 2.1 Övergripande innehållsförteckning
 - 2.2 Inledning
 - 2.3 Övergripande kvalitetssammandrag
 - 2.4 Preklinisk översikt
 - 2.5 Klinisk översikt
 - 2.6 Icke-klinisk sammanfattning
 - 2.7 Klinisk sammanfattning
- 3. Modul 3: Kemisk, farmaceutisk och biologisk information för läkemedel som innehåller kemiska och/eller biologiska aktiva substanser
 - 3.1 Format och disposition
 - 3.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav
 - 3.2.1 De/-n aktiva substansen/-erna
 - 3.2.1.1 Allmän information och information om utgångs- och råmaterialen
 - 3.2.1.2 Tillverkningsmetod för de/-n aktiva substans/-erna

- 3.2.1.3 Beskrivning av de/-n aktiva substansen/-erna
- 3.2.1.4 Kontroll av de/-n aktiva substansen/-erna
- 3.2.1.5 Referensstandarder och -material
- 3.2.1.6 Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.
- 3.2.1.7 De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet
- 3.2.2 Färdigt läkemedel
 - 3.2.2.1 Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet
 - 3.2.2.2 Farmaceutiskt utvecklingsarbete
 - 3.2.2.3 Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet
 - 3.2.2.4 Kontroll av hjälpämnen
 - 3.2.2.5 Kontroll av det färdiga läkemedlet
 - 3.2.2.6 Referensstandarder och -material
 - 3.2.2.7 Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet
 - 3.2.2.8 Det färdiga läkemedlets hållbarhet
- 4. Modul 4: Prekliniska rapporter
 - 4.1 Format och disposition

- 4.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav
 - 4.2.1 Farmakologi
 - 4.2.2 Farmakokinetik
 - 4.2.3 Toxikologi
- 5. Modul 5: Kliniska studierapporter
 - 5.1 Format och disposition
 - 5.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav
 - 5.2.1 Bio-farmaceutiska studierapporter
 - 5.2.2 Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med hjälp av mänskligt biomaterial
 - 5.2.3 Rapporter om farmakokinetiska humanstudier
 - 5.2.4 Rapporter om farmakodynamiska humanstudier
 - 5.2.5 Studierapporter om effekt och säkerhet
 - 5.2.5.1 Rapporter om kontrollerade kliniska studier med relevans för den angivna indikationen
 - 5.2.5.2 Rapporter om okontrollerade kliniska Studierapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska studiesrapporter.
 - 5.2.6 Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras

5.2.7 Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter

Del II: Särskilda krav på förenklad ansökan om godkännande för försäljning

1. Väletablerad medicinsk användning
2. Väsentligen jämförbara läkemedel
3. Kompletterande uppgifter som krävs i särskilda fall
4. Jämförbara biologiska läkemedel
5. Läkemedel med fast doskombination
6. Dokumentation vid ansökningar i undantagsfall
7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning

Del III: Krav på ansökan om godkännande för försäljning i särskilda fall

1. Biologiska läkemedel
 - 1.1 Plasmaderiverade läkemedel
 - 1.2 Vacciner
2. Radiofarmaka och prekursorer
 - 2.1 Radiofarmaka
 - 2.2 Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning

3. Homeopatiska läkemedel
4. Växtbaserade läkemedel
5. Särsläkemedel

Del IV: Läkemedel för avancerad terapi

1. Inledning
2. Definitioner
3. Särskilda krav beträffande modul 3
 - 3.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi
 - 3.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi
 - 3.2.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial
 - 3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus
 - 3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler
 - 3.2.2 Särskilda krav
 - 3.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter
 - 3.3.1 Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial

- 3.3.2 Särskilda krav
 - 3.3.2.1 Utgångsmaterial
 - 3.3.2.2 Tillverkningsprocess
 - 3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi
 - 3.3.2.4 Hjälpmännen
 - 3.3.2.5 Utvecklingsstudier
 - 3.3.2.6 Referensmaterial
- 3.4 Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter
 - 3.4.1 Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007
 - 3.4.2 Kombinationsläkemedel för avancerad terapi
- 4. Särskilda krav beträffande modul 4
 - 4.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi
 - 4.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi
 - 4.2.1 Farmakologi
 - 4.2.2 Farmakokinetik

- 4.2.3 Toxikologi
- 4.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter
 - 4.3.1 Farmakologi
 - 4.3.2 Farmakokinetik
 - 4.3.3 Toxikologi
- 5. Särskilda krav beträffande modul 5
 - 5.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi
 - 5.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi
 - 5.2.1 Farmakokinetiska studier på människa
 - 5.2.2 Farmakodynamiska studier på människa
 - 5.2.3 Säkerhetsstudier
 - 5.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi
 - 5.3.1 Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler
 - 5.3.2 Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.3 Säkerhetsstudier

5.4 Särskilda krav för vävnadstekniska produkter

5.4.1 Farmakokinetiska studier

5.4.2 Farmakodynamiska studier

5.4.3 Säkerhetsstudier

Inledning och allmänna principer

- 1) De särskilda uppgifter och handlingar som ska bifogas en ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 8 och artikel 10.1 ska redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*, vol. 2 B, Anvisning för sökande, Läkemedel för humant bruk, Redovisning och innehåll, CTD (*Common Technical Document: Enhetlig teknisk handling (Europeiska gemenskapens CTD-disposition)*).
- 2) De särskilda uppgifterna och handlingarna ska redovisas i fem moduler enligt följande: Modul 1 med unionsspecifika administrativa uppgifter, modul 2 med kvalitetssammandrag och icke-kliniska och kliniska sammanfattningar, modul 3 med kemisk, farmaceutisk och biologisk information, modul 4 med icke-kliniska rapporter och modul 5 med kliniska studierapporter. Denna uppställning innebär att samma format tillämpas i alla ICH-regioner¹ (Europeiska unionen, USA och Japan). De fem modulerna ska noga följa instruktionerna i vol. 2 B enligt i punkt 1 när det gäller format, innehåll och numrering.

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

- 3) EU:s CTD-disposition ska användas vid alla slags ansökningar om godkännande för försäljning oberoende av vilket ansökningsförfarande det gäller (dvs. centraliserat, decentraliserat eller nationellt) och av om det rör sig om en fullständig, förkortad, bibliografisk eller samtyckesbaserad ansökan. Den ska vidare användas oberoende av produkttyp, även för nya kemiska enheter (NCE) radiofarmaka, plasmaderivat, vacciner, växtbaserade läkemedel osv.
- 4) Vid sammanställning av ansökan om godkännande för försäljning ska de sökande också ta hänsyn till de vetenskapliga riktlinjer om humanläkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som kommittén för farmaceutiska specialiteter/kommittén för humanläkemedel har antagit och som Europeiska myndigheten för utvärdering av läkemedel/läkemedelsmyndigheten har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika volymer som ingår i *Läkemedelsregler inom Europeiska unionen*.
- 5) För de kvalitetsrelaterade delarna (kemiska, farmaceutiska och biologiska) i ansökan gäller alla monografier, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén.
- 6) Tillverkningsmetoden ska uppfylla kraven i direktiv (EU) 2017/1572 och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som kommissionen har utfärdat i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*, vol. 4.

- 7) All information som är av betydelse för bedömningen av det berörda läkemedlet ska ingå i ansökan vare sig den är fördelaktig eller ofördelaktig för produkten. Särskilt viktigt är att ange alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda farmakologiska och toxikologiska eller kliniska provningar eller försök, som har samband med produkten, och/eller fullständiga provningar om terapeutiska indikationer som inte omfattas av ansökan.
- 8) Alla kliniska provningar som görs i unionen måste följa bestämmelserna i förordning (EU) 536/2014. Kliniska provningar som är gjorda utanför unionen men gäller ett läkemedel som ska användas i unionen, måste för att beaktas i samband med ansökan ha utformats, bedrivits och avrapporterats enligt principer för god klinisk sed och etiska normer som är likvärdiga med dem i förordning (EU) nr 536/2014. De ska t.ex. ha genomförts enligt sådana etiska normer som Helsingforsdeklarationen ger uttryck för.
- 9) Icke-kliniska (farmakologiska och toxikologiska) undersökningar ska utföras enligt bestämmelser om god laboratoriesed i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG² och 2004/10/EG³.
- 10) Medlemsstaterna ska dessutom se till att samtliga djurförsök utförs enligt direktiv 2010/63/EU.

² Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG av den 11 februari 2004 om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP), EUT L 50, 20.2.2004, s. 28, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/9/oj>.

³ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG av den 11 februari 2004 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen (EUT L 50, 20.2.2004, s. 44, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/10/oj>).

- 11) För att förhållandet nytta-risk ska kunna övervakas fortlöpande måste all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all information från farmakovigilans lämnas till medlemsstatens behöriga myndighet. Efter det att godkännande för försäljning har meddelats ska alla förändringar i informationen om läkemedlet lämnas till den behöriga myndigheten enligt kraven i kommissionens förordning (EG) 1234/2008⁴ eller enligt nationella bestämmelser om det är relevant samt i kommissionens publikation *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*, volym 9.

Bilagan är i fyra delar:

- I del I beskrivs ansökningsformat, produktresumé, märkning, bipacksedel och redovisningskrav på standardansökningar (modulerna 1–5).
- Del II behandlar undantag för ”särskilda ansökningar”, dvs. väletablerad medicinsk användning, väsentligen likadana produkter, kombinationspreparat, jämförbara biologiska produkter, undantagsfall och blandansökningar (baserade både på litteratur och på egna undersökningar).
- Del III gäller ”särskilda ansökningskrav” för biologiska läkemedel (huvuddokument för plasma och vaccinantigen), radiofarmaka, homeopatiska läkemedel, växtbaserade läkemedel och särläkemedel.

⁴ Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel, EUT L 334, 12.12.2008, s. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>.

- Del IV behandlar ”läkemedel för avancerad terapi” och gäller särskilda krav för gentekniska läkemedel (baserade på humana autologa eller allogena system, alternativt xenogena system) läkemedel för cellterapi med hjälp av mänskligt eller animaliskt ursprungsmaterial samt xenogena transplantationsläkemedel.

DEL I

KRAV PÅ STANDARDANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

1.1 **Innehåll**

En utförlig innehållsförteckning över modulerna 1–5 i ansökan om godkännande för försäljning ska tillhandahållas.

1.2 **Ansökningsformulär**

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

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

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

Till de administrativa uppgifterna ska bifogas kopior av det tillverkningstillstånd enligt definitionen i artikel 146 samt en förteckning över de länder i vilka tillstånd har beviljats, kopior av samtliga produktresuméer enligt artikel 65 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

Såsom framgår av ansökningsformuläret ska information tillhandahållas om bl.a. det läkemedel ansökan gäller, rättslig grund för ansökan, den tilltänkta innehavaren av godkännande för försäljning, vem eller vilka som tillverkar läkemedlet, om huruvida det är ett särlekemedel, om vetenskapliga råd och pediatrikt utvecklingsprogram.

1.3 Produktresumé, märkning och bipacksedel

1.3.1 *Produktresumé*

Sökanden ska föreslå en produktresumé i enlighet med artikel 65.

1.3.2 *Märkning och bipacksedel*

Sökanden ska tillhandahålla ett förslag till texter på den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren samt på bipacksedlarna. De ska uppfylla alla krav i artiklarna 66–82 om märkning av humanläkemedel och om bipacksedeln och i bilagorna IV och VI.

1.3.3 *Mock-ups och prover*

Sökanden ska tillhandahålla prover på eller modeller av läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen, etiketter och bipacksedlar för läkemedlet.

1.3.4 *Produktresuméer som redan godkänts i medlemsstaterna*

Om tillämpligt ska, som bilaga till de administrativa uppgifterna i ansökningsformuläret, kopior lämnas på alla produktresuméer enligt artiklarna 65 och 46.1–46.5, såsom de godkänts av medlemsstaterna, samt en förteckning över de länder där en ansökan lämnats in.

1.4 **Upplysningar om experter**

Enligt artikel 8.2 ska sakkunniga lämna utförliga rapporter om sina iakttagelser om de uppgifter och handlingar som ingår i ansökan om godkännande för försäljning och särskilt om modulerna 3, 4 och 5 (kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation, icke-klinisk dokumentation respektive klinisk dokumentation). Experterna ska ta ställning till centrala frågor om läkemedlets kvalitet och till de undersökningar som har utförts på djur och människa och visa på sådant som är av betydelse för bedömningen.

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

1.5 Särskilda krav för olika typer av ansökningar

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

1.6 Miljöriskbedömning

Om det är tillämpligt ska ansökningar om godkännande för försäljning innehålla en bedömning av de miljörisker som kan uppstå på grund av att läkemedlet används och/eller kastas och förslag till lämplig märkning. Miljörisker som är knutna till utsläpp av läkemedel som består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG ska beaktas.

Information om miljörisker ska ligga som bilaga till modul 1.

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

Informationen ska bestå av följande:

- En inledning.
- En kopia av ett eller flera skriftliga samtycken till avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade organismer för forsknings- eller utvecklingsändamål, i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG.
- Den information som efterfrågas i bilagorna II–IV i direktiv 2001/18/EG, bl. a. detekterings- och identifieringsmetoder och en unik identitetsbeteckning för den genmodifierade organismen, plus eventuell ytterligare information om den genmodifierade organismen eller produkten som kan vara relevant för bedömningen av miljörisker.
- En rapport som utgör en bedömning av miljöriskerna, på grundval av den information som specificeras i bilagorna III och IV i direktiv 2001/18/EG och i enlighet med bilaga II i det direktivet.

- Mot bakgrund av informationen ovan och miljöriskbedömningen, en slutsats som ska omfatta ett förslag till en lämplig riskhanteringsstrategi som ska inbegripa, om det är relevant för den genmodifierade organismen och produkten i fråga, en övervakningsplan för produkten efter det att den släppts ut på marknaden och anvisningar om särskilda uppgifter som bör finnas i produktresumén, märkningen och på bipacksedeln.
- Lämpliga åtgärder för att informera allmänheten.

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

2. MODUL 2: SAMMANFATTNINGAR

Modulen ska vara en sammanfattning av den kemiska, farmaceutiska och biologiska informationen, de prekliniska och kliniska uppgifter som lämnas i modulerna 3, 4 och 5 i ansökan om godkännande för försäljning samt tillhandahålla de rapporter/översikter som beskrivs i artikel 8 i detta direktiv.

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

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

2.1 **Övergripande innehållsförteckning**

Modul 2 ska innehålla en innehållsförteckning för den vetenskapliga dokumentation som lämnas i modulerna 2–5.

2.2 **Inledning**

Information om farmakologisk klass, verkningsätt och föreslagen klinisk användning för det läkemedel som ansökan om godkännande för försäljning avser för ska anges.

2.3 **Övergripande kvalitetssammandrag**

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

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

2.4 Icke-klinisk översikt

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

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

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

Eventuella nya hjälpämnen ska underställas en särskild säkerhetsbedömning.

