www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler(* 1)

I medfør af § 14, stk. 3, og § 44, stk. 2, i lov om lægemidler, jf.

lovbekendtgørelse nr. 452 af 10. juni 1992, som ændret senest ved

lov nr. 380 af 18. maj 1994, fastsættes:

Kapitel 1

Indledning

§ 1 Denne bekendtgørelse omfatter lægemidler til human og veterinær brug, for hvilke der ansøges om markedsføringstilladelse, jf. lægemiddellovens § 11, stk. 1, og § 13.

Stk. 2. Bekendtgørelsen gælder for naturlægemidler, vitamin- og mineralpræparater og radioaktive lægemidler, dog med de modifikationer som følger af de særlige bekendtgørelser om disse lægemidler. Lægemidler, som er omfattet af bekendtgørelse om homøopatiske lægemidler, er ikke omfattet af denne bekendtgørelse.

Stk. 3. Denne bekendtgørelse berører ikke anvendelsesområdet for kommissionens forordning om behandling af ændringer i betingelserne i markedsføringstilladelser, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder, eller kommissionens forordning om behandling af ændringer i betingelserne i markedsføringstilladelser udstedt i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93.

Kapitel 2

Dokumentationskrav m.m. til ansøgning om markedsføringstilladelse

§ 2 Ved ansøgning om markedsføringstilladelse til et lægemiddel skal ansøgningen, jf. lægemiddellovens § 15, være bilagt dokumentation for lægemidlets kvalitet, sikkerhed og effekt.

Stk. 2. Den i stk. 1 omhandlede dokumentation for human- og veterinærmedicinske lægemidler skal opfylde reglerne i direktiverne i henholdsvis bilag 1 og 2.

Fuldstændig ansøgning

§ 3 Ansøgningen skal indeholde følgende oplysninger og dokumenter:

- 1) Navn og adresse på ansøgeren samt på fremstilleren/fremstillerne.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

- 2) Det ansøgte lægemiddels navn, jf. lægemiddellovens §§ 6 og 18.
- 3) En kvalitativ og kvantitativ angivelse af samtlige indholdsstoffer.
- 4) En kort beskrivelse af fremstillingsmetoden.
- 5) Terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger.
- 6) Dosering, lægemiddelform, anvendelsesmåde samt formodet holdbarhed.

For lægemidler til veterinær brug skal doseringen angives for de forskellige dyrearter, som det er bestemt for.

- 7) Hvis det er nødvendigt, skal der angives årsager til eventuelle forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger ved opbevaring af lægemidlet, ved dets indgivelse i patienten eller dyret og ved bortskaffelse af affaldsprodukter samt en angivelse af eventuelle miljøfarer ved lægemidlet. For veterinære lægemidler skal endvidere om nødvendigt angives eventuel risiko for menneskers, dyrs og planters sundhed.
- 8) En beskrivelse af de kontrolmetoder, som fremstilleren anvender, for eksempel kvalitative og kvantitative analyser af indholdsstofferne og af det færdige produkt, særlige prøver, undersøgelse for indhold af tungmetaller, holdbarhedsundersøgelser, biologiske og toksikologiske prøver, samt prøver til kontrol af mellemprodukter under fremstillingen.
- 9) Resultater af fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske prøver, farmakologiske og toksikologiske undersøgelser samt af kliniske afprøvninger.
- 10) Et udkast til produktresume, jf. § 7 eller 8, samt prøver af eller udkast til mærkning og indlægsseddel.
- 11) Bevis for at fremstilleren i sit hjemland er godkendt af myndighederne til fremstilling af den pågældende type lægemidler.
- 12) Genparter af en eventuel tilladelse til markedsføring af lægemidlet i et andet EU-land eller i et land udenfor Den Europæiske Union sammen med en liste over de EU-lande, hvor en ansøgning om markedsføringstilladelse er til behandling. Genparter af produktresumeet og indlægssedlen, som foreslået fra ansøgerens side eller godkendt af det andet EU-lands myndigheder. Oplysninger om eventuelle afgørelser om nægtelse af tilladelse, uanset om det drejer sig om Den Europæiske Union eller lande udenfor Unionen, og begrundelserne for disse.
- 13) For lægemidler til dyr til konsum angivelse af den tilbageholdelsestid, der ved normal forskriftsmæssig brug skal iagttages fra den sidste behandling af dyret med det pågældende præparat, indtil dyret må anvendes til fremstilling af levnedsmidler, med henblik på at sikre at disse ikke indeholder restkoncentrationer, der overstiger de fastsatte maksimalgrænser. Om nødvendigt skal ansøgeren foreslå og begrunde en værdi for restkoncentrationer, der kan accepteres i levnedsmidler som værende uden risiko for forbrugerne, og angive rutineanalysemetoder, som kan anvendes til påvisning af restkoncentrationer.
- 14) For lægemidler til dyr til konsum, som indeholder nye lægemiddelstoffer, som ikke er nævnt i bilag I, II eller III til forordning 2377/90 en kopi af de dokumenter, der er forelagt Kommissionen i overensstemmelse med bilag V til denne forordning.

§ 4. De oplysninger, som gives efter § 3, nr. 12, skal ajourføres regelmæssigt overfor Sundhedsstyrelsen.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

§ 5 De dokumenter og oplysninger, som jf. § 3, nr. 8 og 9, skal ledsage ansøgningen, skal være udformet af virksomhedens sagkyndige med de fornødne tekniske og professionelle kvalifikationer indenfor de pågældende områder samt være underskrevet af disse sagkyndige. En kort levnedsbeskrivelse for virksomhedens sagkyndige vedlægges hver rapport.

Stk. 2. Såfremt ansøgningen indgives efter § 9 og der herved refereres til bibliografisk dokumentation, skal de pågældende sagkyndige i virksomheden begrunde anvendelsen af den i § 9 nævnte bibliografiske dokumentation på de betingelser, som fremgår af direktiverne optaget i henholdsvis bilag 1 og 2.

Ekspertrapporter

§ 6 Der skal forelægge kritiske ekspertrapporter om den i § 3, nr. 8 og 9, omhandlede dokumentation. Dette gælder også for ansøgninger indgivet efter § 9.

Produktresumeer

§ 7 Produktresumeet for lægemidler til human brug skal indeholde følgende oplysninger:

- 1) Lægemidlets navn.
- 2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning for så vidt angår de aktive indholdsstoffer. Ved angivelsen af sammensætningen anvendes International Nonproprietary Name (INN-navn), Ph.Eur. navn, DLS-navn, trivialnavn eller kemisk betegnelse.
- 3) Lægemiddelformen.
- 4) Kliniske oplysninger:
- a) terapeutiske indikationer,
- b) dosering og administrationsmåde,
- c) kontraindikationer,
- d) særlige advarsler og forsigtighedsregler vedr. brugen,
- e) interaktion med andre lægemidler samt andre former for interaktion,
- f) anvendelse under graviditet og amning,
- g) trafikfarlighed,
- h) bivirkninger og
- i) overdosering, evt. oplysning om symptomer, nødhjælpsbehandling og modgift.
- 5) Farmakologiske oplysninger:
- a) Farmakodynamiske oplysninger.
- b) Farmakokinetiske oplysninger.
- c) Prækliniske oplysninger.
- 6) Farmaceutiske oplysninger:
- a) liste over hjælpestoffer,
- b) uforligeligheder,
- c) opbevaringstid,
- d) særlige opbevaringsforhold,
- e) beholderens sammensætning og art,

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- f) instruktioner vedr. håndtering,

- 7) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen, og evt. dansk repræsentant, og
- 8) markedsføringstilladelsens nummer.

§ 8. Produktresumeet for lægemidler til veterinær brug skal indeholde følgende oplysninger:

- 1) Lægemidlets navn.
- 2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning for så vidt angår de aktive indholdsstoffer. Ved angivelsen af sammensætningen skal International Nonproprietary Names (INN-navne) anvendes, såfremt der eksisterer sådanne, ellers anvendes enten det almindelige navn eller den kemiske beskrivelse af stoffet.
- 3) Lægemiddelformen.
- 4) Farmakologiske egenskaber og i det omfang sådanne oplysninger er af betydning for den terapeutiske anvendelse, farmakokinetiske faktorer.
- 5) Kliniske oplysninger:
- a) arter, præparatet er beregnet for,
- b) terapeutiske indikationer for de arter, præparatet er beregnet for,
- c) kontraindikationer,
- d) bivirkninger,
- e) særlige forsigtighedsregler vedr. brugen,
- f) anvendelse under drægtighed og diegivning,
- g) interaktion med andre lægemidler samt andre former for interaktion,
- h) dosering og administrationsmåde,
- i) overdosering, evt. oplysning om symptomer, nødhjælpsbehandling og modgift,
- j) særlige advarsler for de enkelte arter, præparatet er beregnet for,
- k) tilbageholdelsestider og
- l) særlige forsigtighedsregler, som den person, der behandler dyr med produktet, skal følge.
- 6) Farmaceutiske oplysninger:
- a) større uforligeligheder,
- b) opbevaringstid, hvis det er nødvendigt efter lægemidlets rekonstitution eller efter at beholderen er åbnet første gang,
- c) særlige forsigtighedsregler ved opbevaring,
- d) beholderens art og indhold,
- e) navn eller firmanavn og bopæl eller hjemsted for indehaveren af markedsføringstilladelsen og en evt. dansk repræsentant og
- f) hvis det er nødvendigt særlige forholdsregler, der skal træffes ved bortskaffelse af ubrugte produkter eller affald.