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

2.5 Klinisk översikt

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

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

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

2.6 **Icke-klinisk sammanfattning**

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

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

- Toxikologi Tabellsammandrag

2.7 **Klinisk sammanfattning**

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

Sammandraget av den kliniska informationen ska disponeras enligt följande:

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

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

3.1 **Format och disposition**

Modul 3 ska disponeras enligt följande:

- Innehåll
- Uppgiftsredovisning

- *Aktiv substans*

Allmän information

- Nomenklatur
- Struktur
- Allmänna egenskaper

Tillverkning

- Tillverkare
- Beskrivning av tillverkningsmetoden och processtyrning
- Materialkontroll

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

Karakterisering

- Klarläggande av struktur och andra egenskaper
- Föreningar

Kontroll av den aktiva substansen

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

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

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

Beskrivning och sammansättning av läkemedlet

Farmaceutiskt utvecklingsarbete

- Läkemedlets beståndsdelar
 - Aktiv substans
 - Hjälpmännen
- Läkemedel
 - Utveckling av formulering
 - Översätsningar
 - Fysikal-kemiska och biologiska egenskaper
 - Utveckling av tillverkningsmetoden

- Förslutningssystem för behållare
- Mikrobiologiska egenskaper
- Kompatibilitet

Tillverkning

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

Kontroll av hjälpämnen

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

Kontroll av det färdiga läkemedlet

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

Referensstandarder och -material

Förslutningssystem för behållare

Hållbarhet

- Sammanfattning och slutsatser om hållbarhet
- Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet
- Stabilitetsuppgifter
- *Bilagor*
- Anläggningar och utrustning (endast för biologiska läkemedel)

- Säkerhetsbedömning rörande främmande agens
- Hjälpmännen
- *Ytterligare upplysningar för unionen*
- Processvalideringsschema för läkemedlet
- Medicinteknisk produkt
- Certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet
- Läkemedel som innehåller eller framställts under användning av material av animaliskt ursprung eller humanbiologiskt material (TSE-förfarandet)
- Litteraturhänvisningar

3.2 **Innehåll: Grundläggande principer och krav**

1. De kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter som ska lämnas ska, när det gäller aktiv/-a substans/-er och det färdiga läkemedlet, innehålla all relevant information om utvecklingsarbetet, tillverkningsmetoden, beskrivning och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning dels av kompositionen dels av det färdiga läkemedlet.
2. Två uppsättningar av informationen ska lämnas, en om aktiv/-a substans/-er, en om det färdiga läkemedlet.

3. Denna modul ska dessutom innehålla utförlig information om de utgångs- eller råmaterial som används vid tillverkning av de/-n aktiva substansen/-erna och de hjälpämnen som ingår i det färdiga läkemedlets komposition.
4. Alla förfaranden och metoder som används vid tillverkning och kontroll av den aktiva substansen och det färdiga läkemedlet ska beskrivas så noggrant att de kan upprepas i kontrollförsök som kan komma att utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Samtliga provningsmetoder ska överensstämma med vetenskaplig praxis vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna ska tillhandahållas. Om provningsmetoderna finns i Europeiska farmakopén ska beskrivningen ersättas med en noggrann hänvisning till monografin/-erna och ett eller flera allmänna kapitel i Europeiska farmakopén.
5. Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla substanser, beredningar och läkemedelsformer som förekommer där. Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.

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

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

6. I det fall då utgångsmaterial eller råmaterial, aktiv/-a substans/-er eller hjälpämne/-n varken finns beskrivna i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialen motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall ska sökanden lämna in en kopia av monografin och valideringen av de analytiska förfaranden som nämns i monografin samt en översättning om det är lämpligt.

7. Om den aktiva substansen och/eller ett råmaterial, utgångsmaterial eller hjälpämne behandlas i en monografi i Europeiska farmakopén, får sökanden begära ett Certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet, som beviljas av Europarådets Europeiska direktorat för läkemedelskvalitet och hälsovård och ska fogas till relevant avsnitt i denna modul. Sådana lämplighetsintyg med anknytning till en monografi i Europeiska farmakopén ersätter relevanta uppgifter i motsvarande avsnitt i denna modul. Tillverkaren ska lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan lämplighetsintyget beviljades av Europarådets Europeiska direktorat för läkemedelskvalitet och hälsovård.
8. Om den aktiva substansen är väldefinierad får tillverkaren eller sökanden lämna
- i) en utförlig beskrivning av tillverkningsmetoden,
 - ii) kvalitetsstyrning under tillverkningen, och
 - iii) processvalidering
- i en separat handling direkt till de behöriga myndigheterna genom tillverkarens försorg, varvid denna handling ska betraktas som masterfil för den aktiva substansen.

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

9. Särskilda skyddsåtgärder för att förhindra överföring av animal spongiform encefalopati (material från idisslare): För varje moment i tillverkningsprocessen ska sökanden visa att det material som används uppfyller kraven i Vägledningen om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och uppdateringar av denna som kommissionen offentliggjort i *Europeiska unionens officiella tidning*. Att kraven i vägledningen är uppfyllda kan visas antingen med hjälp av ett certifikat om tillämplighet för relevant monografi i Europeiska farmakopén, varvid detta ska ha utfärdats av Europarådets Europeiska direktorat för läkemedelskvalitet och hälsovård, eller genom vetenskaplig bevisning.
10. För främmande agens gäller att information om hur riskerna för eventuell förorening från virala eller andra främmande agens bedöms ska tillhandahållas enligt relevanta riktlinjer och relevant allmän monografi och allmänt kapitel i Europeiska farmakopén.

11. All särskild utrustning som eventuellt används under något moment i tillverkningsmetoden eller processtyrningen ska beskrivas tillräckligt utförligt.
12. Om en artikel omfattas av detta direktiv i enlighet med artikel 1.8 andra stycket eller 1.9 andra stycket i förordning (EU) 2017/745 ska ansökan om godkännande för försäljning i de fall då uppgifterna finns tillgängliga innehålla resultatet av bedömningen av om den ingående medicintekniska delen överensstämmer med relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda enligt bilaga I till den förordningen som tillverkarens EU-försäkran om överensstämmelse innehåller eller det relevanta intyg som utfärdats av ett anmält organ och som ger tillverkaren rätt att CE-märka den medicintekniska produkten.

Om ansökan inte innehåller resultaten av den bedömning av överensstämmelse som avses i första stycket och om det för bedömningen av produktens överensstämmelse, om denna används separat, krävs att ett anmält organ deltar enligt förordning (EU) 2017/745, ska myndigheten ålägga sökanden att tillhandahålla ett yttrande om den ingående medicintekniska delens överensstämmelse med de relevanta allmänna krav på säkerhet och prestanda som anges i bilaga I till den förordningen, ett yttrande som utfärdats av ett anmält organ som utsetts i enlighet med den förordningen för den berörda produkttypen.

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

3.2.1.1 Allmän information och information om utgångs- och råmaterialen

- a) Information om den aktiva substansens nomenklatur ska tillhandahållas, inbegripet det rekommenderade internationella generiska namnet (INN), namn enligt Europeiska farmakopén om det är relevant, kemisk benämning eller benämningar.

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

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

- b) För denna bilagas ändamål ska avses med *utgångsmaterial*, när det gäller biologiska läkemedel, alla substanser av biologiskt ursprung, t.ex. mikroorganismer, organ och vävnader av växt- eller djurursprung, celler eller vätskor (inklusive blod och plasma) från människor eller djur och konstruktioner för bioteknisk modifiering av celler (cellsubstrat, antingen de är rekombinanta eller ej, inklusive primärceller).

Följande produkter ska anses vara biologiska läkemedel: immunologiska läkemedel och läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor, läkemedel som omfattas av bilaga I till förordning (EU) 2026/...⁺ samt läkemedel för avancerad terapi enligt definition i artikel 5.1.8 i detta direktiv.

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

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

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

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

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

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

Utgångsmaterialens ursprung och bakgrundshistoria ska beskrivas och dokumenteras.

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

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

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

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

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

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

Anläggningar och utrustning vid tillverkningen ska beskrivas.

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

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

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

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

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

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

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

3.2.1.5 Referensstandarder och -material

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

3.2.1.6 Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen

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

3.2.1.7 De/-n aktiva substansens/-ernas hållbarhet

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

3.2.2 *Färdigt läkemedel*

3.2.2.1 Beskrivning och sammansättning av det färdiga läkemedlet

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

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

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

Utan att tillämpningen av övriga bestämmelser punkt 3 i bilaga I påverkas ska den ”gängse terminologin” vid beskrivningen av beståndsdelarna i läkemedel vara följande:

- För substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – den benämning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé.
- För andra substanser, det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av WHO eller, om inget sådant finns, den exakta vetenskapliga benämningen. För substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och tillverkningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer.
- Vad beträffar färgämnen, deras beteckning enligt de genomförandeakter som antagits enligt artikel 30.3 i detta direktiv och/eller Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008⁵.

⁵ Europaparlamentets och rådets förordning (EC) nr 1333/2008 av den 16 december 2008 om livsmedelstillsatser (EUT L 354, 31.12.2008, s. 16, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>).

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

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

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

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

3.2.2.2 Farmaceutiskt utvecklingsarbete

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

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

- a) Den aktiva substansens kompatibilitet med hjälpämnen samt sådana fysikal-kemiska nyckelegenskaper hos den aktiva substansen som kan påverka det färdiga läkemedlets prestanda eller olika aktiva substansers kompatibilitet sinsemellan om läkemedlet är en kombinationsprodukt ska dokumenteras.
- b) Val av hjälpämnen, särskilt med hänsyn till deras respektive funktioner och koncentration, ska dokumenteras.
- c) En beskrivning av utvecklingsarbetet bakom det färdiga läkemedlet ska tillhandahållas, varvid även föreslaget administreringssätt och bruk ska beaktas.

- d) Eventuella översätsningar i kompositionen eller kompositionerna ska motiveras.
- e) När det gäller fysikal-kemiska och biologiska egenskaper, ska alla parametrar med bäring på det färdiga läkemedlets prestanda diskuteras och dokumenteras.
- f) Information om val och optimering av tillverkningsmetoden liksom skillnader mellan en eller flera tillverkningsmetoder som använts för att producera centrala kliniska satsar och den tillverkningsmetod som används för det föreslagna färdiga läkemedlet ska tillhandahållas.
- g) Vald behållares och förslutningsanordnings lämplighet för lagring, frakt och användning av det färdiga läkemedlet ska dokumenteras. Hänsyn ska tas till en eventuell interaktion mellan läkemedlet och dess behållare.
- h) Mikrobiologiska betingelser kopplade till administreringssättet med hänsyn till icke-sterila och sterila produkter ska överensstämma med och dokumenteras enligt vad som anges i Europeiska farmakopén.
- i) Det färdiga läkemedlets kompatibilitet med upplösningsmedel eller doseringsanordningar ska dokumenteras och användas som informationsunderlag till märkningen.

3.2.2.3 Tillverkningsprocess för det färdiga läkemedlet

- a) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning enligt punkt 6 i bilaga I ska utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Den ska därför omfatta minst följande:

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

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

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

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

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

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

3.2.2.4 Kontroll av hjälpämnen

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

Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i detta direktiv och/eller förordning (EG) nr 1333/2008. Dessutom ska färgämnena uppfylla renhetskraven enligt kommissionens förordning (EU) nr 231/2012⁶.

⁶ Kommissionens förordning (EU) nr 231/2012 av den 9 mars 2012 om fastställande av specifikationer för de livsmedelstillsatser som förtecknas i bilagorna II och III till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008 (EUT L 83, 22.3.2012, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>).

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

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

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

- d) Nya hjälpämnena

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

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

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

Kompletterande information om toxicitetsförsök med det nya hjälpämnet ska tillhandahållas i modul 4 i ansökan.

Kliniska försök ska tillhandahållas i modul 5.

3.2.2.5 Kontroll av det färdiga läkemedlet

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

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

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

3.2.2.6 Referensstandarder och -material

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

3.2.2.7 Behållare och förslutningsanordning för det färdiga läkemedlet

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

Icke-funktionella material för yttre förpackning behöver bara beskrivas helt kort.

Funktionella material för yttre förpackning ska dokumenteras mera ingående.

3.2.2.8 Det färdiga läkemedlets hållbarhet

- a) En kortfattad redovisning av vilka typer av försök som gjorts, vilka protokoll som använts och vad försöken gett för resultat ska tillhandahållas.

- b) En noggrann redogörelse för resultaten av stabilitetsförsöken, inbegripandes information om de analytiska metoder som använts för att generera uppgifter och validering av dessa metoder ska tillhandahållas i lämpligt format. För vacciner ska information om kumulativ stabilitet tillhandahållas, när detta är tillämpligt.
- c) Stabilitetsprotokoll och stabilitetsåtagande för tiden efter godkännandet ska tillhandahållas.

4. MODUL 4: PREKLINISKA RAPPORTER

4.1 Modul 4 ska disponeras enligt följande:

- Innehåll
- Studierapporter
 - *Farmakologi*
 - Primär farmakodynamik
 - Sekundär farmakodynamik
 - Säkerhetsfarmakologi
 - Farmakodynamiska interaktioner
 - *Farmakokinetik*
 - Analysmetoder och valideringsrapporter

- Absorption
- Distribution
- Metabolism
- Utsöndring
- Farmakokinetiska interaktioner (icke-kliniska)
- Andra farmakokinetiska försök

Toxikologi

- Toxicitet efter en engångsdos (akut toxicitet)
- Toxicitet efter upprepade doser
- Genotoxicitet
 - *In vitro*
 - *In vivo* (inbegripandes understödjande toxikokinetiska bedömningar)
- Cancerogenicitet
 - Långtidsstudier
 - Studier på kort eller medellång tid
 - Övriga studier

- Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
 - Fertilitet och tidig embryonal utveckling
 - Embryofetal utveckling
 - Pre- och postnatal utveckling
 - Försök där avkomman (unga djur) tillförs doser och/eller bedöms ytterligare
- Lokal tolerans
- *Andra toxicitetsförsök*
 - Antigenicitet
 - Immunotoxicitet
 - Mekanistiska försök
 - Beroende
 - Metaboliter
 - Föroreningar
 - Övrigt
- Litteraturhänvisningar

4.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav

Särskild uppmärksamhet ska ägnas följande utvalda punkter.

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

Dessutom är det nödvändigt att läkarna får upplysningar om läkemedlets terapeutiska och toxikologiska användbarhet.
2. För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa kan kraven i denna modul behöva anpassas till enskilda produkter. Därför ska sökanden motivera valet av provningsprogram.

När provningsprogrammet upprättas ska följande beaktas:

- Alla prov som kräver en upprepad administrering av produkten ska utformas så att eventuell induktion av, och interferens genom, antikroppar beaktas.
 - Undersökningar av fortplantningsfunktionen, av toxiciteten på embryon och foster och perinatal toxicitet samt av eventuella potentiellt mutationsframkallande eller cancerframkallande egenskaper ska beaktas. Om andra substanser än den eller de som är aktiva tillskrivs den skadliga egenskapen kan bevis för att dessa substanser har avlägsnats ersätta undersökningen.
3. Om ett hjälpämne används för första gången inom det farmaceutiska området ska dess toxicitet och farmakokinetik undersökas.
 4. Om det finns risk för betydande nedbrytning under lagringen av läkemedlet måste nedbrytningsprodukternas toxikologi beaktas.

4.2.1 Farmakologi

Farmakologiundersökningen ska utföras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

- För det första ska åtgärder som hänför sig till den föreslagna terapeutiska användningen undersökas och beskrivas tillbörligt. Om det är möjligt ska erkända och validerade provmetoder, både *in vivo* och *in vitro*, användas. Nya försökstekniker måste beskrivas såpass ingående att de kan upprepas. Resultaten ska uttryckas kvantitativt med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc. Om möjligt ska jämförelser göras med data som hänför sig till en substans eller substanser med liknande terapeutisk effekt.

- För det andra ska sökanden undersöka substansens potentiella oönskade farmakodynamiska effekter på fysiologiska funktioner. Undersökningarna ska göras i ett förväntat terapeutiskt exponeringsintervall eller däröver. Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardförfaranden, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. Varje misstänkt förändring i reaktionen efter upprepad administrering av substansen ska undersökas.

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

4.2.2 *Farmakokinetik*

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

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

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

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

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

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

4.2.3 *Toxikologi*

a) Toxicitet efter en engångsdos

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

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

b) Toxicitet efter upprepade doser – interaktioner

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

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

c) Genotoxicitet

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

d) Carcinogenicitet

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

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

e) Toxicitet på fortplantningsfunktion och tidiga utvecklingsstadier

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

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

Utelämnande av dessa undersökningar måste motiveras tillbörligen.

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

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

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

f) Lokal tolerans

Syftet med studier av lokal tolerans är att säkerställa att läkemedel (såväl aktiva substanser som hjälpämnen) kan tolereras av de delar av kroppen som kan komma i kontakt med läkemedlen till följd av administrering vid klinisk användning.

Uppläggningsen av försöken ska vara sådan att eventuella mekaniska effekter vid administreringen och de rent fysikalisk-kemiska verkningar som produkterna kan ha kan särskiljas från toxikologiska och farmakodynamiska effekter.

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

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

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

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

5. MODUL 5: KLINISKA STUDIERAPPORTER

5.1 Format och disposition

Modul 5 ska disponeras enligt följande:

- Innehållsförteckning för kliniska studierapporter
- Tabellförteckning över alla kliniska studier
- Kliniska studierapporter
 - *Bio-farmaceutiska studierapporter*
 - Studierapporter över biotillgänglighet
 - Studierapporter om jämförande biotillgänglighet och bioekvivalens
 - Studierapporter angående *in vivo-in vitro*-korrelation
 - Rapporter om bioanalytiska och analytiska metoder
 - *Rapporter om undersökningar av farmakokinetik med användning av mänskligt biomaterial*
 - Studierapporter om plasmaproteinbindning
 - Studierapporter om levermetabolism och interaktion
 - Rapporter om studier med annat mänskligt biomaterial

- *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos friska försökspersoner och om inledande tolerans
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik hos patienter och om inledande tolerans
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för endogen faktor
 - Studierapporter om undersökningar av farmakokinetik för exogen faktor
 - Studierapporter om farmakokinetiska populationsundersökningar
- *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*
 - Farmakodynamik och farmakokinetik hos friska försökspersoner / Studierapporter om farmakodynamik
 - Farmakodynamik och farmakokinetik hos patienter / Studierapporter om farmakodynamik
- *Studierapporter om effekt och säkerhet*
 - Rapporter om kontrollerade kliniska studier med relevans för den sökta indikationen
 - Rapporter avseende öppna kliniska studier

- Rapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning, bl.a. eventuella formella integrerade analyser, metaanalyser och bridging-analyser.
- Andra studierapporter
- *Rapporter om erfarenheter från tiden efter det att läkemedlet börjat saluföras*
- Litteraturhänvisningar

5.2 Innehåll: Grundläggande principer och krav

Särskild uppmärksamhet ska ägnas följande utvalda punkter.

- a) De kliniska uppgifter som ska lämnas enligt punkt 12 i bilaga I måste göra det möjligt att på tillräckligt goda grunder och med vetenskapligt giltiga skäl ta ställning till om läkemedlet uppfyller kriterierna för att ett godkännande för försäljning ska kunna beviljas. Därav följer att det är ett väsentligt krav att resultaten av samtliga kliniska prövningar meddelas, såväl de som är gynnsamma för produkten som de som är ogynnsamma.

- b) Kliniska prövningar måste alltid föregås av tillräckliga farmakologiska och toxikologiska djurförsök enligt kraven i modul 4 i bilagan. Försöksledaren måste göra sig förtrogen med de slutsatser som har dragits av de farmakologiska och toxikologiska försöken och därför måste sökanden förse honom åtminstone med en försöksledarbroschyr som innehåller alla uppgifter av betydelse som är kända innan den kliniska prövningen inleds och som innefattar kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter, toxikologiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter för djur och resultat av tidigare kliniska prövningar tillsammans med de uppgifter som behövs för att motivera den föreslagna prövningens art, omfattning och längd. Fullständiga farmakologiska och toxikologiska rapporter ska finnas tillgängliga vid anfordran. Beträffande material av animaliskt ursprung eller från människa ska alla tillgängliga resurser utnyttjas för att säkerställa skydd mot överföring av infektiösa agens innan prövningen inleds.
- c) Innehavare av godkännande för försäljning ska tillse att all nödvändig dokumentation om kliniska försök (inklusive rapportblanketter för fallstudier), utom patientjournaler, förvaras av dem som äger uppgifterna:
- i minst 15 år efter det att försöket har slutförts eller avbrutits
 - eller i minst två år efter beviljandet av det senaste godkännandet för försäljning i unionen och tills det inte längre finns några pågående eller planerade ansökningar om godkännande för försäljning i unionen
 - eller i minst två år efter det att den kliniska utvecklingen av den undersökta produkten formellt har avbrutits.

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

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

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

När det gäller kliniska prövningar som görs i unionen ska den som innehar godkännandet för försäljning dessutom se till att dokumentationen arkiveras enligt förordning (EU) nr 536/2014 och att utförliga riktlinjer tillämpas.

Varje förändring av äganderätten till uppgifterna ska dokumenteras skriftligt.

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

- d) Uppgifterna om varje klinisk prövning måste vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning
- Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som användes vid undersökningen.
 - Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.
 - En förteckning över försöksledarna som samtliga ska uppge namn, adress, uppdrag, kvalifikationer och kliniska uppgifter samt ange var prövningen utfördes och sammanställa uppgifter individuellt för varje patient inklusive formulär för fallbeskrivning för varje försöksperson.
 - Slutrapporten, undertecknad av försöksledaren och, vid prövning på flera centrum, av samtliga försöksledare eller den samordnande (ansvarige) försöksledaren.
- e) De uppgifter om de kliniska prövningarna som avses i led d ska lämnas till de behöriga myndigheterna. Sökanden får dock efter överenskommelse med de behöriga myndigheterna utelämna en del av dessa upplysningar. På begäran ska fullständig dokumentation lämnas utan dröjsmål.

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

- f) De kliniska observationerna ska sammanfattas för varje prövning med uppgift om följande:
1. Antal försökspersoner med uppgift om kön.
 2. Urvalsprinciper och åldersfördelning för de patientgrupper som har undersökts och för kontrollgrupperna de jämförande prövningarna.
 3. Antal patienter som har skilts från prövningarna i förtid och orsakerna till detta.
 4. Om kontrollerade prövningar utfördes under ovannämnda betingelser, uppgift om kontrollgruppen
 - inte fick någon behandling,
 - fick placebo,
 - fick ett annat läkemedel med känd effekt,

- fick en annan behandling än läkemedelsterapi.
 - 5. De iakttagna biverkningarnas frekvens.
 - 6. Uppgifter om patienter, som löper förhöjd risk, t.ex. äldre personer, barn, kvinnor under graviditets- eller menstruationsperiod eller patienter, vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskilt övervägande.
 - 7. Parametrar eller utvärderingskriterier för effekten och resultaten uttryckta med dessa parametrar.
 - 8. En statistisk utvärdering av resultaten om detta är befogat med hänsyn till prövningarnas utformning och de variabler som ingår.
- g) Dessutom ska den för prövningen ansvarige klinikern alltid meddela sina iakttagelser i fråga om
- 1. tecken på vanebildning, tillvänjning eller svårigheter vid utsättande,
 - 2. eventuella interaktioner som observerats med andra läkemedel som givits samtidigt,
 - 3. vilka kriterier som har legat till grund för att utesluta patienter från prövningen,
 - 4. eventuella dödsfall som har inträffat under prövningen eller uppföljningsperioden.

- h) Uppgifter om en ny kombination av läkemedelssubstanser måste vara identiska med dem som krävs för ett nytt läkemedel och måste styrka kombinationens säkerhet och effekt.
- i) Om uppgifter utelämnas helt eller delvis måste detta förklaras. Om oväntade resultat uppträder under prövningarna måste ytterligare prekliniska undersökningar företas och granskas.
- j) Om läkemedlet är avsett för långvarig användning ska uppgifter ges om eventuella förändringar av den farmakologiska verkan efter upprepad administrering samtidigt som en dosering vid långvarigt bruk upprättas.

5.2.1 *Bio-farmaceutiska studierapporter*

Studierapporter om biotillgänglighet, jämförande biotillgänglighet, bioekvivalens, korrelation mellan *in vitro* och *in vivo* samt om bioanalytiska och analytiska metoder ska tillhandahållas.

Om det är nödvändigt ska dessutom en bedömning av biotillgängligheten göras för att bestämma bioekvivalensen för de läkemedel som avses i artikel 10.1 a i direktiv 2001/83/EG i dess ursprungliga version.

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

Vid tillämpning av denna bilaga ska med mänskligt biomaterial avses proteiner, celler, vävnader och närstående material som härrör från människa och används *in vitro* eller *ex vivo* för att undersöka farmakokinetiska egenskaper hos en medicinsk substans.

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

5.2.3 *Rapporter om farmakokinetiska humanstudier*

a) Följande farmakokinetiska egenskaper ska beskrivas:

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

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

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

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

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

5.2.4 *Rapporter om farmakodynamiska humanstudier*

- a) Den farmakodynamiska verkan som har samband med effekten ska visas med uppgift om
- förhållandet dos-respons och tidsförloppet för detta,
 - motivering av doseringen och administreringsbetingelserna,
 - om möjligt, verkningsmekanism.

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

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

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

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

5.2.5 Studierapporter om effekt och säkerhet

5.2.5.1 Rapporter om Kontrollerade Kliniska Försök med Relevans för den Angivna Indikationen

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

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

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

5.2.5.2 Rapporter om okontrollerade kliniska studierapporter om analyser av uppgifter från fler än en undersökning och andra kliniska studierapporter

Sådana rapporter ska tillhandahållas.

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

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

5.2.7 *Formulär för fallrapporter och uppgifter om enskilda patienter*

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

DEL II
SÄRSKILDA KRAV PÅ FÖRENKLAD ANSÖKAN
OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

1. VÄLETABLERAD MEDICINSK ANVÄNDNING

Om läkemedlets aktiva substans eller substanser har ”väletablerad medicinsk användning” enligt vad som sägs i artikel 14, med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal ska följande regler gälla.

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

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

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

- a) För att det ska gå att fastställa att beståndsdelarna i ett läkemedel har väletablerad medicinsk användning måste följande faktorer övervägas:
 - Den tid substansen har använts.
 - Kvantitativa aspekter på användningen av substansen.

- Vetenskapligt intresse för användningen av substansen (vilket ska visas med vetenskapliga litteraturhänvisningar).
- Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

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

- b) De upplysningar som sökanden lämnar bör täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar måste lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om ”väletablerad medicinsk användning” är det särskilt nödvändigt att klargöra att en ”bibliografisk hänvisning” till andra styrkande källor (undersökningar efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska undersökningar osv.), och inte bara till undersökningar och försök, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om sökanden på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.

- c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka en godtagbar säkerhetsmarginal och/eller effekt trots att vissa undersökningar saknas.
- d) I den icke-kliniska och/eller kliniska sammanställningen måste det finnas en förklaring om att lämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som ska släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som ansökan om godkännande för försäljning gäller.
- e) Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför de sökande bör ägna detta särskild uppmärksamhet.

2. VÄSENTLIGEN JÄMFÖRBARA LÄKEMEDEL

- a) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led i) i direktiv 2001/83/EG i dess ursprungliga version (väsentligen jämförbara produkter) ska innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga förutsatt att sökanden har fått tillstånd av innehavaren av det ursprungliga godkännandet för försäljning att korshänvisa till innehållet i dennes moduler 4 och 5.
- b) Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led iii) i direktiv 2001/83/EG i dess ursprungliga version (väsentligen jämförbara produkter, dvs. generika) ska innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga samt uppgifter som visar på biotillgänglighet och bioekvivalens med originalprodukten, varvid denna dock inte får vara ett biologiskt läkemedel (se del II, avsnitt 4: Jämförbara biologiska läkemedel).

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

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

3. KOMPLETTERANDE UPPGIFTER SOM KRÄVS I SÄRSKILDA FALL

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

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

4. JÄMFÖRBARA BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

Det kan vara så att bestämmelserna i artikel 10.1 a led iii i direktiv 2001/83/EG i dess ursprungliga version är otillräckliga för biologiska läkemedel. Om den information som krävs för väsentligen jämförbara läkemedel (generika) inte räcker för att visa att två biologiska läkemedel är väsentligen lika måste kompletterande uppgifter, särskilt om toxikologisk och klinisk profil tillhandahållas.

När ett biologiskt läkemedel, enligt definitionen i artikel 5.1.14, anknyter till ett originalläkemedel som beviljats godkännande för försäljning i gemenskapen, och en fristående sökande ansöker om godkännande för försäljning med hänvisning till det tidigare läkemedlet, för vilket skyddsperioden gått ut, ska följande tillvägagångssätt användas.

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

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

5. LÄKEMEDEL MED FAST DOSKOMBINATION

Ansökningar som grundar sig på artikel 10.1 b i direktiv 2001/83/EG i dess ursprungliga version ska gälla nya läkemedel som innehåller en fast kombination av minst två aktiva substanser och som inte tidigare blivit godkänd som ett läkemedel med fast doskombination.

Vid sådana ansökningar ska alla moduler (1–5) tillhandahållas för läkemedlet med fast doskombination. Om det är tillämpligt ska information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

6. DOKUMENTATION VID ANSÖKNINGAR I UNDANTAGSFALL

Om sökanden kan visa att han, enligt vad som anges i artikel 48.1 och 48.2, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning, på grund av att

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

får godkännande för försäljning beviljas på villkor att vissa särskilda krav uppfylls.

Kraven kan omfatta följande:

- Sökanden ska fullgöra en fastställd undersökningsserie inom en period som har fastställts av den behöriga myndigheten och resultaten av dessa studier ska läggas till grund för en förnyad bedömning av läkemedlets nytta/risk-förhållande.

- Läkemedlet i fråga kan göras receptbelagt och i vissa fall endast få administreras. under sträng medicinsk kontroll, eventuellt på sjukhus och beträffande radiofarmaka av en behörig person.
- Bipacksedeln och eventuell annan medicinsk information ska fästa den praktiserande läkarens uppmärksamhet på att uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu är otillräckliga i vissa angivna avseenden.

7. TYPBLANDADE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Med typblandade ansökningar om godkännande för försäljning avses sådana ansökningar där modulerna 4 och/eller 5 består av en kombination av rapporter om begränsade icke-kliniska och/eller kliniska studier, som sökanden utfört, och litteraturhänvisningar. Alla övriga moduler ska vara enligt vad som beskrivs i del I i denna bilaga. Den behöriga myndigheten ska från fall till fall bestämma om den uppläggning sökanden föreslår kan godtas.

DEL III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL

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

1. BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

1.1 Plasmaderiverade läkemedel

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

a) Principer

För denna bilagas ändamål ska följande gälla:

- Med PMF ska menas en fristående dokumentation, som inte ingår i ansökan om godkännande för försäljning och som innehåller all relevant information om egenskaperna hos all den mänskliga plasma som används som utgångsmaterial och/eller som råmaterial för att tillverka halvfabrikat, beståndsdelar till hjälpämnen eller aktiva substanser som ingår i läkemedel eller medicintekniska produkter enligt förordning (EU) 2017/745.

- Varje central eller anläggning som fraktionerar/bearbetar mänsklig plasma ska sammanställa och kontinuerligt uppdatera den uppsättning av utförlig relevant information som avses i PMF.
- PMF ska lämnas till läkemedelsmyndigheten eller till den behöriga myndigheten av den som ansöker om eller innehar godkännandet för försäljning. Om den som söker eller innehar ett godkännande för försäljning och innehavaren av PMF inte är samma person, ska PMF ställas till sökandens eller innehavarens förfogande så att det kan lämnas till den behöriga myndigheten. Under alla förhållanden förblir den som söker eller innehar ett godkännande för försäljning ansvarig för läkemedlet.
- Den behöriga myndighet som beslutar om godkännandet för försäljning ska vänta med att fatta beslut tills läkemedelsmyndigheten har utfärdat ett intyg.
- I en ansökan om godkännande för försäljning för en produkt som innehåller en beståndsdel framställd av mänsklig plasma ska det hänvisas till den PMF som gäller den plasma vilken använts som utgångs-/råmaterial.

b) Innehåll

I enlighet med förordning (EU) 2024/1938, som tar upp de krav som ställs på blodgivare och blodgivningskontrollen, ska PMFt innehålla information om den plasma som används som utgångs-/råmaterial, och då särskilt följande:

1. Plasmans ursprung

- i) Information om centraler eller anläggningar, där blod/plasma samlas in, inbegripandes inspektioner och godkännandestatus för verksamheten samt epidemiologiska uppgifter blodburen smitta.
- ii) Information om centraler eller anläggningar där analys av blod och plasma sker, inbegripandes inspektioner och godkännande av verksamheten.
- iii) Urvals- och exklusionskriterier vid val av givare.
- iv) Beskrivning av det system som används för spårbarhet för varje bloddonation från insamlingsstället och hela vägen till den färdiga produkten, samt omvänt.