Forkortet ansøgning

§ 9. Ansøgeren behøver ikke fremlægge den i § 3, nr. 9, anførte toksikologiske, farmakologiske og kliniske dokumentation, hvis ansøgeren påviser, at en af følgende situationer er opfyldt:

- 1) Det ansøgte lægemiddel er i alt væsentligt identisk med et lægemiddel, som allerede har en dansk markedsføringstilladelse, og indehaveren af markedsføringstilladelsen til det sidstnævnte lægemiddel har accepteret, at ansøgeren må henvise til det dokumentationsmateriale vedr. farmakologi, toksikologi og kliniske afprøvninger, som lå til grund for det første lægemiddels godkendelse.
- 2) Det kan vises ved detaljerede henvisninger til publiceret videnskabelig litteratur, at indholdsstofferne i det ansøgte lægemiddel har en veletableret medicinsk anvendelse med en anerkendt virkning og et acceptabelt sikkerhedsniveau.
- 3) Det ansøgte lægemiddel er i alt væsentligt identisk med et lægemiddel, som har været godkendt indenfor Fællesskabet efter gældende Fællesskabslovgivning i mindst 6 år, og som er markedsført i Danmark. Dette gælder dog ikke for lægemidler til human brug, hvis lægemidlet ansøges til en anden terapeutisk anvendelse end det først godkendte lægemiddel eller til en anden indgivelsesvej eller i anden dosering. I så tilfælde skal relevant farmakologisk, toksikologisk og klinisk dokumentation fremlægges. For lægemidler, som er omfattet af afsnit A eller afsnit B i bilaget til direktiv 87/22/EØF, og som har været gennem proceduren i artikel 2 i det pågældende direktiv, gælder, jf. 1. pkt, en periode på 10 år.

Stk. 2. Hvis det ansøgte nye lægemiddel indeholder kendte indholdsstoffer, som ikke hidtil er brugt i denne kombination til terapeutiske formål, skal farmakologisk, toksikologisk og klinisk dokumentation fremlægges for den nye sammensætning, idet der dog ikke behøver at refereres til hver enkelt bestanddel.

Sundhedsstyrelsens sagsbehandling

§ 10. Ved behandlingen af den indgivne ansøgning kontrollerer Sundhedsstyrelsen, at materialet er fyldestgørende og i overensstemmelse med §§ 3 og 9 samt afgør, om betingelserne for udstedelse af en markedsføringstilladelse, jf. lægemiddellovens § 15, er opfyldt.

Stk. 2. Markedsføringstilladelse til lægemidler til veterinær brug, som er beregnet til behandling af dyr, hvis kød eller øvrige produkter er bestemt til menneskeføde, udstedes ikke, medmindre

- 1) de stoffer, der kan være farmakologisk virksomme, og som er indeholdt i det pågældende lægemiddel, var tilladt til brug i andre veterinærmedicinske præparater pr. den 1. januar 1992 eller
- 2) det eller de pågældende stoffer, der kan være farmakologisk virksomme, er opført i bilag I, II eller III i Rådets forordning nr. 2377/90 om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer af veterinærmedicinske præparater i animalske levnedsmidler.

Stk. 3. Ansøgning om markedsføringstilladelse til immunologiske veterinære lægemidler kan afslås, såfremt den sygdom, som lægemidlet er beregnet til at fremkalde immunitet mod, stort set ikke forekommer her i landet, eller såfremt lægemidlets anvendelse griber forstyrrende ind i

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

gennemførelse af et nationalt program til diagnosticering, bekæmpelse eller udryddelse af sygdomme hos dyr eller gør det vanskeligt at udelukke, at levende dyr, levnedsmidler eller produkter fra behandlede dyr er kontaminerede.

Stk. 4. Sundhedsstyrelsen skal underrette kommissionen, såfremt ansøgning om markedsføringstilladelse afslås i henhold til stk. 3.

§ 11 Sundhedsstyrelsen kan kræve, at ansøgeren supplerer materialet med yderligere oplysninger. I så tilfælde suspenderes den i § 13 nævnte frist, indtil de krævede oplysninger er modtaget. Den nævnte frist suspenderes ligeledes i de perioder, hvor ansøgeren gives lejlighed til skriftlig forklaring.

§ 12 Sundhedsstyrelsen kan lade lægemidlet, dets råvarer og, hvis det er nødvendigt, dets mellemprodukter eller andre indholdsstoffer kontrollere for at sikre, at de benyttede og beskrevne kontrolmetoder er tilfredsstillende.

§ 13 En ansøgning om markedsføringstilladelse bør behandles inden 210 dage fra indgivelsen af en fyldestgørende ansøgning.

§ 14 Sundhedsstyrelsen kan indstille behandlingen af en ansøgning, som er indgivet efter 1. januar 1995, hvis der for det samme lægemiddel tillige er ansøgt om markedsføringstilladelse i et andet EU-land.

Stk. 2. I sådanne tilfælde underretter Sundhedsstyrelsen det andet EU-land samt ansøgeren om sin beslutning.

Stk. 3. Medmindre Sundhedsstyrelsen har indvendinger vedr. lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller effekt for så vidt angår menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, anerkender Sundhedsstyrelsen inden 90 dage efter modtagelse af det andet lands evalueringsrapport dette lands afgørelse.

§ 15 Hvis et andet EU-land allerede har udstedt markedsføringstilladelse til et ansøgt lægemiddel, rekvirerer Sundhedsstyrelsen den pågældende evalueringsrapport for lægemidlet.

Stk. 2. Medmindre Sundhedsstyrelsen har indvendinger vedr. lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller effekt for så vidt angår menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, anerkender Sundhedsstyrelsen inden 90 dage fra modtagelse af det andet lands evalueringsrapport dette lands afgørelse.

§ 16 Ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen sender Sundhedsstyrelsen det godkendte produktresume til indehaveren af markedsføringstilladelsen. Sundhedsstyrelsen sender ligeledes en kopi af markedsføringstilladelsen samt det godkendte produktresume til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, jf. § 25.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Evalueringsrapporter

§ 17 Ved udstedelsen af en markedsføringstilladelse udarbejder Sundhedsstyrelsen endvidere en evalueringsrapport og bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af det pågældende lægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, når der foreligger nye oplysninger af betydning for vurderingen af det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller effekt.

Offentliggørelse

§ 18 Sundhedsstyrelsen offentliggør udstedelse og tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser i Statstidende.

Ændring af markedsføringstilladelse

§ 19 Ønsker indehaveren af markedsføringstilladelsen at ændre i en udstedt markedsføringstilladelse, skal ansøgning herom forelægges Sundhedsstyrelsen jf. § 1, stk. 3.

Kapitel 3

Særlige regler for ansøgning om markedsføringstilladelse til

parallelimport af lægemidler

§ 20 Følgende betingelser skal være opfyldt for at Sundhedsstyrelsen kan udstede markedsføringstilladelse til et parallelimporteret lægemiddel:

- 1) Det direkte forhandlede lægemiddel, som det parallelimporterede lægemiddel søges importeret i forhold til, skal have en markedsføringstilladelse i Danmark,
- 2) det parallelimporterede lægemiddel skal importeres fra et land, der har ratificeret eller tiltrådt Aftalen om Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde,
- 3) det parallelimporterede lægemiddel skal være dækket af en gældende markedsføringstilladelse fra et land, der har ratificeret eller tiltrådt Aftalen om Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (efterfølgende betegnet eksportlandet),
- 4) indehaveren af markedsføringstilladelsen til det parallelimporterede lægemiddel i eksportlandet skal være den samme som eller tilhøre samme koncern som indehaveren af markedsføringstilladelsen til det direkte forhandlede lægemiddel i Danmark og
- 5) der må ikke være forskelle af terapeutisk betydning mellem det parallelimporterede og det direkte forhandlede lægemiddel.

Stk. 2. Sundhedsstyrelsen kan fravige betingelsen i stk. 1, nr. 4, såfremt der i stedet ligger en licensaftale eller lignende til grund for fremstillingen af de involverede lægemidler.

Stk. 3. Ansøgning om markedsføringstilladelse til et parallelimporteret lægemiddel skal indgives på et af Sundhedsstyrelsen udarbejdet ansøgningsskema.

Stk. 4. Der skal ansøges om markedsføringstilladelse til parallelimport fra hvert enkelt eksportland.

§ 21. Sundhedsstyrelsen kan af hensyn til patientsikkerheden forlange særlig dokumentation for biologiske lægemidler, som ønskes parallelimporteret.
§ 22 Markedsføringstilladelse til parallelimporterede lægemidler udstedes under den forudsætning, at lægemidlet har samme kvalitet og opfylder samme betingelser for udstedelse af markedsføringstilladelse som det direkte forhandlede lægemiddel.

Stk. 2. Konstateres det efterfølgende, at forudsætningerne for udstedelse af en markedsføringstilladelse ikke har været opfyldt, kan Sundhedsstyrelsen tilbagekalde markedsføringstilladelsen.

§ 23 Et parallelimporteret lægemiddel er til enhver tid underlagt de betingelser, der gælder for det direkte forhandlede lægemiddel.

§ 24 Parallelimportøren skal holde Sundhedsstyrelsen underrettet om eventuelle senere ændringer i det parallelimporterede lægemiddel og i de forhold, som lå til grund for udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

Kapitel 4

Gensidig anerkendelse af markedsføringstilladelser

§ 25 I de følgende bestemmelser refereres til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (herefter kaldet Agenturet), Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (herefter kaldet CPMP) og Udvalget for Veterinærmedicinske Præparater (herefter kaldet CVMP). For så vidt angår denne institutions og udvalgenes sammensætning og kompetence henvises til EF-direktiverne optaget i henholdsvis bilag 3 og 4.

Anerkendelse af udenlandske markedsføringstilladelser

§ 26 Hvis en ansøger ønsker at opnå Sundhedsstyrelsens anerkendelse af en markedsføringstilladelse, som allerede er udstedt i et andet EU-land, skal ansøgeren ved ansøgningen attestere, at den indleverede dokumentation, jf. §§ 3, 7, 8 og 9, er identisk med den dokumentation, som det første EU-land har accepteret.