2. Plasmans kvalitet och säkerhet

- i) Överensstämmelse med monografierna i Europeiska farmakopén.
- ii) Kontroll av infektiösa agens i blod-/plasmadonationer eller -pooler, inbegripandes information om analysmetoder och, när det gäller plasmapooler, valideringsdata för använda analysmetoder.

- iii) Tekniska specifikationer för blod- och plasma-påsar, inbegripandes information om antikoaguleringsmedel.
 - iv) Förvarings- och transportförhållanden för plasma.
 - v) Förfaringssätt vid eventuell uppehållstid i lager och/eller karantän för insamling av ytterligare uppgifter.
 - vi) Beskrivning av plasmapoolen.
3. Beskrivning av det system som används för samverkan mellan å ena sidan tillverkaren av det plasmabaserade läkemedlet och/eller plasmafraktioneraren, å andra sidan centraler eller anläggningar för insamling och analys av blod/plasma, varvid beskrivningen ska visa vilka villkor som gäller och vilka specifikationer de avtalat.

PMF ska vidare omfatta en förteckning över vilka läkemedel den gäller, antingen dessa läkemedel har beviljats godkännande för försäljning eller är föremål för en ansökan om tillstånd, och även läkemedel enligt artikel 2 i förordning (EU) nr 536/2014.

c) Bedömning och certifiering

- För läkemedel som ännu inte har godkänts för försäljning ska den sökande lämna in en fullständig ansökan till den behöriga myndigheten, tillsammans med en separat PMF, om ett sådant inte redan finns.

- PMF ska granskas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten. En positiv bedömning ska leda till ett intyg om att PMF överensstämmer med unionslagstiftningen. Intyget ska åtföljas av bedömningsrapporten. Det utfärdade intyget är giltigt i hela unionen.
- PMF ska årligen uppdateras och omcertifieras.
- Ändringar vid ett senare tillfälle i en PMF måste göras enligt förfarandet i förordning (EG) nr 1234/2008 om prövning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning för läkemedel som omfattas av förordning (EU) 2026/...⁺. Regler för hur ändringarna ska prövas fastställs i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008.
- Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, ska den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat godkännandet för försäljning ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av PMF som föreligger för det eller de aktuella läkemedlen.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

- Genom undantag från bestämmelserna i den andra strecksatsen i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), ska den vetenskapliga och tekniska granskningen av PMF göras av den behöriga myndigheten i berörd medlemsstat om en viss PMF endast rör blod-/plasmabaserade läkemedel med godkännande för försäljning i en medlemsstat.

1.2 Vacciner

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

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

a) Principer

För denna bilagas ändamål ska följande gälla:

- Med VAMF menas en fristående del av ansökan om godkännande för försäljning för ett vaccin, och detta dokument ska innehålla all relevant biologisk, farmaceutisk och kemisk information om var och en av de aktiva substanser som ingår i läkemedlet. Huvuddokumentet kan vara gemensamt för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vacciner från en sökande eller en innehavare av ett godkännande för försäljning.

- Ett vaccin kan innehålla en eller flera skilda antigen. Det finns lika många aktiva substanser i ett vaccin som det finns antigen.
- Ett kombinationsvaccin innehåller minst två skilda vaccinantigen som skyddar mot en eller flera infektionssjukdomar.
- Ett monovalent vaccin är ett vaccin som innehåller ett vaccinantigen som skyddar mot en enda infektionssjukdom.

b) Innehåll

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

Aktiv substans

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

4. Kvalitetskontroll av den aktiva substansen.
 5. Referensstandarder och -material
 6. Behållare och förslutningsanordning för den aktiva substansen.
 7. Den aktiva substansens hållbarhet.
- c) Bedömning och certifiering
- När det gäller nya vacciner som innehåller ett nytt vaccinantigen ska sökanden tillställa den behöriga myndigheten en komplett ansökan om godkännande för försäljning med en VAMF för varje vaccinantigen som ingår i det nya vaccinet och för vilket det inte redan finns ett sådant dokument.
Läkemedelsmyndigheten ska göra en vetenskaplig och teknisk bedömning av VAMF. En positiv bedömning ska leda till att ett intyg om att VAMF för varje vaccinantigen överensstämmer med gemenskapsrätten. Intyget ska åtföljas av bedömningsrapporten. Det intyg som utfärdas ska gälla i hela unionen.
 - Vad som sägs i strecksatsen ovan ska också gälla varje vaccin som består av en ny kombination av vaccinantigen, oberoende om huruvida ett eller flera av vaccinantigen ingår i vacciner som redan är godkända i unionen.

- Ändringar i innehållet i VAMF för ett vaccin som är godkänt i unionen ska bedömas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten enligt det förfarande som fastställs i förordning (EG) nr 1234/2008. Faller bedömningen ut positivt ska läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med unionslagstiftningen för VAMF. Det intyg som utfärdas ska gälla i hela unionen.
- Genom undantag från bestämmelserna i första, andra och tredje strecksatserna i detta avsnitt (Bedömning och certifiering), ska den vetenskapliga och tekniska granskningen och de påföljande ändringarna av en VAMF göras av den behöriga myndigheten i den medlemsstat som har beviljat godkännandet för försäljning, om VAMF enbart gäller ett vaccin som inte har eller inte kommer att beviljas godkännande för försäljning genom ett unionsförfarande och det godkända vaccinet innehåller vaccinantigen som inte har bedömts genom ett unionsförfarande.
- Som nästa steg efter bestämmelserna i första, andra, tredje och fjärde strecksatserna, ska den behöriga myndighet som beviljar eller har beviljat godkännandet för försäljning att ta hänsyn till den certifiering, omcertifiering eller förändring av VAMF för det eller de aktuella läkemedlet/en.

2. RADIOFARMAKA OCH PREKURSORER

2.1 Radiofarmaka

I kraft av detta avsnitt ska ansökningar enligt artikel 17.1 och punkt 22 i bilaga I omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande:

Modul 3

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

För radionuklider ska de kärnreaktioner som ingår diskuteras.

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

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

Modul 4

Det är känt att en stråldos kan vara förknippad med vävnadsskada. Vid diagnostik är detta en följd av användningen av radiofarmaka, vid terapi är det den önskvärda egenskapen. Bedömningen av radiofarmakans oskadlighet och effektivitet ska därför omfatta såväl krav på läkemedel som på strålningsdosimetriska aspekter. Exponering av organ och vävnader för strålning ska dokumenteras. Uppskattningar av den absorberade strålningsdosen ska beräknas med ett angivet, internationellt erkänt system via en bestämd administreringsväg.

Modul 5

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

2.2 Radioaktiva prekursorer för radionuklidmärkning

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

Om tillämpligt ska särskilt följande information tillhandahållas:

Modul 3

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

Modul 4

För toxicitet efter enstaka dos eller upprepad dosering gäller att resultaten av studier som ska göras enligt bestämmelserna om god laboratoriesed i direktiven 2004/9/EG och 2004/10/EG ska tillhandahållas, om inte likvärdig information lämnas på annat sätt.

Mutagenicitetsundersökningar av radionukliden anses inte ändamålsenliga i detta särskilda fall.

Information om den relevanta ”kalla” nuklidens kemiska toxicitet och egenskaper ska tillhandahållas.

Modul 5

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

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

3. HOMEOPATISKA LÄKEMEDEL

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur modulerna 3 och 4 ska tillämpas på homeopatiska läkemedel enligt definitionen i artikel 5.1.67.

Modul 3

Bestämmelserna i modul 3 ska gälla för dokument som lämnats in i enlighet med artikel 131.2 i den förenklade registreringen av homeopatiska läkemedel enligt artikel 130.1 liksom för dokument för godkännande av andra homeopatiska läkemedel enligt artikel 137.1, dock med följande anpassningar.

a) Termval

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

b) Kontroll av utgångsmaterial

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

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

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

c) Kontroll av det färdiga läkemedlet

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

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

d) Hållbarhetsundersökningar

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

Modul 4

Bestämmelserna i modul 4 ska tillämpas på förenklad registrering av homeopatiska läkemedel enligt artikel 130.1, dock med följande specifikationer.

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

4. VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL

Ansökningar om godkännande för försäljning för växtbaserade läkemedel ska omfatta alla moduler och särskilt innehålla följande.

Modul 3

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

Följande aspekter med särskild bäring på växtbaserade läkemedel ska beaktas:

1. Växtbaserade material och växtbaserade beredningar

För denna bilagas ändamål ska uttrycken ”växtbaserade material och växtbaserad beredning” anses likvärdiga med ”medicinalväxter och läkemedelsberedningar av medicinalväxter”, så som de definieras i Europeiska farmakopén.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Växtbaserade läkemedel

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

5. SÄRLÄKEMEDEL

- När det gäller produkter som klassificeras som säräkemedel enligt förordning (EU) 2026/...⁺, kan de allmänna bestämmelserna i del II avsnitt 6 (undantagsfall) tillämpas. Sökanden ska i de icke-kliniska och kliniska sammanställningarna ange orsakerna till att det inte är möjligt att tillhandahålla fullständig information och ge en motivering till säräkemedlets nytta/riskförhållande.
- Om den som söker godkännande för försäljning för ett säräkemedel åberopar bestämmelserna i artikel 14 och del II avsnitt 1 i denna bilaga (väletablerad medicinsk användning), kan systematisk och dokumenterad användning av substansen i undantagsfall innebära användning av den substansen enligt bestämmelserna i artikel 4.1, 4.4, 4.5 och 4.6 i detta direktiv.

DEL IV

LÄKEMEDEL FÖR AVANCERAD TERAPI

1. INLEDNING

Ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för avancerad terapi, enligt definitionen i artikel 5.1.8, ska uppfylla formkraven (modulerna 1, 2, 3, 4 och 5) i del I i denna bilaga.

⁺ EUT: För in numret på den förordning som återges i dokument ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

De tekniska kraven i modulerna 3, 4 och 5 för biologiska läkemedel, enligt beskrivningen i del I i denna bilaga, ska gälla. I de särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som beskrivs i avsnitten 3, 4 och 5 i denna del förklaras det hur kraven i del I ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. Dessutom har det när så är lämpligt och med beaktande av de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi fastställts ytterligare krav.

På grund av den särskilda karaktären hos läkemedel för avancerad terapi kan en riskbaserad metod användas för att avgöra i vilken omfattning kvalitetsdata, prekliniska och kliniska data ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning, i enlighet med de vetenskapliga riktlinjer om läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som avses i led 4 i *Inledning och allmänna principer*.

Risikanalysen kan omfatta hela utvecklingsprocessen. Riskfaktorer som bör övervägas är bl.a. cellernas ursprung (autologa, allogena eller xenogena celler), deras förmåga att dela sig och/eller differentiera och sätta igång en immunrespons, graden av cellmanipulation, cellernas kombination med bioaktiva molekyler eller strukturella material, genterapiläkemedlets beskaffenhet, graden av replikationsförmåga hos virus eller mikroorganismer i människa, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrering i genomet, funktionaliteten på lång sikt, risken för onkogenitet samt administreringssättet eller användningssättet.

Relevanta icke-kliniska och kliniska data eller erfarenheter av andra relaterade läkemedel för avancerad terapi kan också beaktas i risikanalysen.

Eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga ska motiveras vetenskapligt i modul 2 i ansökningshandlingarna. Ovan beskrivna riskanalys ska, när den används, också ingå i och beskrivas i modul 2. I detta fall ska den använda metoden, arten av identifierade risker och den riskbaserade metodens inverkan på utvecklings- och utvärderingsprogrammet diskuteras, och eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga till följd av riskanalysen ska beskrivas.

2. DEFINITIONER

Vid tillämpningen av denna bilaga gäller de definitioner som anges i förordning (EG) nr 1394/2007.

3. SÄRSKILDA KRAV BETRÄFFANDE MODUL 3

3.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

En beskrivning ska ges av det spårbarhetssystem som innehavaren av ett godkännande för försäljning avser att inrätta och upprätthålla för att säkerställa att den enskilda produkten och dess utgångs- och råmaterial, inklusive alla ämnen som kommer i kontakt med de vävnader eller celler som den kan innehålla, kan spåras med avseende på ursprung, tillverkning, förpackning, lagring, transport och leverans till det sjukhus eller den institution eller privatpraktik där produkten används.

Spårbarhetssystemet ska komplettera och uppfylla kraven i förordning (EU) 2024/1938.

3.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

3.2.1 *Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial*

3.2.1.1 Läkemedel för genterapi som innehåller rekombinanta nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus

Det färdiga läkemedlet för genterapi ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av en eller flera nukleinsyresekvenser eller genetiskt modifierade mikroorganismer eller virus.

3.2.1.2 Läkemedel för genterapi som innehåller genetiskt modifierade celler

Det färdiga läkemedlet ska bestå av genetiskt modifierade celler i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk. Det färdiga läkemedlet får kombineras med en medicinteknisk produkt eller en aktiv medicinteknisk produkt för implantation.

Den aktiva substansen ska bestå av celler som modifierats genetiskt av en av de produkter som beskrivs i avsnitt 3.2.1.1 ovan.

3.2.1.3 När det gäller produkter som består av virus eller virala vektorer ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som den virala vektorn framställs av, dvs. mastervirusvektorympmaterialet eller de plasmider som används för transfektion av packningsceller, och packningscellinjens mastercellbank.

- 3.2.1.4 När det gäller produkter som består av plasmider, icke-virala vektorer och genetiskt modifierade mikroorganismer utom virus och virala vektorer, ska utgångsmaterialen vara de beståndsdelar som används för att generera den producerande cellen, dvs. plasmiden, värd bakterien och de rekombinanta mikrobiella cellernas mastercellbank.
- 3.2.1.5 I fråga om genetiskt modifierade celler ska utgångsmaterialet vara de beståndsdelar som används för att framställa de genetiskt modifierade cellerna, dvs. utgångsmaterialen för att framställa vektorn, vektorcellerna och mänskliga celler eller djurceller. Principerna för god tillverknings sed ska tillämpas med början i det banksystem som används för att framställa vektorn.

3.2.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

- a) Det ska lämnas information om alla utgångsmaterial som används för tillverkning av den aktiva substansen, inklusive de produkter som behövs för genetisk modifiering av mänskliga celler eller djurceller och i förekommande fall för odling och konservering av de genetiskt modifierade cellerna, med beaktande av att rening eventuellt inte förekommer.
- b) För produkter som innehåller en mikroorganism eller ett virus ska det lämnas data om genetisk modifiering, sekvensanalys, försvagad virulens, tropism för särskilda cell- och vävnadstyper, mikroorganismens eller virusets avhängighet av celcykeln, patogenicitet och moderstammens egenskaper.

- c) Processrelaterade föroreningar och produktrelaterade föroreningar ska beskrivas i relevant del av dokumentationen, särskilt kontaminering med replikationskompetenta virus om vektorn är utformad för att vara replikationsinkompetent.
- d) För plasmider ska det göras en kvantifiering av de olika plasmidformerna under produktens hela hållbarhetstid.
- e) För genetiskt modifierade celler ska cellens egenskaper före och efter den genetiska modifieringen undersökas, både före och efter eventuell frysning/förvaring.

För genetiskt modifierade celler gäller, förutom de särskilda kraven för läkemedel för genterapi, även kvalitetskraven för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter (se avsnitt 3.3).

3.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

3.3.1 *Inledning: slutprodukt, aktiv substans och utgångsmaterial*

Det färdiga läkemedlet ska bestå av den aktiva substansen i slutgiltig behållare för avsett medicinskt bruk och i slutgiltig form för kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

Den aktiva substansen ska bestå av bearbetade celler och/eller vävnader.

Andra ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med modifierade celler som de är en integrerad del av ska anses vara utgångsmaterial, även om de inte har biologiskt ursprung.

Material som används vid framställning av den aktiva substansen (odlingssubstrat, tillväxtfaktorer) och som inte är avsedda att utgöra en del av den aktiva substansen ska anses vara råmaterial.

3.3.2 *Särskilda krav*

Utöver de krav som anges i avsnitten 3.2.1 och 3.2.2 i del I i denna bilaga gäller följande krav:

3.3.2.1 Utgångsmaterial

- a) Det ska lämnas kortfattad information om donation, tillvaratagande och kontroll av mänskliga celler och celler som används som utgångsmaterial och som görs i enlighet med förordning (EU) 2024/1938. Om sjuka celler eller vävnader (t.ex. cancervävnad) används som utgångsmaterial ska detta motiveras.
- b) Om allogena cellpopulationer poolas ska poolningstrategierna och åtgärderna för att garantera spårbarheten beskrivas.

- c) Den potentiella variabilitet som införs via vävnader och/eller celler från människor eller djur ska beaktas vid valideringen av tillverkningsprocessen, beskrivningen av den aktiva substansen och slutprodukten, utvecklingen av testmetoder samt fastställandet av specifikationer och av stabilitet.
- d) När det gäller produkter baserade på xenogena celler ska det lämnas information om djurens ursprung (t.ex. geografiskt ursprung, djurhållning och ålder), specifika acceptanskriterier, åtgärder för att förebygga och övervaka infektioner i källdjuret/givardjuret och testning av djuren med avseende på infektiösa agens, däribland vertikalt överförda mikroorganismer och virus, samt dokumentation om djuranläggningarnas lämplighet.
- e) När det gäller cellbaserade produkter som härrör från genetiskt modifierade djur ska det ges en beskrivning av de specifika egenskaper hos cellerna som rör den genetiska modifieringen. En detaljerad beskrivning ska lämnas av utvecklingsmetoden och karakteriseringen av det transgena djuret.
- f) För genetisk modifiering av cellerna gäller de tekniska kraven i avsnitt 3.2.
- g) Det ska ges en beskrivning och motivering av testprogrammen för eventuella ytterligare ämnen (t.ex. stödstrukturer, matrixer, andra produkter, biomaterial, biomolekyler och/eller andra beståndsdelar) som kombineras med bearbetade celler som de är en integrerad del av.

- h) I fråga om stödstrukturer, matrixer och andra produkter som omfattas av definitionen av medicintekniska produkter eller av aktiva medicintekniska produkter för implantation ska sådan information lämnas som enligt avsnitt 3.4 krävs för utvärdering av kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

3.3.2.2 Tillverkningsprocess

- a) Tillverkningsprocessen ska valideras för att garantera oföränderliga tillverkningsfaktorer och processer, cellernas funktionella integritet under tillverkning och transport fram till applikation eller administrering samt korrekt differentieringsnivå.
- b) Om cellerna odlas direkt inne i eller på en matrix, stödstruktur eller annan produkt ska det lämnas information om valideringen av cellodlingsprocessen med avseende på celltillväxt, funktion och kombinationens integritet.

3.3.2.3 Karakterisering och kontrollstrategi

- a) Dokumentation om den utvalda cellpopulationen eller cellblandningen ska lämnas, med all information som är relevant för karakteriseringen av dess identitet, renhet (t.ex. främmande mikrobiella agens och cellkontaminanter), viabilitet, styrka, karyologi, tumorigenicitet och ändamålsenlighet för avsett medicinskt bruk. Cellernas genetiska stabilitet ska styrkas.

- b) Det ska lämnas kvalitativ och om möjligt kvantitativ information om produktrelaterade och processrelaterade föroreningar och om alla material som kan föra med sig nedbrytningsprodukter under produktionen. Omfattningen för bestämning av föroreningar ska motiveras.
- c) Om vissa tester för frisläppande inte kan utföras på den aktiva substansen eller slutprodukten, utan bara på viktiga intermediat och/eller i form av processkontroller, ska det motiveras.
- d) Om biologiskt aktiva molekyler (som tillväxtfaktorer och cytokiner) ingår som beståndsdelar i den cellbaserade produkten ska deras inverkan och interaktion med andra beståndsdelar i den aktiva substansen beskrivas.
- e) Om en tredimensionell struktur ingår i den avsedda funktionen, ska differentieringsnivån, cellernas strukturella och funktionella organisation och i förekommande fall den genererade extracellulära matrixen vara en del av karakteriseringen av dessa cellbaserade produkter. Vid behov ska icke-kliniska undersökningar komplettera den fysikalisk-kemiska karakteriseringen.

3.3.2.4 Hjälpmännen

För hjälpmännen som används i produkter baserade på celler eller vävnader (t.ex. transportmediets beståndsdelar) gäller kraven för nya hjälpmännen enligt del I i denna bilaga, om det inte finns uppgifter om att cellerna eller vävnaderna interagerar med hjälpmännen.

3.3.2.5 Utvecklingsstudier

I beskrivningen av utvecklingsprogrammet ska valet av material och processer tas upp. Särskilt ska cellpopulationens integritet i den slutliga formuleringen diskuteras.

3.3.2.6 Referensmaterial

En relevant standard som är specifik för den aktiva substansen och/eller slutprodukten ska dokumenteras och beskrivas.

3.4 Särskilda krav för läkemedel för avancerad terapi som innehåller andra produkter

3.4.1 *Läkemedel för avancerad terapi som innehåller sådana produkter som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007*

Det ska ges en beskrivning av produktens fysikaliska egenskaper och verkan samt en beskrivning av den metod som använts för utveckling av produkten.

Interaktionen och kompatibiliteten mellan gener, celler och/eller vävnader och de strukturella komponenterna ska beskrivas.

3.4.2 *Kombinationsläkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 5.1.9*

För cell- eller vävnadsdelen i kombinationsläkemedel för avancerad terapi gäller de särskilda kraven på läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter enligt avsnitt 3.3, och för genetiskt modifierade celler gäller de särskilda kraven för läkemedel för genterapi enligt avsnitt 3.2.

Den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kan utgöra en integrerad del av den aktiva substansen. Om den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation kombineras med cellerna vid tidpunkten för tillverkning, applikation eller administrering av slutprodukterna, ska den anses utgöra en integrerad del av slutprodukten.

Det ska lämnas sådan information rörande den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation (som utgör en integrerad del av den aktiva substansen eller slutprodukten) som är relevant för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi. Denna information ska omfatta följande:

- a) Information om val av och avsedd funktion för den medicintekniska produkten eller aktiva medicintekniska produkten för implantation, och styrkande av att produkten är kompatibel med produktens andra beståndsdelar.
- b) Uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller de väsentliga kraven i bilaga I till förordning (EU) 2017/745.

- c) I tillämpliga fall uppgifter som styrker att den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation uppfyller BSE-/TSE-kraven i kommissionens förordning (EU) nr 722/2012⁷.
- d) I förekommande fall resultaten av varje utvärdering som ett anmält organ i enlighet med förordning (EU) 2017/745 gjort av den medicintekniska produkten eller den aktiva medicintekniska produkten för implantation.

Det anmälda organ som har gjort den utvärdering som avses i led d ska på begäran av den behöriga myndighet som bedömer ansökan tillhandahålla alla uppgifter som rör resultaten av utvärderingen i enlighet med förordning (EU) 2017/745. Detta kan omfatta information och dokumentation i den berörda ansökan om bedömning av överensstämmelse, om det behövs för utvärderingen av kombinationsläkemedlet för avancerad terapi i sin helhet.

⁷ Kommissionens förordning (EU) nr 722/2012 av den 8 augusti 2012 om särskilda krav vad gäller de krav som fastställs i rådets direktiv 90/385/EEG och 93/42/EEG med avseende på aktiva medicintekniska produkter för implantation och medicintekniska produkter som tillverkas med hjälp av vävnader av animaliskt ursprung, (EUT L 212, 9.8.2012, s. 3, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/722/oj>).

4. SÄRSKILDA KRAV BETRÄFFANDE MODUL 4

4.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

Kraven i modul 4 i del I i denna bilaga rörande farmakologiska och toxikologiska undersökningar av läkemedel är kanske inte alltid lämpliga, eftersom läkemedel för avancerad terapi har unika och olikartade strukturella och biologiska egenskaper. I de tekniska kraven i avsnitten 4.1, 4.2 och 4.3 nedan redogörs det för hur kraven i del I i denna bilaga ska tillämpas på läkemedel för avancerad terapi. När det är relevant och med hänsyn till de specifika egenskaperna hos läkemedel för avancerad terapi har det fastställts ytterligare krav.

Motiveringen till det icke-kliniska utvecklingsarbetet och de bedömningsgrunder som använts för att välja arter och modeller (*in vitro* och *in vivo*) ska diskuteras och motiveras i den icke-kliniska sammanfattningen. De valda djurmodellerna kan omfatta djur med nedsatt immunförsvar, knockout-djur, humaniserade djur eller transgena djur. Användning av homologa modeller (t.ex. musceller som analyseras i möss) eller sjukdomsmodeller ska övervägas, särskilt för studier av immunogenicitet och immunotoxicitet.

Utöver kraven i del I ska det styrkas att alla strukturella komponenter (som matrixer, stödstrukturer och andra produkter) och alla andra ämnen (som cellprodukter, biomolekyler, biomaterial och kemiska ämnen) som förekommer i slutprodukten är säkra, lämpliga och biokompatibla. Deras fysikaliska, mekaniska, kemiska och biologiska egenskaper ska beaktas.

4.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi

När omfattningen och typen av icke-kliniska studier för att bestämma lämplig nivå för icke-kliniska säkerhetsdata fastställs ska hänsyn tas till utformningen och typen av läkemedel för genterapi.

4.2.1 *Farmakologi*

- a) Det ska tillhandahållas *in vitro*- och *in vivo*-studier av effekter relaterade till den föreslagna terapeutiska användningen, dvs. farmakodynamiska studier om läkemedlets effekt (*proof of concept*), med användning av modeller och relevanta djurarter för att visa att nukleinsyresekvensen når sitt tilltänkta mål (målorgan eller målceller) och har avsedd funktion (uttrycksnivå och funktionell aktivitet). Varaktigheten av nukleinsyresekvensens funktion och den föreslagna doseringen i de kliniska studierna ska anges.
- b) Selektivitet: När ett läkemedel för genterapi är avsett att ha en selektiv eller målbegränsad funktionalitet ska det utföras studier som bekräftar specificiteten och varaktigheten hos funktionaliteten och aktiviteten i målceller och målvävnader.

4.2.2 *Farmakokinetik*

- a) Biodistributionsstudierna ska omfatta undersökningar av varaktighet, clearance och mobilisering. Biodistributionsstudier ska dessutom behandla risken för överföring till könsceller.

- b) Undersökningar om utsöndring och risken för överföring till tredje part ska tillhandahållas tillsammans med miljöriskbedömningen, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

4.2.3 *Toxikologi*

- a) Toxiciteten hos det färdiga läkemedlet för genterapi ska bedömas. Dessutom ska det beroende på typ av produkt tas hänsyn till individuell testning av aktiva substanser och hjälpämnen, och det ska göras en utvärdering av *in vivo*-effekten av genetiska sekvenser i vektorn som inte är avsedda för den fysiologiska funktionen.
- b) Studier av toxicitet vid engångsdos kan kombineras med farmakologiska och farmakokinetiska säkerhetsstudier t.ex. för att undersöka beständighet.
- c) Studier av toxicitet vid upprepad dosering ska göras vid multipel dosering hos människor. Administreringssätt och administreringsplan ska nära följa den planerade kliniska doseringen. I de fall där engångsdosering kan förlänga nukleinsyresekvensens funktionalitet hos människor ska studier av toxicitet vid upprepad dosering övervägas. Studierna kan pågå längre än standardstudier av toxicitet beroende på beständigheten hos läkemedlet för genterapi och de förväntade potentiella riskerna. Studiens varaktighet ska motiveras.
- d) Det ska göras en studie av genotoxiciteten. Standardstudier av genotoxicitet ska dock endast utföras när de är nödvändiga för att testa en specifik förorening eller en komponent i överföringssystemet.

- e) Det ska göras en studie av carcinogeniciteten. Det ska inte krävas standardstudier av carcinogenicitet hos gnagare under hela deras livstid. Beroende på typ av produkt ska dock den tumorogena potentialen utvärderas på relevanta *in vivo*-/*in vitro*-modeller.
- f) Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet: Det ska göras studier av effekterna på fertiliteten och den allmänna fortplantningsförmågan. Det ska göras studier av toxicitet hos embryon och foster och av perinatal toxicitet samt studier av överföring till könsceller, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.
- g) *Kompletterande toxicitetsstudier*
 - Det ska göras integreringsstudier av alla läkemedel för genterapi, utom när det är vetenskapligt motiverat att inte göra sådana studier, t.ex. därför att nukleinsyresekvenserna inte kommer att ta sig in i cellkärnan. I fråga om läkemedel för genterapi som inte anses kapabla till genomisk integrering ska integreringsstudier utföras om biodistributionsdata visar på en risk för överföring till könsceller.
 - Immunogenicitet och immunotoxicitet: Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.

4.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter

4.3.1 *Farmakologi*

- a) De primära farmakologiska studierna ska vara lämpliga för att påvisa att läkemedlet har avsedd effekt (proof of concept). De cellbaserade produkternas interaktion med den omgivande vävnaden ska undersökas.
- b) Den mängd av produkten som krävs för att uppnå den önskade effekten/den effektiva dosen ska fastställas, och dessutom, beroende på produkttyp, doseringsfrekvensen.
- c) Sekundära farmakologiska studier ska beaktas vid utvärdering av potentiella fysiologiska effekter som inte är relaterade till den önskade terapeutiska effekten av läkemedlet för somatisk cellterapi, av den vävnadstekniska produkten eller av andra ämnen, eftersom biologiskt aktiva molekyler förutom de berörda proteinerna skulle kunna utsöndras eller de berörda proteinerna skulle kunna ha verkan på oönskade ställen.

4.3.2 *Farmakokinetik*

- a) Det ska inte krävas konventionella farmakokinetiska studier för att undersöka absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Parametrar som viabilitet, livslängd, distribution, tillväxt, differentiering och migration ska dock undersökas, om det inte i ansökan visas att detta med hänsyn till typen av produkt inte är motiverat.

- b) I fråga om läkemedel för somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter, som producerar systemiskt aktiva biomolekyler, ska dessa molekylers distribution, varaktighet och uttrycksnivå undersökas.

4.3.3 *Toxikologi*

- a) Slutprodukten toxicitet ska fastställas. Individuell testning av aktiva substanser, hjälpämnen, andra ämnen och eventuella processrelaterade föroreningar ska övervägas.
- b) Observationstiden kan vara längre än i standardstudier av toxicitet, och läkemedlets förväntade livslängd tillsammans med dess farmakodynamiska och farmakokinetiska profil ska beaktas. Studiens varaktighet ska motiveras.
- c) Det ska inte krävas konventionella studier av carcinogenicitet och genotoxicitet, utom när det gäller produktens tumorogena potential.
- d) Potentiella immunogena och immunotoxiska effekter ska undersökas.
- e) I fråga om cellbaserade produkter som innehåller djurceller ska de särskilda säkerhetsproblemen hanteras, t.ex. överföring av xenogena patogener till människor.