Stk. 2. Er der sket ændringer i dokumentationen, skal ansøgeren angive dette og samtidig attestere, at det foreslåede produktresume er identisk med det produktresume, som det første EU-

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

land har godkendt, samt at alle dokumenter, som er indgivet i forbindelse med proceduren for godkendelse af produktresumeet, er identiske.

§ 27 Ansøgeren skal samtidig underrette CPMP/CVMP om ansøgningen, hvilke EU-lande der er fremsendt ansøgninger til, og om datoerne for ansøgningens indgivelse samt sende udvalget en kopi af den tilladelse, som det første EU-land har udstedt. Endvidere skal ansøgeren fremsende kopier af eventuelle markedsføringstilladelser fra øvrige EU-lande og angive, om en ansøgning er til behandling i noget EU-land.

§ 28 Medmindre Sundhedsstyrelsen har indvendinger vedr. det pågældende lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller effekt for så vidt angår menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, anerkender Sundhedsstyrelsen inden 90 dage fra modtagelsen af det første lands evalueringsrapport dette lands afgørelse og udsteder en markedsføringstilladelse.

Stk. 2. Sundhedsstyrelsen underretter samtidig med sin afgørelse det første EU-land, øvrige berørte EU-lande samt CPMP/CVMP og ansøgeren.

Stk. 3. Såfremt Sundhedsstyrelsen, jf. stk. 1, har indvendinger mod det pågældende lægemiddel, skal ansøgeren underrettes herom. Sundhedsstyrelsen skal give en detaljeret begrundelse og angive hvilke foranstaltninger, der måtte kræves, for at udbedre eventuelle mangler ved ansøgningen.

§ 29 I tilfælde af indvendinger mod ansøgningen, jf. § 14, stk. 3, § 15, stk. 2, og § 28, stk. 1, skal ansøgeren have mulighed for at fremsætte sine synspunkter i forbindelse med EU-landenes behandling af sagen.

Stk. 2. Såfremt sagen i tilfælde af uenighed mellem EU-landene skal forelægges CPMP/CVMP, skal ansøgeren udleveres en kopi af den redegørelse, som fremsendes til CPMP/CVMP.

§ 30 Når ansøgeren har fået meddelelse om, at sagen er forelagt CPMP/CVMP, sender ansøgeren kopi af det materiale, som er nævnt i § 3, 7, 8 og 9, til CPMP/CVMP.

Anerkendelse af danske markedsføringstilladelser

§ 31 Ønsker en indehaver af en markedsføringstilladelse at få anerkendt den danske markedsføringstilladelse i et andet EU-land, skal indehaveren meddele Sundhedsstyrelsen, at der vil blive indgivet en sådan ansøgning og angive eventuelle ændringer eller tilføjelser til det dokumentationsmateriale, som er indleveret til Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen kan rekvirere alle oplysninger og dokumenter, som gør det muligt at efterprøve, om de indgivne dokumenter og oplysninger er identiske.

Stk. 2. Indehaveren skal samtidig anmode Sundhedsstyrelsen om at udarbejde en evalueringsrapport for det pågældende lægemiddel eller ajourføre en eksisterende evalueringsrapport. Udarbejdelsen skal finde sted inden 90 dage efter modtagelsen af anmodningen.

Stk. 3. Sundhedsstyrelsen sender evalueringsrapporten til de EU-lande, som er omfattet af ansøgningen, samtidig med at indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsender sin ansøgning til de pågældende lande.

Indbringelse af sager for CPMP/CVMP

§ 32 Inden Sundhedsstyrelsen træffer afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en anden ændring i betingelserne for udstedelse af en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet, kan ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet indbringe spørgsmålet for CPMP/CVMP.

Stk. 2. Det skal klart angives, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling.

Stk. 3. Sundhedsstyrelsen og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sende udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

§ 33 Hvis flere EU-lande har truffet indbyrdes afvigende afgørelser om tilladelse, suspension eller tilbagetrækning fra markedet af et lægemiddel, kan ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen indbringe sagen for CPMP/CVMP med henblik på at opnå en overensstemmende afgørelse mellem EU-landene.

Stk. 2. Det skal klart angives, hvilket spørgsmål der forelægges CPMP/CVMP til behandling.

Stk. 3. Sundhedsstyrelsen og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sende udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

§ 34 Inden 15 dage efter modtagelsen af en udtalelse fra CPMP/CVMP kan en ansøger eller en indehaver af en markedsføringstilladelse skriftligt meddele Agenturet, at man agter at påklage afgørelsen. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i så fald inden 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen sende Agenturet en detaljeret begrundelse for klagen.

§ 35 Behandlingen af ansøgninger efter proceduren om gensidig anerkendelse af markedsføringstilladelser eller CPMP/CVMP-proceduren skal i øvrigt foregå i overensstemmelse med de i bilag 3 og 4 optagne direktiver.

Kapitel 5

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Ikrafttrædelses- og overgangsbestemmelser

§ 36 Denne bekendtgørelse træder i kraft den 28. marts 1995 og finder anvendelse for ansøgninger indgivet efter denne dato.

Stk. 2. § 15 træder dog først i kraft den 1. januar 1998.

Stk. 3. Bekendtgørelse nr. 727 af 9. september 1993 om dokumentation for kvalitet, sikkerhed og effekt af farmaceutiske specialiteter ophæves.

Sundhedsministeriet, den 13. marts 1995

Yvonne Herløv Andersen

/ J. Bartels Petersen

Bilag 1

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Bilag 1 indeholder direktiv 75/318 EØF, artikel 2 i direktiv 89/341 EØF samt direktiv 91/507 EØF om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler

RÅDETS DIREKTIV

af 20. maj 1975

om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af medicinske specialiteter

- (75/318/EØF)

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE

FÆLLESSKABER HAR -

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det europæiske økonomiske Fællesskab, særlig artikel 100,

under henvisning til forslag fra kommissionen, og

ud fra følgende betragtninger:

Det er væsentligt dels at fortsætte den tilnærmelse, der påbegyndtes ved direktiv nr. 65/65/EØF af 31. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om de medicinske specialiteter(* 1), dels at sikre, at de i dette direktiv opstillede principper anvendes;

(* 1) EFT nr. 22 af 9.2.1965, s. 369/65.

blandt de endnu bestående forskelle er de, der vedrører kontrollen med de medicinske specialiteter, af største betydning; i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i ovennævnte direktiv skal der forelægges oplysninger og dokumentation vedrørende resultaterne af forsøg, som er udført med den medicinske specialitet, for hvilken der ansøges om markedsføringstilladelse;

normer og forskrifter for gennemførelse af forsøg med medicinske specialiteter, som er et effektivt middel til kontrol af disse og således også til beskyttelse af den offentlige sundhed, kan lette omsætningen af medicinske specialiteter, såfremt der deri opstilles fælles regler for forsøgenes gennemførelse, oplysningernes og dokumentationens form samt ansøgningernes behandling;

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

alle medlemsstaternes vedtagelse af de samme normer og forskrifter vil gøre det muligt for de kompetente myndigheder at udtale sig på grundlag af ensartede forsøg og ud fra fælles kriterier og vil således bidrage til at forebygge forskelle i bedømmelsen;
de fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske forsøg i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv nr. 65/65/EØF er nøje knyttet til nr. 3, 4, 6 og 7 i samme stykke, og det er således nødvendigt nærmere at angive, hvilke oplysninger der skal gives i medfør af disse numre;

kvaliteten af forsøgene er afgørende; derfor skal de forsøg, der foretages i overensstemmelse med disse bestemmelser, tages i betragtning, uanset hvilken nationalitet de sagkyndige, som foretager disse forsøg, har, eller hvilket land de foretages i;

de i artikel 5 i direktiv nr. 65/65/EØF nævnte begreber »skadelighed« og »terapeutisk virkning« kan kun vurderes i forhold til hinanden og har kun en relativ betydning, der må bedømmes under hensyntagen til, hvor langt videnskaben er nået, og hvad den medicinske specialitet skal anvendes til;

af dokumentationen og oplysningerne, som skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal det fremgå, hvorvidt der er en hensigtsmæssig balance mellem den terapeutiske virkning og de potentielle risici; i modsat fald skal ansøgningen afvises;

bedømmelsen af skadelighed og terapeutisk virkning kan ændre sig som følge af nye opdagelser, og normerne og forskrifterne skal til enhver tid tilpasses fremskridtene inden for videnskaben -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige foranstaltninger for, at de oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 3, 4, 6, 7 og 8 i direktiv nr. 65/65/EØF om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse for en medicinsk specialitet, forelægges af de pågældende i overensstemmelse med bilaget til dette direktiv.

Såfremt der forelægges bibliografisk dokumentation i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, litra a) eller b), i ovennævnte direktiv, anvendes bestemmelserne i dette direktiv analogt.

Artikel 2

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige foranstaltninger for, at de kompetente myndigheder behandler de oplysninger og den dokumentation, der forelægges til støtte for markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med kriterierne i bilaget til dette direktiv, med forbehold af bestemmelserne i andre direktiver om medicinske specialiteter.

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Artikel 3

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme dette direktiv inden 18 måneder efter dets meddelelse og underretter omgående Kommissionen herom. Medlemsstaterne sørger for at meddele Kommissionen teksten til de vigtigste nationale retsforskrifter, de vedtager på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 1975.

På Rådets vegne

R. RYAN

Formand

Bilag

1. DEL

FYSISK-KEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE FORSØG MED MEDICINSKE SPECIALITETER

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF BESTANDDELENE

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 3, i direktiv nr. 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, forelægges i overensstemmelse med følgende forskrifter.