5. SÄRSKILDA KRAV BETRÄFFANDE MODUL 5

5.1 Särskilda krav för samtliga läkemedel för avancerad terapi

5.1.1 De särskilda kraven i detta avsnitt av del IV kompletterar kraven i modul 5 i del I i denna bilaga.

5.1.2 Om den kliniska användningen av läkemedel för avancerad terapi kräver att annan terapi ges samtidigt och omfattar kirurgiska ingrepp ska den terapeutiska processen i sin helhet undersökas och beskrivas. Det ska lämnas information om standardisering och optimering av dessa processer under den kliniska utvecklingen.

Om de medicintekniska produkter som under kirurgiska ingrepp används för applikation, administrering eller implantation av läkemedlet för avancerad terapi kan inverka på läkemedlets effekt eller säkerhet, ska det lämnas information om dessa medicintekniska produkter.

Det ska anges vilken särskild sakkunskap som krävs för applikation, implantation, administrering eller uppföljning. Vid behov ska det lämnas en utbildningsplan för hälso- och sjukvårdspersonal avseende användning, applikation, implantation eller administrering av dessa produkter.

5.1.3 Eftersom tillverkningsprocessen avseende läkemedel för avancerad terapi kan förändras under den kliniska utvecklingen på grund av läkemedlens karaktär, kan det bli nödvändigt med kompletterande studier för att styrka jämförbarheten.

- 5.1.4 Under den kliniska utvecklingen ska risker till följd av potentiella infektiösa agens eller användningen av material av animaliskt ursprung hanteras och åtgärder för att minska dessa risker ska behandlas.
- 5.1.5 Dosval och användningsfrekvens ska fastställas genom doseringsstudier.
- 5.1.6 Läkemedlets effekt vid de föreslagna indikationerna ska stödjas med relevanta resultat av kliniska studier där kliniskt meningsfulla resultatmått för den avsedda användningen har använts. Under vissa kliniska betingelser kan det krävas bevis på långtidseffekt. En strategi för utvärdering av långtidseffekten ska tillhandahållas.
- 5.1.7 En strategi för långtidsuppföljning av säkerhet och effekt ska ingå i riskhanteringsplanen.
- 5.1.8 När det gäller kombinationsläkemedel för avancerad terapi ska studierna av säkerhet och effekt utformas för och genomföras med kombinationsläkemedlet i sin helhet.
- 5.2 Särskilda krav för läkemedel för genterapi
- 5.2.1 *Farmakokinetiska studier på människa*
- Följande ska ingå i farmakokinetiska studier på människa:
- a) Spridningsstudier för att belysa problemet med utsöndring av läkemedel för genterapi.
 - b) Biodistributionsstudier.

- c) Farmakokinetiska studier av läkemedlet och vektorns DNA-sekvenser (t.ex. uttryckta proteiner eller genomsignaturer).

5.2.2 *Farmakodynamiska studier på människa*

Farmakodynamiska studier på människa ska inriktas på nukleinsyresekvensens uttryck och funktion efter administrering av läkemedlet för genterapi.

5.2.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

- a) Uppkomst av replikationskompetenta vektorer.
- b) Uppkomst av nya stammar.
- c) Omsortering av befintliga genomsekvenser.
- d) Neoplastisk proliferation till följd av insertionsmutagenes.

5.3 Särskilda krav för läkemedel för somatisk cellterapi

5.3.1 *Läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler*

För läkemedel för somatisk cellterapi där verkningsmekanismen baseras på produktion av definierade aktiva biomolekyler ska om möjligt den farmakokinetiska profilen särskilt distribution, varaktighet och uttrycksnivå för dessa molekyler undersökas.

5.3.2 *Biodistribution, överlevnad och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi*

Biodistribution, beständighet och implantation på lång sikt för beståndsdelar i läkemedel för somatisk cellterapi ska undersökas under det kliniska utvecklingsarbetet.

5.3.3 *Säkerhetsstudier*

Säkerhetsstudier ska behandla följande aspekter:

- a) Distribution och implantation efter administrering.
- b) Ektopisk implantation.
- c) Onkogen transformation och att cellerna inte förändrar sin fenotyp.

5.4 Särskilda krav för vävnadstekniska produkter

5.4.1 *Farmakokinetiska studier*

Om konventionella farmakokinetiska studier inte är relevanta för vävnadstekniska produkter ska biodistribution, beständighet och nedbrytning av beståndsdelarna i den vävnadstekniska produkten undersökas under den kliniska utvecklingen.

5.4.2 *Farmakodynamiska studier*

Farmakodynamiska studier ska utformas och anpassas till de vävnadstekniska produkternas specifika egenskaper. En vetenskaplig motivering till stöd för läkemedlets effekt (*proof of concept*) när det gäller avsedd regenerering, återställande eller ersättning ska tillhandahållas. Det ska tas hänsyn till lämpliga farmakodynamiska markörer med koppling till den avsedda funktionen och strukturen.

5.4.3 *Säkerhetsstudier*

Avsnitt 5.3.3 ska tillämpas.

BILAGA III

Krav avseende den sakkunniga personens kompetens

1. Den sakkunniga person som avses i artikel 155 ska inneha ett formellt behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordad universitetsutbildning, eller annan utbildning som erkänns som likvärdig av den berörda medlemsstaten, och utbildningen ska omfatta åtminstone fyra års teoretiska och praktiska studier inom en eller flera av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi, biologi, biomedicinsk teknik och bioteknik samt kemiteknik.

Om utbildningen följs av en period med teoretisk och praktisk utbildning under minst ett år som inbegriper en period av minst sex månader på ett apotek som är öppet för allmänheten och som bekräftats genom en examen på högskolenivå, får minimilängden på högskoleutbildningen, eller den utbildning som av den berörda medlemsstaten har erkänts som likvärdig, reduceras till tre och ett halvt år.

Om det i en medlemsstat parallellt existerar två högskoleutbildningar, eller två utbildningar som av medlemsstaten har erkänts som likvärdiga, och där längden på den ena av dessa utbildningar omfattar fyra år och den andra tre år, ska den treåriga högskoleutbildningen, eller motsvarande utbildning som erkänts som likvärdig, anses uppfylla villkoret om utbildningslängd enligt andra stycket, under förutsättning att de formella behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordande av de båda kurserna erkänns som likvärdiga av den berörda medlemsstaten.

Utbildningen ska inbegripa teoretiska och praktiska studier med inriktning på åtminstone följande ämnesområden:

- a) Fysik.
- b) Allmän och oorganisk kemi.
- c) Organisk kemi.
- d) Analytisk kemi.
- e) Farmaceutisk kemi, inbegripet läkemedelsanalys.
- f) Biokemi.
- g) Fysiologi.
- h) Mikrobiologi.
- i) Farmakologi
- j) Farmaceutisk teknologi.
- k) Toxikologi.

Studierna av dessa ämnen ska avvägas så att den berörda personen är kapabel att fullgöra de åligganden som anges i artikel 157.

Om en person inte innehar de formella behörighetsbevis som avses i första stycket eller i övrigt inte uppfyller kriterierna i denna punkt ska den behöriga myndigheten i medlemsstaten säkerställa att den berörda personen styrker tillräckliga kunskaper inom de berörda ämnesområdena.

2. Den sakkunniga personen ska ha minst två års praktisk erfarenhet på heltid eller en motsvarande mängd erfarenhet som förvärvats under en proportionellt längre tidsperiod från ett eller flera företag eller icke-vinstdrivande enheter som har tillstånd för tillverkning, och under denna tid ska personen ha erhållit tillräcklig kunskap om tillverkning, testning, leveranskedjor, god tillverkningssed och farmaceutiska kvalitetssystem samt regleringsprocesser och dokumentationsinnehåll för att kunna säkerställa läkemedelskvalitet. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten får minska den praktiska erfarenhetens längd med ett år om längden på högskoleutbildningen, eller den utbildning som av den berörda medlemsstaten har erkänts som likvärdig enligt punkt 1, är minst fem år.
3. En person som i en medlemsstat arbetat med de uppgifter som sakkunnig som avses i artikel 155 sedan rådets andra direktiv 75/319/EEG¹ började tillämpas men utan att följa bestämmelserna i denna bilaga ska ha rätt att fortsätta att arbeta med samma uppgifter inom unionen.

¹ Rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj>).

4. En person som påbörjade sin utbildning före den 21 maj 1975 och som innehar examensbevis, intyg eller annat formellt behörighetsbevis som utfärdats efter fullbordad högskoleutbildning eller annan utbildning som erkänns som likvärdig av den berörda medlemsstaten, inom en vetenskaplig disciplin som gör det möjligt för personen att arbeta med de uppgifter som utförs av en sakkunnig enligt artikel 155 i enlighet med den medlemsstatens lagar, ska anses vara kvalificerad att i den medlemsstaten fullgöra de skyldigheter som tillkommer den person som avses i artikel 155, förutsatt att personen kan visa att den i minst två år före den 21 maj 1985 har arbetat med följande uppgifter inom ett eller flera företag eller icke-vinstdrivande enheter som har tillstånd för tillverkning: produktionskontroll eller kvalitativ och kvantitativ analys av aktiva substanser samt vad gäller den testning och kontroll som krävs för att säkerställa läkemedlens kvalitet, under direkt ledning av en sådan kvalificerad person som avses i artikel 155.
-

BILAGA IV

Märkningsuppgifter

Följande uppgifter ska finnas på den yttre läkemedelsförpackningen eller, om sådan saknas, på läkemedelsbehållaren:

- a) Läkemedlets benämning, inbegripet i punktskrift, när så är lämpligt följt av dess styrka, inbegripet i punktskrift, och, när så är lämpligt, dess läkemedelsform, inbegripet i punktskrift, samt om så är lämpligt med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna.
- b) Om läkemedlet innehåller upp till tre aktiva substanser, det internationella generiska namnet (INN-namnet), såvida det inte redan ingår i läkemedlets benämning eller, om ett INN-namn saknas, den gängse benämningen.
- c) En deklaration av de aktiva substanserna, uttryckt kvalitativt och kvantitativt per dos eller enhet eller beroende på administreringssätt för en viss volym eller vikt med användning av de gängse benämningarna.
- d) Läkemedelsform och mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller antal doser av läkemedlet.
- e) En förteckning över de hjälpämnen som har känd verkan och som förts upp i den detaljerade vägledning som offentliggörs enligt artikel 80.

- f) Administreringsmetod och, vid behov, administreringsväg. En yta ska lämnas tom där den föreskrivna doseringen kan anges.
- g) En särskild varning om att läkemedlet ska förvaras utom räckhåll och synhåll för barn.
- h) En särskild varningstext, om det är nödvändigt för läkemedlet.
- i) Utgångsdatum i klartext (månad/år).
- j) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.
- k) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel samt en hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem.
- l) Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i tillämpliga fall namn på företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning.
- m) Numret på godkännandet för försäljning.
- n) Tillverkarens satsnummer.

- o) För receptfria läkemedel, bruksanvisning.
 - p) För andra läkemedel än de radiofarmaka som avses i artikel 70.1, säkerhetsdetaljer som gör det möjligt för tillverkare, partihandlare, apotekare och andra fysiska eller juridiska personer som har tillstånd eller behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten och till de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, att
 - i) kontrollera läkemedlets äkthet, och
 - ii) identifiera enskilda förpackningarsamt som ett medel för att kontrollera om den yttre förpackningen har manipulerats.
-

BILAGA V

Produktresuméns innehåll

Den produktresumén som avses i artikel 65 ska innehålla följande information i den ordning som anges nedan:

1. Läkemedlets benämning följt av styrka och läkemedelsform.
2. Kvalitativ och kvantitativ sammansättning vad gäller de aktiva substanser och hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för att korrekt administrera läkemedlet. Gängse benämningar eller kemiska beteckningar ska användas.
3. Läkemedelsform.
4. Följande kliniska uppgifter:
 - 4.1 Terapeutiska indikationer.
 - 4.2 Dosering och administreringsmetod för vuxna och, om det är nödvändigt, för barn.
 - 4.3 Kontraindikationer.
 - 4.4 Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning och, för immunologiska läkemedel, uppgifter om alla särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av dem som hanterar sådana läkemedel och av dem som administrerar dem till patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsåtgärder som patienten ska vidta.

- 4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
 - 4.6 Användning under graviditet, amning och under perioder då personer försöker skaffa barn och information om effekterna på fertiliteten.
 - 4.7 Påverkan på körförmågan och förmågan att hantera maskiner.
 - 4.8 Önskade effekter, inbegripet standardtext där hälso- och sjukvårdspersonal uttryckligen ombeds att rapportera varje misstänkt biverkning i enlighet med det nationella rapporteringssystemet eller med andra medel, och där de olika möjliga rapporteringssätten anges (elektronisk rapportering, postadress eller annat) i enlighet med artikel 110.1 andra stycket.
 - 4.9 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, antidoter).
5. Följande farmakologiska egenskaper:
- 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.
 - 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.
 - 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter.
6. Följande farmaceutiska uppgifter:
- 6.1 Förteckning över hjälpämnen.
 - 6.2 Betydande inkompatibilitet.

- 6.3 Hållbarhetstid och, om det krävs, hållbarhetstid efter rekonstitution eller utspädning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.
- 6.4 Förvaringsanvisningar.
- 6.5 Läkemedelsbehållarens beskaffenhet och innehåll.
- 6.6 Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid bortskaffande av läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel, om så är lämpligt, och när det gäller antimikrobiella läkemedel en varning om att olämpligt bortskaffande av läkemedlet bidrar till antimikrobiell resistens.
7. Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning.
8. Nummer på godkännande för försäljning.
9. Datum för det första godkännandet för försäljning eller för det förnyade godkännandet för försäljning.
10. Datum för revidering av texten.
11. För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.
12. För radiofarmaka, ytterligare detaljerade anvisningar för extemporeberedning och kvalitetskontroll av sådana beredningar tillsammans med, när så är lämpligt, den längsta lagringstid under vilken beredningen uppfyller specifikationerna, vare sig det utgör ett mellansteg, såsom ett eluat, eller ett bruksfärdigt läkemedel.
-

BILAGA VI

Bipacksedelns innehåll

Den bipacksedel som avses i artikel 67 ska innehålla följande information i den ordning som anges nedan:

1. Följande för identifiering av läkemedlet:
 - a) Läkemedlets benämning, följt av dess styrka och läkemedelsform, om så är lämpligt med angivande av om läkemedlet är avsett för spädbarn, barn eller vuxna. Den gängse benämningen ska anges om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och om dess benämning är ett fantasinamn.
 - b) Farmakoterapeutisk grupp eller verkningsätt uttryckt på ett för patienten lättbegripligt sätt.
2. Terapeutiska indikationer.
3. En förteckning över följande information som är nödvändig innan läkemedlet används:
 - a) Kontraindikationer.
 - b) Lämpliga försiktighetsåtgärder vid användning.
 - c) Interaktioner med andra läkemedel och andra typer av interaktion (t.ex. med alkohol, tobak, livsmedel och örtprodukter) som kan påverka läkemedlets verkan.

d) Särskilda varningar.

4. De sedvanliga anvisningar som behövs för en korrekt användning, särskilt följande:

a) Dos och dosering.

b) Metod, inbegripet alla nödvändiga steg för förberedelse och användning av den utrustning som krävs för mätning eller leverans och, om det är nödvändigt, administreringsväg.

c) Hur ofta läkemedlet ska administreras, vid behov med angivande av lämplig tid då läkemedlet kan eller ska administreras.

Följande ska anges när så är lämpligt beroende på läkemedlets beskaffenhet:

d) Behandlingstiden, om den bör begränsas.

e) Vilka åtgärder som ska vidtas vid överdosering (t.ex. symtom, akuta åtgärder).

f) Vad som bör göras när en eller flera doser inte har intagits.

g) Om det är nödvändigt, uppgift om risken för abstinensbesvär.

h) En särskild rekommendation att vid behov rådfråga läkare eller apotekare för att få närmare information om hur läkemedlet ska användas.

5. En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om det är nödvändigt, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall, inbegripet en standardtext där patienterna uttryckligen ombeds att rapportera varje misstänkt biverkning till sin läkare, apotekare, hälso- eller sjukvårdspersonal eller direkt genom de nationella rapporteringssystemet, och där de olika möjliga rapporteringssätten anges (elektronisk rapportering, postadress eller annat) i enlighet med artikel 110.1 andra stycket.
6. Hänvisningar till följande:
- a) Utgångsdatumet, som anges på etiketten, med en varning om att läkemedlet inte bör användas efter det datumet.
 - b) När så är lämpligt, förvaringsanvisningar.
 - c) Om det är nödvändigt, en varning avseende vissa synliga tecken på försämring av läkemedlets kvalitet.
 - d) Den fullständiga kvalitativa sammansättningen (avseende aktiva substanser och hjälpämnen) samt den kvantitativa sammansättningen avseende aktiva substanser, med användning av gängse benämningar, för varje utformning av läkemedlet.
 - e) Läkemedelsform och mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller antal doser för varje utformning av läkemedlet.
 - f) Information om var bipacksedeln finns tillgänglig i format som är tillgängliga för personer med funktionsnedsättning.

g) Namn på och adress och e-postadress till innehavaren av godkännandet för försäljning och i tillämpliga fall namn på företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning i medlemsstaterna.

h) Tillverkarens namn och adress.

7. Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.

8. För antimikrobiella läkemedel, ett avsnitt som innehåller den globala symbolen för antimikrobiell resistens, särskild information om det berörda läkemedlet och information om antimikrobiell resistens och om vikten av lämplig användning och lämpligt bortskaffande av antimikrobiella läkemedel enligt artikel 72.2.

Förteckningen i punkt 3 ska

- a) ta hänsyn till vissa användarkategorier (t.ex. barn, gravida kvinnor eller ammande mödrar, äldre personer, patienter med särskilda sjukdomstillstånd och personer med funktionsnedsättning),
 - b) om så är lämpligt, nämna möjlig påverkan på förmågan att köra fordon eller hantera maskiner,
 - c) förteckna de hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för en säker och effektiv användning av läkemedlet.
-

BILAGA VII

Förteckning över de anpassade ramar som avses i artikel 31

Läkemedel som innehåller fager, om läkemedlet har en varierande sammansättning beroende på det specifika kliniska sammanhanget.

BILAGA VIII

Jämförelsetabell

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 2.1	–	Artikel 1.1 och 1.2
Artikel 2.3	–	Artiklarna 1.3 och 146.1
Artikel 2.2	–	Artikel 1.4
Artikel 3.1 och 3.2	–	Artikel 1.5 första stycket a och b
–	–	Artikel 1.5 andra stycket
Artikel 3.3	–	Artikel 1.6 a
–	–	Artikel 1.6 b
Artikel 4.5	–	Artikel 1.7
Artikel 4.3	–	Artikel 1.8
Artikel 4.4	–	Artikel 1.9
–	–	Artikel 2
Artikel 3.7	–	Artikel 3.1, 3.2 och 3.3
–	–	Artikel 3.4–3.8
Artikel 5.1	–	Artikel 4.1
–	–	Artikel 4.2 och 4.3
Artikel 5.2	–	Artikel 4.4
Artikel 5.3	–	Artikel 4.5

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 5.4	—	Artikel 4.6
Artikel 1.2	—	Artikel 5.1.1
Artikel 1.3	—	Artikel 5.1.2
Artikel 1.3a	—	Artikel 5.1.3
Bilaga I, del I, avsnitt 3.2.1.1, led b	—	Artikel 5.1.4
—	—	Artikel 5.1.5
Artikel 1.3b	—	Artikel 5.1.6
—	—	Artikel 5.1.7
Artikel 1.4a	—	Artikel 5.1.8
—	—	Artikel 5.1.9
Artikel 1.4 b	—	Artikel 5.1.10
—	—	Artikel 5.1.11
Artikel 10.2 a	—	Artikel 5.1.12
Artikel 10.2 b	—	Artikel 5.1.13
Bilaga I, del I, avsnitt 3.2.1.1, led b	—	Artikel 5.1. 14
—	—	Artikel 5.1.15
—	—	Artikel 5.1.16
—	—	Artikel 5.1.17
—	—	Artikel 5.1.18
Artikel 1.6	—	Artikel 5.1.19

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 1.7	—	Artikel 5.1.20
Artikel 1.8	—	Artikel 5.1.21
Artikel 1.9	—	Artikel 5.1.22
—	—	Artikel 5.1.23
—	—	Artikel 5.1.24
—	—	Artikel 5.1.25
—	—	Artikel 5.1.26
—	—	Artikel 5.1.27
—	—	Artikel 5.1.28
—	—	Artikel 5.1.29
Artikel 1.4 a	—	Artikel 5.1.30
—	—	Artikel 5.1.31
Bilaga I, del IV, avsnitt 2.1	—	Artikel 5.1.32
Bilaga I, del IV, avsnitt 2.2	—	Artikel 5.1.33
—	—	Artikel 5.1.34
—	—	Artikel 5.1.35
—	—	Artikel 5.1.36
—	—	Artikel 5.1.37
Artikel 1.28c	—	Artikel 5.1. 38
Artikel 1.28b	—	Artikel 5.1. 39
—	—	Artikel 5.1.40

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 1.28	—	Artikel 5.1.41
—	—	Artikel 5.1.42
—	—	Artikel 5.1.43
—	—	Artikel 5.1.44
—	—	Artikel 5.1.45
Artikel 1.16	—	Artikel 5.1.46
Artikel 1.28a	—	Artikel 5.1.47
Artikel 1.18a	—	Artikel 5.1.48
Artikel 1.26	—	Artikel 5.1.49
Artikel 1.24	—	Artikel 5.1.50
Artikel 1.23	—	Artikel 5.1.51
Artikel 1.25	—	Artikel 5.1.52
Artikel 1, led 20	—	Artikel 5.1.53
Artikel 1, led 21	—	Artikel 5.1.54
Artikel 1.22	—	Artikel 5.1.55
Artikel 1.33	—	Artikel 5.1.56
—	—	Artikel 5.1.57
—	—	Artikel 5.1.58
—	—	Artikel 5.1.59
Artikel 1.26a	—	Artikel 5.1.60
Artikel 1.15	—	Artikel 5.1.61

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 1.28d	—	Artikel 5.1. led 62
Artikel 1.28e	—	Artikel 5.1, led 63
Artikel 1.11	—	Artikel 5.1, led 64
Artikel 1.12	—	Artikel 5.1, led 65
Artikel 1.13	—	Artikel 5.1, led 66
Artikel 1.5	—	Artikel 5.1, led 67
Artikel 1.29	—	Artikel 5.1.68
Artikel 1, led 30	—	Artikel 5.1.69
Artikel 1.31	—	Artikel 5.1.70
Artikel 1.32	—	Artikel 5.1.71
Artikel 16c.2	—	Artikel 5.1.72
—	—	Artikel 5.1.73
—	—	Artikel 5.1.74
Artikel 46a.1	—	Artikel 5.1, 75
Artikel 1.17	—	Artikel 5.1.76
Artikel 1.17a	—	Artikel 5.1.77
Artikel 1.18	—	Artikel 5.1.78
—	—	Artikel 5.2
Artikel 6.1	—	Artikel 6
Artikel 8.1	—	Artikel 7.1

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 8.3 första stycket, inledningsfrasen	–	Artikel 7.2
Artikel 8.3 andra och tredje styckena	–	Artikel 7.3 och 7.4
–	Artiklarna 7 och 8	Artikel 7.5
–	Artikel 9	Artikel 7.6
–	–	Artikel 7.7
Artikel 12.1	–	Artikel 8.1
Artikel 12.2	–	Artikel 8.2
Artikel 20 första stycket	–	Artikel. 9
Artikel 10.1 första stycket	–	Artikel 10.1
Artikel 10.1 andra stycket	–	–
Artikel 10.2 b femte meningen	–	Artikel 10.2 a och b
Artikel 10.1 tredje stycket	–	Artikel 10.3 första och andra styckena
Artikel 10.2 b fjärde meningen	–	Artikel 10.3 tredje stycket
Artikel 10.2 b andra och tredje meningen	–	Artikel 10.4

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	–	Artikel 10.5
Artikel 10.3	–	Artikel 11
Artikel 10.4	–	Artikel 12
–	–	Artikel 13
Artikel 10a	–	Artikel 14
Artikel 10c	–	Artikel 15
–	–	Artikel 16
Artikel 6.2	–	Artikel 17.1
Artikel 7	–	Artikel 17.2
–	–	Artikel 18
–	–	Artikel 19
–	–	Artikel 20
–	–	Artikel 21
–	–	Artikel 22
–	–	Artikel 23
–	–	Artikel 24
–	–	Artikel 25
–	–	Artikel 26
–	–	Artikel 27
–	–	Artikel 28
–	–	Artikel 29
–	–	En artikel 30

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	–	Artikel 31
Artikel 19.1	–	Artikel 32.1 a
Artikel 19.2	–	Artikel 32.1 b
Artikel 19.3 första meningen	–	Artikel 32.1 c
–	–	Artikel 32.1 s d och e
–	–	Artikel 32.2
Artikel 19.3 andra meningen	–	Artikel 32.3
–	–	Artikel 32.4
–	–	Artikel 32.5
–	–	Artikel 32.6
–	–	Artikel 32.7
–	–	Artikel 32.8
Artikel 17.1 första stycket	–	Artikel 33
–	–	Artikel 34
–	–	Artikel 35
Artikel 17.1 andra stycket	–	Artiklarna 36.1, 36.2 och 38
–	–	Artikel 36.3
Artikel 28.1	–	Artikel 37.1, 37.2 och 37.6 samt artikel 39.1 och 39.2

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	–	Artikel 37.3
–	–	Artikel 37.4
–	–	Artikel 37.5
Artikel 28.4 och 28.5	–	Artikel 37.7 och 37.9, artikel 39.6, 39.7 och 39.9
–	–	Artikel 37.8
Artikel 28.3	–	Artiklarna 37.9 och 3.9
Artikel 28.2	–	Artiklarna 38.1 och 39.1–39.5
–	–	Artikel 39.8
Artikel 27	–	Artikel 40.1 a, b och c samt artikel 40.2–40.7
–	–	Artikel 40.1 d och e
Artikel 29.1, 29.2 och 29.3	–	Artikel 41.1, 41.2 och 41.3
Artikel 29.4 första meningen	–	Artikel 41.4
Artikel 29.6	–	Artikel 41.5
Artikel 30.1	–	Artikel 42
Artikel 30.2	–	Artikel 43.1 och 43.2
–	–	Artikel 43.3 och 43.4
Artikel 32.1, 32.2 och 32.3	–	Artikel 44.1, 44.2 och 44.3
Artikel 32.4 första stycket inledningsfrasen och leden a–d	–	Artikel 44.4 första stycket inledningsfrasen och leden a–d

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	–	Artikel 44.4 e
Artikel 32.4 andra och tredje stycket s	–	Artikel 44.4 andra och tredje stycket s
Artikel 32.5	–	Artikel 44.5
Artiklarna 33 och 34	–	Artikel 45
Artikel 21	–	Artikel 46.1–46.5
–	–	Artikel 46.6
Artikel. 21a första stycket	–	Artikel 47.1 a–f
–	–	Artikel 47.1 g–j
Artikel 21a andra stycket	–	Artikel. 47(2)
Artikel 22	–	Artikel 48.1 och 48.2
–	–	Artikel 49
Artikel 26.1	–	Artikel 50.1 b, c och d
–	–	Artikel 50.1 e och f
Artikel 26.2 och 26.3	–	Artikel 50.1 a och artikel 50.3
–	Artikel 23.1	Artikel 51.1 och 51.2
–	Artikel 23.2 första stycket, inledningen och leden a och b	Artikel 51.3

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	Artikel 23.2 andra stycket	Artikel 51.4
–	Artikel 23.3 andra stycket	Artikel 51.5
–	Artikel 24	Artikel 51.6
–	Artikel 28.1 andra stycket och artikel 28.2	Artikel 52.1
–	Artikel 28.3	Artikel 52.2
–	Artikel 29 första och andra stycket	Artikel 52.3
–	Artikel 29 tredje stycket	Artikel 52.4
Artikel 70	–	Artikel 53
Artikel 71.1	–	Artikel 54.1 a–d
–	–	Artikel 54.1 e och f
–	–	Artikel 54.2
Artikel 71.2	–	Artikel 54.3
Artikel 71.3	–	Artikel 54.4
Artikel 71.4	–	Artikel 54.5
–	–	Artikel 54.6
Artikel 71.5	–	Artikel 54.7
Artikel 72	–	Artikel 55

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 74	—	Artikel 56 första stycket
—	—	Artikel 56 andra stycket
Artikel 74a	—	Artikel 57
Artikel 6.1a	—	Artikel 58.1
Artikel 23a första stycket	—	Artikel 58.2
—	—	Artikel 58.3
—	—	Artikel 58.4
Artikel 81 tredje stycket	—	Artikel 58.4 andra stycket
—	—	Artikel 58.5
—	—	Artikel 58.6
Artikel 8.2	—	Artikel 58.7
—	—	Artikel 58.8
—	—	Artikel 58.9
Artikel 23a tredje stycket	—	Artikel 58.10
—	—	Artikel 59
—	—	Artikel 60
—	—	Artikel 61
—	Artikel 33	Artikel 62
—	Artikel 35	Artikel 63
Artikel 25	—	Artikel 64

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 11 första stycket inledningsfrasen	—	Artikel 65.1
Artikel 11 andra stycket	—	Artikel 65.2
Artikel 58	—	Artikel 66.1
Artikel 63.2 första stycket första meningen	—	Artikel 66.2
—	—	Artikel 66.3
—	—	Artikel 66.4
Artikel 58	—	Artikel 66.5
—	—	Artikel 66.6
—	—	Artikel 66.7
—	—	Artikel 66.8
Artikel 59.1 första stycket inledningsfrasen	—	Artikel 67.1
Artikel 59.3	—	Artikel 67.2
Artikel 54, inledningen	—	Artikel 68.1
—	—	Artikel 68.2
Artikel 55	—	Artikel 69
Artikel 54a	—	Artikel 70
Artikel 66	—	Artikel 71.1, 71.2 och 71.3

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 67	—	Artikel 71.4
—	—	Artikel 72
Artikel 56	—	Artikel 73
Artikel 56a	—	Artikel 74
Artikel 57	—	Artikel 75.1 a–d och 75.2
—	—	Artikel 75.1 e
Artikel 62	—	Artikel 76
Artikel 63.1 första och andra styckena och artikel 63.2 första stycket andra meningen	—	Artikel 77.1 och 77.2
—	—	Artikel 77.3
Artikel 63.3 andra meningen	—	Artikel 77.4
Artikel 63.3 första meningen	—	Artikel 78, inledningen och leden a och b
—	—	Artikel 78 c, d och e
Artikel 61	—	Artikel 79
Artikel 65	—	Artikel 80 a, c, d, e, f och g
—	—	Artikel 80 b och h

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 60	—	Artikel 81
Artikel 64	—	Artikel 82
—	—	Artikel 83
—	—	Artikel 84.1
Artikel 10.5	—	Artikel 84.2
—	—	Artikel 84.3
—	—	Artikel 84.4
—	—	Artikel 85
—	—	Artikel 86
Artikel 10.6	—	Artikel 87.1 a, b och c samt artikel 87.3
—	—	Artikel 87.1 d och e
—	—	Artikel 87.2
—	Artikel 36.1	Artikel 88.1
—	Artikel 36.2	Artikel 88.2
—	Artikel 36.3	Artikel 88.3
—	Artikel 36.5	Artikel 88.4
Artikel 22a.1 första stycket	—	Artikel 89.1 första stycket inledningsfrasen och leden a och b
—	—	Artikel 89.1 första stycket c och d