1. Ved »kvalitativ sammensætning« af alle specialitetens bestanddele forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

- det eller de virksomme stoffer;

- hjælpestoffer, uanset disses art eller den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.;

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- de bestanddele, der indgår i den ydre dispenseringsform, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde, såsom kapsler, herunder gelatine- og oblatkapsler, hylstre til suppositerier osv.

Disse angivelser suppleres med alle nødvendige oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkeanordning.

2. Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af specialitetens bestanddele forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 4, stk. 2, nr. 3, i direktiv nr. 65/65/EØF:

- for de produkter, der er optaget i den europæiske farmakope eller i en medlemsstats nationale farmakope: den vigtigste benævnelse, der er anvendt i den pågældende monografi med henvisning til nævnte farmakope,

- for andre produkter: det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn, samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; produkter, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af deres oprindelse og fremstilling, om fornødent suppleret med alle relevante oplysninger,

- for farvestoffer: angivelsen af det »E«-nummer, som de vil få i et fremtidigt rådsdirektiv om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes medicinske specialiteter, med henblik på deres farvning.

3. For den »kvantitative sammensætning« af specialitetens virksomme bestanddele, er det nødvendigt, afhængigt af dispenseringsformen, for de virksomme stoffer at angive vægtmængde eller antal internationale enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. vægt- eller rumfangsenhed.

Disse angivelser suppleres:

- for injektionspræparater med vægtmængden af hvert virksomt stof pr. enkeltdosisbeholder under hensyntagen til det kvantum, der kan udnyttes,

- for medicinske specialiteter, der skal indgives dråbevis, med vægtmængden af hvert virksomt stof indeholdt i det antal dråber, der svarer til en gennemsnitsdosis,

- for syruper, emulsioner, granulater og andre dispenseringsformer, som skal indgives efter rumfang, med vægten af hvert virksomt stof pr. volumenenhed.

Virksomme stoffer, som er blandinger eller derivater, betegnes kvantitativt ved deres samlede vægt, og, såfremt det er nødvendigt eller har betydning, ved vægten af den eller de virksomme

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

molekyldele (f.eks. angives for chloramphenicolpalmitat vægten af esteren og vægten af den tilsvarende chloramphenicol).

Biologiske enheder af produkter, der ikke er kemisk veldefinerede, og for hvilke der ikke foreligger tilstrækkelig bibliografisk dokumentation, beskrives således, at der entydigt gives oplysning om stoffets virkning.

B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

Den »korte beskrivelse af fremstillingsmåden«, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 4, i direktiv nr. 65/65/EØF skal vedlæggers ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

- opregning af de forskellige faser i fremstillingen, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af dispenseringsformen har kunnet fremkalde ændringer i bestanddelene,

- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger, der kan sikre, at det færdige produkt er ensartet,

- den faktiske fremstillingsforskrift med kvantitativ angivelse af alle anvendte stoffer, idet mængderne af hjælpestoffer, i det omfang dispenseringsformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis; produkter, der forsvinder under fremstillingsprocessen, skal anføres,

- angivelse af de stadier i fremstillingen, under hvilke der udtages prøver med henblik på kontrol under fremstillingsprocessen, når disse som følge af andre faktorer i dokumentationen forekommer nødvendige for kvalitetskontrollen af specialiteten.

C. KONTROL AF RÅVARERNE

I dette afsnit forstås ved »råvarer« alle specialitetens og om fornødent beholderens bestanddele, således som disse er opregnet i afsnit A, punkt 11.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv nr. 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig resultaterne af de forsøg, som vedrører kvalitetskontrollen af alle de anvendte bestanddele. Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i overensstemmelse med følgende forskrifter.

1. Råvarer der er opført i farmakopeer

Monografierne i den europæiske famakope er obligatoriske for alle produkter, der er opført heri.

For de øvrige produkters vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakope skal iagttages for de produkter, der fremstilles på dens område.

For anvendelse af artikel 4, stk. 2, nr. 7, i direktiv nr. 65/65/EØF er det tilstrækkeligt, at bestanddelene er i overensstemmelse med forskrifterne i den europæiske farmakope eller i en medlemsstats farmakope. I dette tilfælde kan beskrivelsen af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakope.

Når en råvare, der er opført i den europæiske farmakope eller i en medlemsstats farmakope, er tilberedt ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i monografien i denne farmakope, skal der imidlertid gøres opmærksom på disse urenheder med angivelse af det største tilladelige indhold, og en passende undersøgelsesmetode skal foreslås. Henvisning til tredjelandes farmakopeer kan tillades, hvis stoffet hverken er beskrevet i den europæiske farmakope eller i den pågældende nationale farmakope; i så fald fremlægges den anvendte monografi, i givet fald ledsaget af en oversættelse, der er udfærdiget under ansøgerens ansvar.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i et fremtidigt rådsdirektiv om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes medicinske specialiteter med henblik på deres farvning.

Med hensyn til de rutinemæssige undersøgelser af hvert råvareparti er kun den del af farmakopeen, der vedrører kontrol (renhed og kvantitativt indhold), obligatorisk, idet identitetskendetegnene ikke nødvendigvis alle efterprøves, i det omfang de valgte kendetegn muliggør en utvetydig karakterisering. I så fald skal der med den i afsnittet ovenfor omtalte henvisning til farmakopeens monografi følge nærmere oplysninger herom.

Dersom en henvisning i en monografi i den europæiske farmakope eller i den medlemsstats nationale farmakope ikke måtte være tilstrækkelig til at garantere råvarens kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigstmæssige angivelser af den for markedsføringen ansvarlige person.

2. Råvarer, der ikke er omført i en farmakope

De bestanddele, der ikke er indeholdt i nogen farmakope, skal beskrives i en monografi, der skal omhandle hvert af følgende afsnit:

- a) *stoffets betegnelse* svarende til kravene i afsnit A, punkt 2, skal suppleres dels med handelsmæssige, dels med videnskabelige synonymer,
- b) *beskrivelse af stoffet* i overensstemmelse med den, der benyttes ved affattelsen af en artikel i den europæiske farmakope, ledsaget i givet fald af enhver nødvendig dokumentation, navnlig i givet fald med hensyn til molekylstrukturen; den bør i så fald

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

være ledsaget af en kortfattet angivelse af syntesemetoden; med hensyn til produkter, der kun kan defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførlig til at kendetegne et produkt med konstant sammensætning og virkning;

- c) *metoder til identificering* kan opfdeles i fuldstændige forsøgsrækker, som er anvendt ved udviklingen af produktet, og i metoder, der skal anvendes rutinemæssigt;
- d) *renhedsprøver* beskrives i forhold til alle forventelige urenheder, og navnlig i forhold til dem, der kan have en skadelig virkning, og om nødvengigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på specialitetens holdbarhed eller som kunne forvanske de analytiske resultater;
- e) *analysemetode eller -metoder* beskrives udførligt, for at de kan gentages ved den kontrol, der foretages på de kompetente myndigheders anmodning; særligt udstyr, som kan anvendes, beskrives tilstrækkeligt, eventuel vedlagt et diagram og sammensætningen af laboratoriereagenser, om fornødent suppleret med fremtillingsmetoden.

Metodens normale fejlgrænser, dens pålidelighed og grænserne for godkendelse af resultaterne angives nøje og begrundes eventuelt.

Med hensyn til de sammensatte produkter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse, må der sondres mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste bestanddele, og tilfælde omfattende produkter, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades;

- f) *eventuelle særlige forsigtighedsregler ved oplagring* og om fornødent *holdbarhedsfrist* for råvarerne anføres.

D. KONTROL MED MELLEMPRODUKTERNE VED FREMSTILLINGEN

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv nr. 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig sådanne, der angår den kontrol, som kan foretages af mellemprodukterne ved fremstillingen med henblik på at sikre konstante tekniske kendetegn og ensartethed i fremstillingen.

Disse prøver er absolut nødvendige for at gøre det muligt at kontrollere, om specialiteten er i overensstemmelse med sammensætningen, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en metode til analytisk prøve af det færdige produkt, der ikke omfatter kvantitativ bestemmelse af alle de virksomme stoffer (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

Det samme gør sig gældende, når kontrollen af det færdige produkts kvalitet afhænger af de efterprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i det tilfælde, hvor lægemidlet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

E.KONTROL AF DET FÆRDIGE PRODUKT

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv nr. 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig sådanne, som angår den kontrol, der foretages af det færdige produkt. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende forskrifter.

1. Almindelige kendetegn ved de forskellige

dispenseringsformer

Bestemte former for kontrol af de almindelige kendetegn, der kan foretages under fremstillingen, indgår i de obligatoriske prøver af det færdige produkt.

Til vejledning og med forbehold af eventuelle forskrifter i den europæiske farmakope eller i medlemsstaternes nationale farmakopeer anføres nedenfor i punkt 5 de almindelige kendetegn, som skal efterprøves for forskellige dispenseringsformer.
Denne kontrol omfatter om fornødent bestemmelse af gennemsnitsvægte og af maksimale afvigelser, organoleptiske kendetegn, såsom vægtfylde, pH, brydningstal, osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive normer og tolerancer.

2. Identificering og kvantitativ bestemmelse af det eller de virksomme stoffer

Beskrivelsen af metoderne til analyse af det færdige produkt skal med tilstrækkelig nøjagtighed angive de metoder, der er anvendt til identificering og kvantitativ bestemmelse af det eller de virksomme stoffer, enten i en repræsentativ gennemsnitsprøve af produktionschargen eller i en række doseringsenheder, der betragtes hver for sig.

Under alle omstændigheder skal metoderne svare til de fremskridt, der gøres inden for videnskaben, og give nærmere oplysninger og dokumentation både for den analytiske metodes normale fejlgrænser og pålidelighed og for de største tilladte afvigelser.

I visse undtagelsestilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor kvantitativ bestemmelse af virksomme stoffer, der er tilstede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan anvendes på hver produktionscharge, tillades det, at et eller flere virksomme stoffer i det færdige produkt ikke bestemmes kvantitativt på den udtrykkelige betingelse, at disse bestemmelser foretages på mellemprodukterne ved fremstillingen; denne undtagelse kan ikke udvides til karakteriseringen af de nævnte stoffer. Denne forenklede fremgangsmåde suppleres derefter med en metode til kvantitativ bestemmelse, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om den specialitet, der er bragt i handelen, er i overensstemmelse med formlen.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Bestemmelse af biologisk aktivitet er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om produktets kvalitet.

Såfremt angivelserne efter afsnit B viser en betydelig overdosering af virksomme stoffer ved specialitetens fremstilling, skal beskrivelsen af metoderne til kontrol af det færdige produkt i givet fald omfatte en kemisk eller om fornødent en toksikologisk-farmakologisk undersøgelse af den ændring, dette stof er blevet udsat for, eventuelt med en karakterisering eller kvantitativ bestemmelse af nedbrydningsprodukterne.

3. Identificering og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne For så vidt det

er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste karakteriseres.

Den fremlagte metode til identificering af farvestoffer skal i det mindste gøre det muligt at efterprøve, om de er opført på listen, der er knyttet som bilag til et fremtidigt rådsdirektiv om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes medicinske specialiteter med henblik på deres farvning.

Bestemmelse af den øverste grænseværdi er obligatorisk for de hjælpestoffer, der er omfattet af bestemmelserne om giftstoffer, eller som anvendes som konserveringsmiddel, mens der for bestanddele, som kan antages at indvirke på legemsfunktionerne, skal foretages en kvantitativ bestemmelse.

4. Forsøg over manglende skadelighed

Uafhængigt af de toksikologiske-farmakologiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse for specialiteten, skal den analytiske dokumentation indeholde oplysning om, at produktet er uskadeligt for (unormal toksicitet) eller tolereres lokalt af forsøgsdyret, hver gang en sådan kontrol skal foretages rutinemæssigt for at efterprøve produktets kvalitet.

5. Almindelige kendetegn, der skal efterprøves systematisk for de færdige produkter alt efter deres dispenseringsform.

Disse krav er opstillet som vejledende og med forbehold af eventuelle bestemmelser i den europæiske farmakope eller medlemsstaternes nationale farmakopeer; således skal mikrobiologisk kontrol af præparater, der indtages oralt, ske i overensstemmelse med forskrifterne i den europæiske farmakope.

Tabletter og piller: farve, vægt og tilladte interdosisvariationer; om fornødent henfaldstid med angivelse af den anvendte bestemmelsesmetode.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Overtrukne tabletter: farve, henfaldstid med angivelse af den anvendte bestemmelsesmetode; de færdige tabletters vægt; kernens vægt og tilladte vægtafvigelser pr. enhed.

Kapsler og gelatinekapsler: farve, henfaldstid med angivelse af den anvendte bestemmelsesmetode; indholdets udseende og vægt med interdosisvariationer.

Syreresistente præparater (tabletter, kapsler, gelatinekapsler, granulater): foruden de særlige krav til hver enkel dispenseringsform, resistenstid i kunstig mavesaft, med bestemmelsesmetode; henfaldstid i kunstig tarmsaft, med bestemmelsesmetode.

Præparater med særligt beskyttelsesovertræk (tabletter, kapsler, gelatinekapsler, granulater): foruden de særlige krav til hver enkel dispenseringsform, efterprøvning af overtrækkets effektivitet med henblik på at opnå det tilstræbte mål.

Præparater med gradvis frigørelse af de aktive stoffer: foruden de særlige krav til hver enkel dispenseringsform, krav vedrørende den gradvise frigørelse med angivelse af den anvendte bestemmelsesmåde.

Pulver i kapsler, pakninger og poser: indholdets art og vægt samt interdosisvariationer.

Injektionspræparater: farve, nettorumfang og tilladte afvigelser fra det givne rumfang; pH, opløsningers klarhed, tilladt partikelstørrelse for suspensioner; sterilitetskontrol med beskrivelse af metoder; med undtagelse af særtilfælde, efterprøvning af pyrogenfrihed med beskrivelse af metoden for præparater med en enkeltdosis på 10 ml eller derover.
Tørstofampuller: mængde pr. ampul og interdosisvariationer; krav til sterilitet og efterprøvning heraf.

Drikkeampuller: farve, udseende, nettorumfang og interdosisvariationer.

Salver, creme, m.m.: farve og konsistens; vægt og tilladte afvigelser; beholderens art; i visse tilfælde mikrobiologisk kontrol.

Suspensioner: farve; i tilfælde af bundfald mulighed for genoprettelse af suspension.

Emulsioner: farve; art; stabilitet.

Suppositorier og vagitorier: farve, vægt og interdosisvariationer; smeltetemperatur eller henfaldstid, med beskrivelse af bestemmelsesmetode.

Aerosoler: beskrivelse af beholder og ventil med angivelse af ydelsen; tilladt partikelstørrelse, hvis produktet er bestemt til indånding.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Øjendråber, øjensalver, øjenbadevande: farve, udseende; sterilitetskontrol med beskrivelse af den anvendte metode; eventuelt klarhed eller tilladt partikelstørrelse i suspensionerne, bestemmelse af pH.

Syruper, vandige opløsninger m.m.: farve, udseende.

F. HOLDBARHEDSFORSØG

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 6 og 7, i direktiv nr. 65/65/EØF skal ledsage ansøgning om tilladelse, gives i overensstemmelse med følgende forskrifter.

De undersøgelser, der har sat ansøgeren i stand til at bestemme den foreslåede holdbarhedsperiode, skal beskrives.

Såfremt der er mulighed for, at et færdigt produkt kan danne giftige nedbrydningsprodukter, skal ansøgeren oplyse dette samt angive metoderne til karakterisering eller kvantitativ bestemmelse.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrunder den foreslåede holdbarhedsperiode under normale eller eventuelt særlige opbevaringsforhold.

En undersøgelse af produktets og beholderens indvirkning på hinanden skal forelægges i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater eller aerosoler til indvortes brug.

2. DEL

TOKSIKOLOGISKE OG FARMAKOLOGISKE FORSØG

De oplysninger og den dokumentation, som i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv nr. 65/65/EØF skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, gives i overesstememlse med forskrifterne i kapitel I og II nedenfor.

KAPITEL I

FORSØGENES GENNEMFØRELSE

A. INDLEDNING

De toksikologiske og farmakologiske forsøg skal fastlægge:

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

1. toksicitetsgrænserne for produkter og dets eventuelle farlige eller uønskede virkninger ved forskriftsmæssig brug for mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til sygdommens alvor;

2. de farmakologiske egenskaber i kvalitativt og kvantitativt forhold til den anvendelse, der er anbefalet for mennesker. Alle disse resultater skal være pålidelige og almengyldige. Matematiske og statistiske fremgangsmåder anvendes ved udarbejdelsen af forsøgsmetoderne og ved vurderingen af resultaterne i det omfang, det er berettiget.

Desuden er det nødvendigt at oplyse klinikerne om produktets terapeutiske anvendelsesmuligheder.

B. TOKSICITET

1. Toksicitet ved enkeltindgift (»akut« toksicitet)

Ved prøve for akut toksicitet forstås den kvalitative og kvantitative undersøgelse af de toksiske fænomener, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det eller de virksomme stoffer, der er indeholdt i specialiteten i det forhold, hvori disse stoffer forekommer i selve specialiteten.

Selve dispenseringsformen underkastes, når det er gennemførligt, en prøve for akut toksicitet.

Denne undersøgelse skal beskrive iagttagne symptomer, herunder lokale reaktioner, og skal så vidt muligt give oplysning om LD50-værdien med pålidedlighedsgrænse (95 pct.). Observationstiden for dyrene angives nærmere af den sagkyndige og må ikke være under en uge.

Prøven for akut toksicitet skal foretages på mindst to pattedyrarter af kendt stamme og normalt ved mindst to indgiftsmåder: den ene måde skal være den samme eller ligne, den, der anbefales til brug for mennesker, den anden en måde, der kan sikre produkters resorption. Denne undersøgelse skal foretages på et lige stort antal han- og hundyr.

I tilfælde af kombinationer af virksomme stoffer foretages undersøgelsen for at efterprøve, om der optræder en potenserende virkning eller nye toksiske virkninger.

2. Toksicitet fremkaldt ved gentagen indgift (»subakut« eller »kronisk« toksicitet)

Prøverne for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise funktionelle og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af stoffer eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og fastslå betingelserne for deres forekomst i forhold til dosisstørrelse.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed, to til fire uger, den anden af længere varighed afhængigt af betingelserne for klinisk anvendelse.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Sidstnævntre prøve har til formål ved forsøg af fastslå uskadelighedsgrænserne for det undersøgte produkt og varer normalt fra tre til seks måneder.

Med hensyn til de medicinske specialiteter, der skal indgives i engangsdoser til mennesker, foretages der en enkelt prøve, der varer to til fire uger.

Såfremt den ansvarlige forsker imidlertid under hensyntagen til varigheden af den forventede anvendelse på mennesker finder, at det kan være rimeligt at anvende andre forsøgstider, længere eller kortere end de ovenfor anførte, er han forpligtet til at give en fyldestgørende begrundelse.

Forskeren skal desuden begrunde de valgte doser.

Forsøgene med gentagen indgift bør foretages på to pattedyrarter, hvoraf den ene ikke må tilhøre gnaverne, og ved valget af en eller flere indgiftsmåder skal der tages hensyn til den påtænkte terapeutiske anvendelse og til resorptionsmulighederne. Indgiftsmåde og -hyppighed skal klart anføres.

Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at den fremkalder skadelige virkninger, idet mindre doser da gør det muligt at bestemme dyrets tolerance over for produktet.

Forsøgsbetingelserne og kontrolforanstaltningerne skal fastlægges under hensyntagen til problemets størrelse og, når det er muligt, i det mindste for så vidt angår de små gnavere, muliggøre en vurdering af pålidelighedsgrænserne.

Vurderingen af de toksiske virkninger foretages på grundlag af en undersøgelse af adfærd, vækst, blodbillede og funktionsprøver, navnlig sådanne, der angår ekskretionsorganerne, samt på grundlag af obduktionserklæringer ledsaget af de dertil knyttede historologiske undersøgelser. Valget af type og omfang af hver undersøgelsesgruppe er afhængigt af den anvendte dyreart og skal rette sig efter den videnskabelige erkendelses stade.

I tilfælde af nye kombinationer af stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv, vil de langvarige prøver kunne forenkles på passende måde efter dokumentation fra forskerens side undtagen i tilfælde, hvor undersøgelsen af den akutte og subakutte toksicitet har påvist potenserende virkninger eller nye toksiske virkninger. Stoffer, der under en udstrakt terapeutisk anvendelse på mennesker i mindst tre år og efter kontrollerede undersøgelser har vist sig at være uskadelige, ligestilles med stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter disse normer.
Et hjælpestof, der anvendes for første gang på det farmaceutiske område, betragtes som et virksomt stof.

C. TOKSISK VIRKNING PÅ FOSTRET

Denne prøve består i undersøgelse af de toksiske, navnlig de teratogene virkninger, som kan iagttages i fostret, når lægemidler indgives hunnen under svangerskabsperioden.

Selvom disse forsøg indtil nu kun har begrænset prognostisk værdi, for så vidt angår resultaternes overførsel til mennesker, menes de dog at give vigtige oplysninger, når resultaterne viser virkninger, såsom resorption, anomalier osv.

Manglende gennemførelse af disse forsøg, enten fordi den medicinske specialitet almindeligvis ikke indtages af kvinder, der kan få børn, eller af andre grunde, skal begrundes på passende måde.

De pågældende forsøg foretages på mindst to dyrearter: kaniner (af en race, der er følsom over for stoffer, der antages at være toksiske over for fostret) og rotter eller mus (med angivelse af stamme) eller eventuelt en anden dyreart.

Tilrettelæggelsen af forsøget (antal dyr, doser, tidspunkt for indgift og kriterier for vurdering af resultaterne) bestemmes under hensyntage til den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, og til den grad af statistisk signifikans, der tilsigtes med resultaterne.

D. UNDERSØGELSE AF

FORPLANTNINGSFUNKTIONEN

Hvis resultaterne af andre forsøgsrækker afslører faktorer, der giver formodning om skadelige virkninger for efterkommere eller ændringer i den mandlige eller kvindelige frugtbarhed, bør forplantningsfunktionen kontrolleres på passende måde.

E. KRÆFTFREMKALDENDE VIRKNING

Forsøg, der kan afsløre kræftfremkaldende virkninger, er absolut nødvendige:

1. for produkter, der frembyder en nær kemisk analogi med forbindelser, der er erkendt som kræftfremkaldende eller som medvirkende til kræftfremkaldelse;

2. for produkter, som ved langvarige toksikologiske prøver har fremkaldt mistænkelige symptomer.

Sådanne forsøg kan ligeledes kræves foretaget for produkter, som eventuelt skal indtages regelmæssigt i en betragtelig del af patientens levetid.

F. FARMAKODYNAMIK

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Ved farmakodynamik forstås de af lægemidler fremkaldte variationer i de fysiologiske funktioner, hvad enten disse er normale eller eksperimentelt ændrede.

Denne undersøgelse bør udføres efter to særskilte principper.

På den ene side skal undersøgelsen på passende måde beskrive de virkninger, som ligger til grund for den anbefalede praktiske anvendelse, idet resultaterne udtrykkes i kvantitativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt som det er muligt, sammenlignet med et produkt, hvis virkning er kendt. Hvis et produkt kræves at have en højere terapeutisk virkning, skal forskellen påvises ved hjælp af pålidelighedsgrænser.

På den anden side skal forsøgslederen give en almindelig karakteristik af produktet med specielt sigte på muligheden for, at det har sekundære virkninger. Generelt bør de vigtigste funktioner i de fysiologiske systemer undersøges; denne undersøgelse bør være så meget mere tilbundsgående, såfremt de doseringer, der kan fremkalde sekundære virkninger, nærmer sig dem, der giver de terapeutiske virkninger, for hvilke produktet er bestemt.

Forsøgsteknikken skal, når den ikke er sædvanemæssig, beskrives på en sådan måde, at den kan gentages, og forskeren må påvise dens værdi. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt og, for visse typer af forsøg, med angivelse af deres statistiske signifikans.

En eventuel kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen dosering, skal ligeledes undersøges. Undtagelse herfra skal behørigt begrundes.

Stofkombinationerne kan være resultatet enten af farmakologiske forudsætninger eller af kliniske indikationer.

I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse klart påvise de interaktioner, som gør selve stofkombinationen anbefalelsesværdig til klinisk brug.

I andre tilfælde, hvor den videnskabelig motivering for stofkombinationen søges gennem kliniske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og forsøgslederen skal under alle omstændigheder kontrollere omfanget af de sekundære virkninger.

Hvis en kombination indeholder et nyt virksomt stof, må dette stof først have været genstand for en tilbundsgående undersøgelse.

G. FARMAKOKINETIK

Ved farmakokinetik forstås lægemidlets skæbne i organismen. Farmakokinetikken omfatter studiet af resorption, fordeling, biokemisk omsætning og udskillelse.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan udføres ved fysiske, kemiske eller biologiske metoder samt ved iagttagelse af selve produktets farmakodynamiske egenskaber.

Oplysninger om fordeling og udskillelse er nødvendige for kemoterapeutika (antibitika osv.) og for produkter, hvis brug hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (navnlig talrige diagnostiske midler osv.) og i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for anvendelse på mennesker.

For produkter med farmakodynamiske virkninger er en farmakokinetisk undersøgelse ønskelig.

I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte og efter disse normer undersøgte stoffer kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske forsøg og de kliniske prøver berettiger dertil. Stoffer, som har vist sig virksomme og uskadelige ved en udstrakt anvendelse gennem mindst tre år ved sygdomsbehandling af mennesker og ved kontrollerede undersøgelser, ligestilles med allerede kendte stoffer, som er undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv.

H. PRODUKTER TIL LOKAL BRUG

Dersom en medicinsk specialitet er bestemt til lokal brug, bør resorptionen undersøges, idet der ligeledes tages hensyn til eventuel anvendelse af produktet på beskadiget hud. Kun såfremt det påvises, at resorptionen under disse omstændigheder er ubetydelig, kan toksikologiske forsøg ved gentagen almindelig indgift, forsøg med henblik på toksisk virkning på fostret og kontrol af forplantningsfunktionen undlades.

Hvis der imidlertid ved kliniske forsøg påvises resoption, skal de gennemføres toksikologiske forsøg på dyr og i givet fald også forsøg med henblik på toksisk virkning på fostret.

Under alle omstændigheder må forsøg med henblik på lokal tolerance ved gentagen anvendelse gennemføres særlig omhyggeligt og indbefatte histologisk kontrol; undersøgelser af muligheden for sensibilisering bør tages i betragtning og den kræftfremkaldende virkning må undersøges i de i afsnit E omhandlede tilfælde.

KAPITEL II

FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG

DOKUMENTATION

Som ved ethvert videnskabeligt arbejde må materialet vedrørende toksikologiske og farmakologiske forsøg omfatte:

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

- a) en indledning til afgrænsning af emnet, eventuelt ledsaget at hensigtsmæssige bibliografiske oplysninger;
- b) en udførligt beskrevet forsøgsplan med begrundelse for eventuel udeladelse af visse af de ovenfor nævnte forsøg, en beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af forsøgsdyrenes art, race, stamme, oprindelse, antal, miljøbetingelser og anvendt foder samt, særligt fremhævet, oplysninger om, hvorvidt dyrene er specifikt patogenfri (SPF) eller almindelige forsøgsdyr;
- c) alle vigtige opnåede resultater, gunstige som ugunstige, originaldata, beskrevet så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning; til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af kymogrammer, mikrofotografier osv.;
- d) en statistisk vurdering af resultaterne, når forsøgsprogrammet og variabiliteten kræver det;
- e) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, der fører til konklusioner med hensyn til produktets toksikologiske og farmakologiske egenskaber, dets sikkerhedsmargener hos dyr og dets eventuelle bivirkninger, dets anvendelsesområder, de virksomme doseringer og mulige uforligeligheder;
- f) alle nødvendige elementer for bedst muligt at oplyse klinikeren om anvendeligheden af det foreslåede produkt; diskussionen suppleres med forslag til muligheder for behandling af akutte forgiftninger og eventuelle bivirkninger hos mennesket;
- g) et resume og nøjagtige bibliografiske henvisninger.

3. DEL

KLINISKE FORSØG

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv nr. 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med bestemmelserne i kapitel I og II.

KAPITEL I

UDFØRELSE AF FORSØGENE

1. Forud for kliniske og eksperimentalterapeutiske forsøg skal altså gå tilstrækkelig farmakologiske og toksikologiske dyreforsøg, ifølge de derfor i dette direktiv fastsatte forskrifter. Klinikeren skal gøre sig bekendt med konklusionerne af den farmakologiske og toksikologiske undersøgelse, og ansøgeren skal afgive den samlede rapport til klinikeren.