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	–	Artikel 89.1 andra stycket
Artikel 22a.1 andra stycket	–	Artikel 89.1 tredje stycket
Artikel 22a.2 och 22a.3	–	Artikel 89.2 och 89.3
Artikel 22b	–	Artikel 90
Artikel 22c.1	–	Artikel 91
Artikel 23.1, 23.2 och 23.3	–	Artikel 92.1, 92.2 och 92.3
Artikel 23.4 första stycket	–	Artikel 92.4
Artikel 23.4 andra stycket	–	Artikel 92.5
–	–	En artikel 92(6)
–	–	Artikel 93
–	–	Artikel 94.1
Artikel 23b.1	–	Artikel 94.2
Artikel 23b.2	–	Artikel 94.3 första och andra meningen s
Artikel 23b.2a	–	Artikel 94.4, inledningen och leden a och b
–	–	Artikel 94.4 c, d och e
Artikel 35	–	Artikel 95
–	–	Artikel 96

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	Artikel 45.1 andra stycket	Artikel 97.1
–	Artikel 46.3	Artikel 97.3
–	Artikel 46.4	Artikel 97.4
–	Artikel 46.5	Artikel 97.5
Artikel 31.1 första stycket	–	Artikel 98.1 första stycket första meningen
Artikel 31.1 andra till femte stycket	–	Artikel 98.1 andra till femte stycket
Artikel 31.2, 31.3 och 31.4	–	Artikel 98.2, 98.3 och 98.4
Artikel 101	–	Artikel 99
Artikel 102 första stycket a–e	–	Artikel 100.1
Artikel 102 andra stycket	–	Artikel 100.2
Artikel 103	–	Artikel 101
Artikel 104.1 och 104.2	–	Artikel 102.1, 102.2 och 102.3
Artikel 104.3 första stycket	–	Artikel 102.4
Artikel 104.3 andra stycket	–	Artikel 102.5
Artikel 104.4	–	Artikel 102.6
–	–	Artikel 102.7

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 104a	—	Artikel 103
Artikel 105	—	Artikel 104
Artikel 106	—	Artikel 105.1, inledningen och leden a–d
Artikel 73	—	Artikel 105.1 e
—	—	Artikel 105.1 f
—	—	Artikel 105.2
Artikel 107l	—	Artikel 106
Artikel 106a	—	Artikel 107
Artikel 107	—	Artikel 108.1–108.5
—	—	Artikel 108.6
—	—	Artikel 109
Artikel 107a.1 första stycket första meningen	—	Artikel 110.1 första stycket första meningen
—	—	Artikel 110.1 första stycket andra meningen
Artikel 107a.1 första stycket andra meningen	—	Artikel 110.1 första stycket tredje meningen
Artikel 107a.1 andra stycket	—	Artikel 110.1 andra stycket
Artikel 107a.2–107a.6	—	Artikel 110.2–110.6

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 107b.1 första stycket	–	Artikel 111.1 första stycket
Artikel 107b.1 andra och tredje stycket s	–	Artikel 111.1 första meningen och artikel 111.2
Artikel 107b.2 och 107b.3	–	Artikel 111.3 och 111.4
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/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 108b	—	Artikel 128
Artikel 13	—	Artikel 129
Artikel 14	—	Artikel 130
—	—	Artikel 131.2 a, b, c, e, f, g och h
Artikel 15	—	Artikel 131.2 d och i
—	—	Artikel 132
Artikel 39	—	Artikel 133
Artikel 68	—	Artikel 134.1 första stycket a, b, c, e, f, g, h, i, j och k, artikel 134.1 andra stycket och artikel 134.2
Artikel 69	—	Artikel 134.1 första stycket l och m
Artikel 100	—	Artikel 135
Artikel 124	—	Artikel 136
Artikel 16.1 och 16.2	—	Artikel 137.1 och 137.2
Artiklarna 16.3, 53, 85 och 119	—	Artikel 137.3
Artikel 16a	—	Artikel 138
Artikel 16b	—	Artikel 139
Artikel 16c	—	Artikel 140

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 16d	—	Artikel 141
Artikel 16e	—	Artikel 142
Artikel 16f	—	Artikel 143
Artikel 16g	—	Artikel 144
Artikel 16h.1	—	Artikel 145.1
Artikel 16h.2	—	Artikel 145.2
Artikel 16h.3 och 16h.4	—	Artikel 145.3 och 145.4
—	—	Artikel 145.5
Artikel 40.1	—	Artikel 146.1
Artikel 40.2 första stycket	—	Artikel 146.2 första stycket
Artikel 42.3	—	Artikel 146.2 andra stycket
Artikel 40.2 andra stycket	—	Artikel 146.3, inledningen och led a
—	—	Artikel 146.3, inledningen och led b
Artikel 40.3	—	Artikel 146.4
Artikel 40.4	—	Artikel 146.5
—	—	Artikel 147.1, inledningen och led a

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 41 första stycket a, b och c	—	Artikel 147.1, inledningen och leden b, c och d
-	—	Artikel 147.2
Artikel 41 andra stycket	—	Artikel 147.3
Artikel 42.1	—	Artikel 148.1 första stycket
Artikel 43	—	Artikel 148.1 andra stycket
—	—	Artikel 148.1 tredje stycket
Artikel 42.2	—	Artikel 148.2
Artikel 44	—	Artikel 149
Artikel 45	—	Artikel 150
Artikel 46	—	Artikel. 151.1, 151.2 och 151.3
Artikel 46 f	—	Artikel 152
Artikel 47a	—	Artikel 153
Artikel 52b.1	—	Artikel 154.1
Artikel 118b	—	Artikel 154.2
Artikel 52b.2	—	Artikel 154.3
Artikel 48.1 och 48.2	—	Artikel 155.1 och 155.2
-	—	Artikel 155.3
Artikel 49.1	—	Artikel 156.1
—	—	Artikel 156.2 och 156.3

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 51	—	Artikel 157.1, 157.2 och 157.3
-	—	Artikel 157.4
Artikel 52	—	Artikel 158.1 och 158.2
-	—	Artikel 158.3
Artikel 127	—	Artikel 159
Artikel 52a.1, 52a.2, 52a.3 och 52a.4	—	Artikel 160.1, 160.2, 160.3 och 160.4
—	—	Artikel 160.5
Artikel 52a.5	—	Artikel 160.6
Artikel 52a.7	—	Artikel 160.7
—	—	Artikel 160.8
Artikel 46b.1, 46b.2 och 46b.3	—	Artikel 161.1, 161.2 och 161.3
Artikel 46b.4 första meningen	—	Artikel 161.4
Artikel 111b	—	Artikel 162
Artikel 47 första till tredje styckena	—	Artikel 163 första och fjärde stycket
Artikel 85b.3	—	En artikel 163, andra stycket
—	—	Artikel 163 tredje stycket h
Artikel 47 femte stycket	—	Artikel 164
Artikel 76.1 och 76.2 samt artikel 76.3 första meningen	—	Artikel 165.1, 165.2 och 165.3
—	—	Artikel 165.4

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel. 76.3 andra meningen	—	Artikel 165.5
Artikel 76.4	—	Artikel 165.6
Artikel 77.1–77.5	—	Artikel 166.1–166.4 och artikel 166.5 första stycket
Artikel 77.6	—	Artikel 166.5 andra stycket
Artikel 77.7	—	Artikel 166.6
Artikel 79	—	Artikel 167
—	—	Artikel 168.1 första stycket
Artikel 78 första stycket	—	Artikel 168.1 andra stycket
—	—	Artikel 168.1 tredje stycket
Artikel 78 andra stycket	—	Artikel 168.2
—	—	Artikel 168.3
—	—	Artikel 168.4
—	—	Artikel 168.5
—	—	Artikel 169.1 a
Artikel 80 första stycket	—	Artikel 169.1 b–k
Artikel 1.18	—	Artikel 169.1 l
—	—	Artikel 169.1 m
—	—	Artikel 169.1 n
Artikel 80 andra till fjärde styckena	—	Artikel 169.2, 169.3 och 169.4

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	–	Artikel 169.5
Artikel 81	–	Artikel 170
Artikel 82	–	Artikel 171
Artikel 83	–	Artikel 172
Artikel 85a	–	Artikel 173
Artikel 85b.1	–	Artikel 174.1
Artikel 85b.2 första stycket	–	Artikel 174.2 första stycket
–	–	Artikel 174.2 andra stycket
Artikel 85b.2 tredje stycket	–	Artikel 174.2 tredje stycket
Artikel 85b.4	–	Artikel 174.4
Artikel 85c.1 och 85c.2	–	Artikel 175.1 och 175.2
Artikel 85c.6	–	Artikel 175.3
Artikel 85c.3	–	Artikel 176.1 och 176.2
Artikel 85c.4	–	Artikel 177.1
Artikel 85c.5	–	Artikel 177.2
Artikel 85d	–	Artikel 177.3
Artikel 86.1	–	Artikel 178.1 första stycket och artikel 178.1 andra stycket a–g

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
–	–	Artikel 178.1 andra stycket h
Artikel 86.2	–	Artikel 178.2
–	–	Artikel 178.1 andra stycket h
Artikel 87	–	Artikel 179.1, 179.2 och 179.3
–	–	Artikel 179.4
Artikel 88.1–88.3	–	Artikel 180.1 och 180.2 samt artikel 180.3 a
–	–	Artikel 180.3 b
Artikel 88.4, 88.5 och 88.6	–	Artikel 180.4, 180.5 och 180.6
–	–	Artikel 180.7
–	–	Artikel 180.8
Artikel 89	–	Artikel 181
Artikel 90	–	Artikel 182.1
–	–	Artikel 182.2
Artikel 91	–	Artikel 183
Artikel 92	–	Artikel 184
Artikel 93	–	Artikel 185
Artikel 94	–	Artikel 186
Artikel 95	–	Artikel 187
Artikel 96.1	–	Artikel 188.1
–	–	Artikel 188.2

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 96.2	—	Artikel 188.3
Artikel 97.1–97.4	—	Artikel 189.1–189.4
—	—	Artikel 189.5
Artikel 97.5	—	Artikel 189.6
Artikel 98	—	Artikel 190
Artikel 111.1	—	Artikel 191.1 och 191.2
Artikel 111.1a	—	Artikel 191.3 a
Artikel 111.1b första stycket	—	Artikel 191.3 b
—	—	Artikel 191.4
—	—	Artikel 191.5 a
—	—	Artikel 191.5 b
—	—	Artikel 191.5 c
Artikel 111.1d	—	Artikel 191.5 s d och h
Artikel 111.1b andra stycket a och b	—	Artikel 191.5 e, f och g
Artikel 111.1c	—	Artikel 191.6
Artikel 111.1g a	—	Artikel 191.7 a
Artikel 111.1g c	—	Artikel 191.7 b
Artikel 111.1g b	—	Artikel 191.7 c
Artikel 111.1g d	—	Artikel 191.7 d

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 111.1 h	—	Artikel 191.8
Artikel 111.3 första stycket	—	Artikel 191.9
Artikel 111.3 andra stycket	—	Artikel 191.10
Artikel 111.3 tredje stycket	—	Artikel 191.11
Artikel 111.4	—	Artikel 191.12
Artikel 111.5 första stycket	—	Artikel 191.13
—	—	Artikel 191.14
Artikel 111.6	—	Artikel 191.15
Artikel 111.7	—	Artikel 191.16
Artikel 111.8	—	Artikel 191.17
—	—	Artikel 192
Artikel 111a första stycket	—	Artikel 193.1, inledningen
—	—	Artikel 193.1 a–e
Artikel 111a andra stycket	—	Artikel 193.2
Artikel 112	—	Artikel 194
Artikel 113	—	Artikel 195

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 114	—	Artikel 196
Artikel 115	—	Artikel 197
Artikel 116 första stycket	—	Artikel 198.1
—	—	Artikel 198.2
Artikel 116 andra och tredje styckena	—	Artikel 198.3 och 198.4
Artikel 118.1	—	Artikel 198.5
Artikel 117.1	—	Artikel 199.1, inledningen och leden a–f
—	—	Artikel 199.1 g
Artikel 117.2 och 117.3	—	Artikel 199.2 och 199.3
Artikel 117a.1–117a.3	—	Artikel 200
Artikel 118.2	—	Artikel 201
Artikel 126	—	Artikel 202
—	—	Artikel 203
—	—	Artikel 204.1
Artikel 118c	—	Artikel 204.2
—	—	Artikel 204.3
Artikel 122	—	Artikel 205
Artikel 123.1, 123.2, 123.2a och 123.2b	—	Artikel 206.1, 206.2, 206.3 och 206.4
—	—	Artikel 206.5

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 123.2c, 123.3 och 123.4	—	Artikel 206.6, 206.7 och 206.8
Artikel 125	—	Artikel 207
Artikel 126a.1–126a.4	—	Artikel 208
Artikel 118a.1 och 118a.2 första stycket	—	Artikel 209.1 och 209.2 a, b och c
—	—	Artikel 209.2 d och e
Artikel 118a.2 andra stycket	—	Artikel 209.3
Artikel 127b	—	Artikel 210
—	—	Artikel 211
Artikel 126b	—	Artikel 212
Artikel 8.2a	—	Artikel 213.1 första stycket a
Artikel 8.2b första stycket	—	Artikel 213.1 första stycket b
Artikel 8.2b andra stycket	—	Artikel 213.1 andra stycket
Artikel 18a.1	—	Artikel 213.2
—	—	Artikel 213.3
Artikel 18a.2	—	Artikel 213.4
Artikel 20 andra stycket	—	Artikel 213.5
Artikel 40.1a första stycket	—	Artikel 213.3 och 213.6

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 40.3a	—	Artikel 213.7
Artikel 48.3	—	Artikel 213.8
Artikel 104.3 tredje stycket	—	Artikel 213 (9)
Artikel 127d.1	—	Artikel 213.10
Artikel 111c	—	Artikel 214
Artikel 127c	—	Artikel 215
Artikel 120	—	Artikel 216
Artikel 121.1	—	Artikel 217.1
Artikel 121.2 första stycket	—	Artikel 217.2
Artikel 121.3 första stycket	—	Artikel 217.3
Artikel 121.4	—	Artikel 217.4
—	—	Artikel 217.5
Artikel 121a	—	Artikel 218
—	—	Artikel 219
—	—	Artikel 220
—	—	Artikel 221
—	—	Artikel 222
Artikel 129	—	Artikel 223
Artikel 130	—	Artikel 224

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 8.3 första stycket a–c	–	Bilaga I punkterna 1, 2 och 3
Artikel 8.3 första stycket ca	–	Bilaga I, punkterna 4 och 5
Artikel 8.3 första stycket d–i	–	Bilaga I, punkterna 6–12
–	–	Bilaga I punkt 13
Artikel 8.3 första stycket ia–m	–	Bilaga I, punkterna 14–20
–	–	Bilaga I, punkt 21
Artikel 9	–	Bilaga I, punkt 22
–	–	Bilaga I, punkt 23
Bilaga I	–	Bilaga II
Artikel 49.2 och 49.3	–	Bilaga III punkterna 1 och 2
Artikel 50.1	–	Bilaga III punkt 3
Artikel 50.2 första stycket	–	Bilaga III punkt 4
Artikel 54	–	Bilaga IV
Artikel 11, första stycket punkterna 1–4.7	–	Bilaga V, punkterna 1–4.7

Direktiv 2001/83/EG	Förordning (EG) nr 1901/2006	Detta direktiv
Artikel 11 första stycket punkt 4.8 och fjärde stycket	–	Bilaga V, punkt 4.8
Artikel 11 första stycket punkt 4.9–12	–	Bilaga V, punkterna 4.9–12
Artikel 59.1 tredje stycket	–	Bilaga VI punkterna 1–7
Artikel 59	–	Bilaga VI
–	–	Bilaga VII