2. Det er nødvendigt, at de kliniske forsøg udføres som »controlled clinical trials« (kontrollerede forsøg). Måden, på hvilken de gennemføres, kan variere i hvert enkelt tilfælde og kan ligeledes afhænge af etiske hensyn. Det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne den

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

terapeutiske virkning af en ny specialitet med virkningen af et lægemiddel, der allerede anvendes, og hvis terapeutiske værdi er almindelig kendt, end med virkningen af et placebopræparat.

3. Såvidt muligt og særlig når det drejer sig om forsøg, hvor virkningen af produktet ikke kan måles objektivt, er det nødvendigt at gøre brug af kontrollerede forsøg, der udføres efter »double blind«-metoden.

4. Hvis statistiske metoder skal tages i anvendelse for at bestemme den terapeutiske virkning, er det vigtigt, at de kriterier, der anvendes under forsøget, er tilstrækkelig nøjagtige til at gøre en statistisk behandling mulig. Anvendelsen af et stort antal patienter under et forsøg må ikke kunne betragtes som en adækvat erstatning for et godt udført kontrolleret forsøg.

KAPITEL II

FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG

DOKUMENTATION

1. De kliniske oplysninger, der skal meddeles i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv nr. 65/65/EØF, skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkeligt begrundet og videnskabeligt pålidelig mening om, hvorvidt specialiteten svarer til kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at alle resultater af de kliniske forsøg, gunstige som ugunstige, meddeles.

2. Forsøgsresultaterne skal forelægges efter følgende opdeling.

A. FARMAKOLOGISK-KLINISKE OPLYSNINGER

(Klinisk farmakologi)

1. Såfremt det er muligt, skal der gives oplysninger om resultaterne af

- a) forsøg, der viser de farmakologiske virkninger;
- b) forsøg, der viser den farmakodynamiske mekanisme, der ligger til grund for den terapeutiske virkning;
- c) forsøg, der viser den biokemiske omsætning og de væsentlige farmakologiske faktorer.

Hvis disse data helt eller delvis mangler, skal dette begrundes.

Såfremt der optræder uforudsete virkninger under forsøgene, skal de oprindelige toksikologiske og farmakologiske dyreforsøg genoptages og udvides tilsvarende.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

2. Hvis den medicinske specialitet er bestemt til anvendelse gennem længere tid, skal der gives oplysning om eventuelle indtrufne ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen anvendelse.

3. Hvis produktet sædvanligvis skal anvendes samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysning om, hvilke forsøg med samtidig anvendelse, der er udført til påvisning af eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning:

4. Alle bivirkninger, der konstateres under disse forsøg, skal meddeles særskilt.

B. KLINISKE OPLYSNINGER

1. Kliniske oplysninger af individuel art - kliniske journaler
De oplysninger, der gives vedrørende kliniske og eksperimentalterapeutiske forsøg, skal være tilstrækkelig detaljerede til at muliggøre en objektiv bedømmelse. Principielt bør disse forsøg udføres på et hospital eller en klinik.

Formålet med forsøgene og bedømmelseskriterierne, positive såvel som negative, skal angives.

Følgende oplysninger skal indsamles for hver patient for sig af hver af de personer, der foretager forsøg, idet disse opgiver navn, adresse, stilling, universitetsgrad og virksomhed på hospitalet og nævner det sted, hvor behandlingen har fundet sted:

1. identifikationen af patienten (f.eks. ved angivelse af nummeret på sygejournalen);

2. de kriterier, ifølge hvilke patienten er blevet inddraget i forsøgene;

3. patientens alder;

4. patientens køn;

5. diagnose og de indikationer, på hvilke lægemidler er anvendt, samt patientens tidligere sygdomsforløb. Alle relevante oplysninger om patientens eventuelle andre sygdomme angives;

6. dosering og den måde, på hvilken lægemidlet er administreret;

7. anvendelseshyppigheden og de forsigtighedsforanstaltninger, der er truffet ved anvendelsen;

8. behandlingens varighed og den følgende observationsperiode;

9. nærmere angivelse af, hvilke lægemidler der er anvendt tidligere eller samtidigt, dvs. under hele undersøgelsesperioden;

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

10. eventuel diæt;

11. alle resultater af kliniske forsøg inklusive ugunstige eller negative resultater med fuldstændig angivelse af de kliniske observationer og resultater af objektive kliniske undersøgelser (radiologiske og elektriske, som f.eks. elektroencefalogram eller elektorcaridogram, laboratorieanalyser, funktionsprøver osv.), der er nødvendige ved bedømmelsen af ansøgningen; de anvendte metoder skal angives tillige med betydningen af diverse iagttagne afvigelser (variationer i metoden, individuelle variationer og behandlingens indflydelse);

12. alle oplysninger om de konstaterede sekundære virkninger, hvad enten disse er skadelige eller ikke, samt om de foranstaltninger, der er truffet som følge heraf; forholdet mellem årsag og virkning skal undersøges med samme omhu, som den der sædvanligvis anvendes ved identificeringen af en terapeutisk virkning;

13. en konklusion i hvert enkelt tilfælde.

Hvis en eller flere af oplysningerne under punkt 1-13 mangler, skal det begrundes. De ovenfor omhandlede oplysninger skal fremsendes til de kompetente myndigheder.

Disse myndigheder kan helt eller delvist give afkald på disse oplysninger, hvis det drejer sig om en meget omfangsrig dokumentation, eller hvis andre tilsvarende grunde berettiger dette, dog kun dersom der ikke er tvivl om det velbegrundede i resumeet og konklusionerne, der er omhandlet nedenfor under efterfølgende punkt 2.

Den ansvarlige for markedsføringen af den medicinske specialitet træffer alle de nødvendige foranstaltninger til sikring af, at de originale dokumenter, der har tjent som grundlag for de givne oplysninger, samt koden, der gør det muligt at forbinde disse dokumenter med de pågældende patienter, opbevares i mindst fem år at regne fra datoen for fremsendelsen af sagen til den kompetente myndighed.

2. Resume og konklusioner

1. De kliniske og eksperimentalterapeutiske iagttagelser, der er omhandlet under stk. 1, punkt 113, skal sammenfattes, idet der gives en oversigt over forsøgene og deres resultater med særlig angivelse af:

- a) antal behandlede patienter fordelt efter køn;
- b) udvælgelse og sammensætning (efter alder) af de grupper, der har været genstand for undersøgelse og sammenlignende forsøg;
- c) det antal patienter, der er udgået af forsøgene før tiden samt årsagerne til denne afbrydelse;

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

- d) hvorvidt kontrolforsøgsgruppen, når der er udført kontrollerede forsøg på ovennævnte betingelser,

- ikke har været genstand for terapi,

- ikke har fået et placebopræparat,

- har fået et lægemiddel med kendt virkning;

- e) hyppigheden af konstaterede bivirkninger;
- f) angivelse af hvilke personer der er særligt modtagelige (ældre, børn, gravide eller menstruerende kvinder), eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning;
- g) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og variable faktorer kræver en sådan.

2. Endelig skal den person, der foretager forsøget, uddrage generelle konklusioner, idet han på grundlag af det eksperimentelle bevismateriale udtaler sig om følgende: uskadelighed ved forskriftsmæssig brug, tolerans, produktets terapeutiske virkning med alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt eventuelt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse og kliniske tegn på overdosering.

C. ALMINDELIGE BETRAGTNINGER

1. Den kliniske specialist skal altid gøre opmærksom på foretagne iagttagelser, for så vidt angår:

- a) eventuel optræden af tilvænning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænning;
- b) de interaktioner, der konstateres i forbindelse med samtidig anvendelse af andre lægemidler;
- c) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra forsøgene.

2. Oplysninger om en ny kombination af lægemidler skal være lig med dem, der er foreskrevet for et nyt lægemiddel, og begrunde denne kombinations uskadelighed og terapeutiske virkning.

KAPITEL III

BEHANDLING AF ANSØGNINGER OM

MARKEDSFØRINGSTILLADELSE FOR EN

MEDICINSK SPECIALITET

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Ved behandling af en ansøgning, der fremsættes i henhold til artikel 4 i direktiv nr. 65/65/EØF, skal medlemsstaternes kompetente myndigheder gå ud fra følgende principper:

1. Bedømmelse af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal bygge på kliniske eller eksperimentalterapeutiske forsøg over terapeutisk virkning, og uskadelighed ved normal forskriftsmæssig brug af det pågældende præparat under hensyntagen til de terapeutiske indikationer for anvendelse på mennesker. Terapeutiske fordele skal have overvægt over for potentielle risici.

2. Kliniske erklæringer om terapeutisk virkning og uskadelighed ved normal forskriftsmæssig brug af en specialitet, som ikke er videnskabeligt underbygget, kan ikke godkendes som gyldige beviser.

3. Påvisningen af den farmakodynamiske virkning hos mennesket er ikke i sig selv tilstrækkelig til at berettige konklusioner vedrørende en eventuel terapeutisk virkning.

4. Værdien af oplysninger om terapeutisk virkning og uskadelighed ved normal forskriftsmæssig brug af en specialitet øges væsentligt, såfremt disse oplysninger stammer fra flere kompetente og af hinanden uafhængige forskere.

5. Når ansøgeren med hensyn til visse terapeutiske indikationer kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskafffe fuldstændige oplysninger om terapeutisk virkning og uskadelighed ved normal forskriftsmæssig brug, fordi:

- a) de for de pågældende lægemidler angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan være pligtig til at fremskaffe fuldstændige oplysninger,
- b) videnskabens udviklingstrin ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger,
- c) det vil stride mod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger,

kan markedsføringstilladelsen gives med følgende forbehold:

- a) den pågældende specialitet kan kun udleveres mod lægerecept, og dens anvendelse kan i visse tilfælde kun tillades under streng lægelig kontrol, eventuelt kun på hospitaler;
- b) indlægssedlen og enhver form for medicinsk litteratur skal henlede lægens opmærksomhed på, at der i visse udtrykkeligt angivne henseender endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om den pågældende specialitet.

Artikel 2 i direktiv 89/341 EØF

Artikel 2

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

I direktiv 75/318/EØF ændres overalt

- »farmaceutisk(e) specialitet(er)» eller »specialitet(er)» til »lægemiddel (lægemidler)».

II

(Retsakter hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

KOMMISSIONEN

KOMMISSIONENS DIREKTIV

af 19. juli 1991

om ændring af bilaget til Rådets direktiv 75/318/EØF om tilnærmelse af

medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske,

toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler

- (91/507/EØF)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE

FÆLLESSKABER HAR -
under henvisning til Traktaten om Oprettelse af Det Europæiske Økonomiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler(* 1), senest ændret ved Rådets direktiv 89/341/EØF(* 2),

under henvisning til Rådets direktiv 89/342/EØF af 3. maj 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om fastsættelse af supplerende bestemmelser for immunologiske lægemidler i form af vacciner, toksiner, sera og allergener(* 3), særlig artikel 5,

under henvisning til Rådets direktiv 89/343/EØF af 3. maj 1989 om udvidelse af anvedelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om fastsættelse af supplerende bestemmelser for radioaktive lægemidler(* 4), særlig artikel 7,

(* 1) EFT nr. L 147 af 9.6.1975, s. 1.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

(* 2) EFT nr. L 142 af 25.5.1989, s. 11.

(* 3) EFT nr. L 142 af 25.5.1989, s. 14.

(* 4) EFT nr. L 142 af 25.5.1989, s. 16.

under henvisning til Rådets direktiv 89/381/EØF af 14. juni 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om tilnærmelse af lovgivningen om specialiteter, og om fastsættelse af særlige bestemmelser for lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma(* 5), særlig artikel 6, og

ud fra følgende betragtninger:

Som følge af vedtagelsen af direktiv 89/342/EØF, 89/343/EØF og 89/381/EØF er det nødvendigt at ændre bilaget til direktiv 75/318/EØF, så der fastsættes særlige betingelser for afprøvning af immunologiske lægemidler, radioktive lægemidler og lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma;

det er desuden nødvendigt at tilpasse de nuværende forskrifter i bilaget til direktiv 75/318/EØF til den tekniske udvikling, især på baggrund af de særlige egenskaber, der karakteriserer lægemidler fremstillet ved de processer, der er nævnt i liste A og i første led i liste B i bilaget til Rådets direktiv 87/22/EØF(* 6);

(* 5) EFT nr. L 181 af 28.6.1989, s. 44.

(* 6) EFT nr. L 15 af 17.1.1987, s. 38.
bestemmelserne i dette direktiv er i overensstemmelse med udtalelse fra Udvalget for Tilpasning til den Tekniske Udvikling af Direktiverne om Fjemelse af Tekniske Hindringer for Handel med Lægemidler, nedsat i henhold til artikel 2b i direktiv 75/318/EØF -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Teksten til bilaget til direktiv 75/318/EØF erstattes med bilaget til nærværende direktiv.

Artikel 2

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 1. januar 1992, bortset fra del 2, stk. A. 3.3., i bilaget; de sætter de nødvendige bestemmelser i kraft for at efterkomme del 2, stk. A. 3.3, i bilaget senest den 1. januar 1995. De underretter straks Kommissionen herom.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

2. Når medlemsstaterne vedtager disse bestemelser, henvises deri til dette direktiv, eller de ledsages ved offentliggørelsen af en sådan henvisning. De nærmere regler for denne henvisning fastsættes af medlemsstaterne.

Artikel 3

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 19. juli 1991.

På Kommissionens vegne

Martin Bangemann

Næstformand

BILAG

Indledning

De oplysninger og den dokumentation, som skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 4 i Rådets direktiv 65/65/EØF(* 1), forelægges i fire eksemplarer, i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag, og under hensyntagen til den vejledning, som Kommissionen har offentliggjort i »EF-bestemmelser om lægemidler«, Bind II: »Vejledning for ansøgere om markedsføringstilladelse for lægemidler til human brug i Det Europæiske Fællesskabs medlemsstater«.

Ved indsamling af dokumentation til en ansøgning om markedsføringstiladelse skal ansøgeren følge Fællesskabets retningslinjer for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet, som Kommissionen har offentliggjort i »EF-bestemmelser for lægemidler«, Bind III og tillæg: »Retningslinjer for humanmedicinske lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet«.

Alle oplysninger af betydning for evalueringen af det pågældende lægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er positive eller negative for lægemidlet. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte toksikologisk-farmakologiske eller kliniske prøvninger eller forsøg med lægemidlet anføres. For at kunne føre kontrol med vurderingen af fordel/risici efter at markedsføringstilladelsen er givet, skal enhver ændring af data i dokumentationen, enhver ny oplysning, som ikke er anført i den oprindelige ansøgning, samt alle lægemiddelovervågningsrapporter videregives til de kompetente myndigheder.

De generelle afsnit i dette bilag indeholder bestemmelser for alle kategorier af lægemidler; derudover er der afsnit, som indeholder yderligere særbestemmelser for radioaktive lægemidler

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

og biologiske lægemidler, såsom vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker. Disse yderligere særbestemmelser for biologiske lægemidler gælder også for lægemidler fremstillet ved de metoder, der er nævnt i liste A og i første led i liste B i bilaget til direktiv 87/22/EØF.

Medlemsstaterne skal sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF(* 2).

(* 1) EFT nr. 22 af 9.2.1965, s. 369/65.

(* 2) EFT nr. L 358 af 18.12.1986, s. 1.

1. DEL

DOKUMENTATION

A. Administrative data

De lægemidler, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og navn på lægemiddelstoffet(erne) samt lægemiddelformbetegnelse, anvendelsesområde, styrke og endelig præsentationsmåde, herunder emballage.

Ansøgerens navn og adresse skal anføres, samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstilllere af færdigproduktet og fremstillere af lægemiddelstoffet(erne), og i givet fald navn og adresse på importøren.

Ansøgeren skal angive, hvor mange bind dokumentation der forelægges til støtte for ansøgningen, og anføre, hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen som defineret i artikel 16 i Rådets direktiv 75/318/EØF(* 1), og i en liste over lande, hvor der er blevet givet tilladelse, kopier af alle produktresumeer i overensstemmelse med artikel 4a i direktiv 65/65/EØF som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over lande, hvor der er blevet indgivet ansøgning.

B. Produktresume

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til et resume af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 4a i direktiv 65/65/EØF.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Derudover skal ansøgeren vedlægge prøver eller modeller af emballagen, etiketter og indlægssedler for det pågældende lægemiddel.

C. Ekspertrapport

I overensstemmelse med artikel 2 i direktiv 75/318/EØF skal der forelægges ekspertrapporter om den kemiske, farmaceutiske og biologiske dokumentation, den toksikologisk-farmakologiske dokumentation og den kliniske dokumentation.

Ekspertrapporten består af en kritisk evaluering af produktets kvalitet og de forsøg, der er udført på dyr og mennesker, og skal indeholde alle de data, der er relevante for evalueringen. Den skal udformes på en sådan måde, at læseren får et klart indblik i produktets egenskaber, kvalitet, de foreslåede specifikationer og kontrolmetoder, sikkerhed, effektivitet, fordele og ulemper.

Alle væsentlige oplysninger skal resumeres i et tillæg til ekspertrapporten, om muligt i tabelform eller grafisk form. Ekspertrapporten og resumeet skal indeholde præcise krydsreferencer til oplysningerne i den oprindelige dokumentation.

Hver ekspertrapport skal udarbejdes af en tilstrækkeligt kvalificeret og erfaren person. Eksperten skal undertegne og datere rapporten, som skal vedlægges en kort beskrivelse af ekspertens kvalifikationer, uddannelse og erfaring. Ekspertens professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

(* 1) EFT nr. 147 af 9.6.1975, s. 13.

2. DEL

KEMISK, FARMACEUTISK ELLER BIOLOGISK AFPRØVNING AF LÆGEMIDLER

Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal være validerede procedurer; resultaterne fra valideringsundersøgelserne skal forelægges.

Alle afprøvningsmetoder beskrives udførligt, for at de kan gentages ved de kontrolanalyser, der foretages på den kompetente myndigheds anmodning; anvendes der eventuelt særligt udstyr, beskrives dette tilstrækkeligt udførligt, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremtillingsmetoden. Hvad angår prøvningsprocedurer, som er medtaget i den europæiske farmakope eller en medlemsstats farmakope, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakope.

A. **Kvalitative og kvantitative oplysninger om indholdsstofferne**

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 3, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, forelægges i overensstemmelse med følgende regler.

1. Kvalitative oplysninger

1.1. Ved »kvalitative oplysninger« om alle lægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

- lægemiddelstoffet(erne).

- hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

- de stoffer, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde som kapsler, herunder gelatine- og oblatkapsler, rektalkapsler osv.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med produktet.

1.2. I forbindelse med et præparationssæt, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses lægemiddelstoffet for at være den del af præparatet, som er beregnet til at bære eller binde radionukleiden. Der skal anføres oplysninger om radionukleidens oprindelse. Desuden skal ethvert indholdsstof, der er væsentligt for den radioaktive mærkning, anføres.

I en generator anses både moder- og datterradionukleiden for at være lægemiddelstoffer.

2. Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 4, stk. 2, nr. 3, i direktiv 65/65/EØF:

- for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakope eller i en medlemsstats nationale farmakope, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakope.

- for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen WHO anbefalede internationale fællesnavn, samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

- for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de har fået i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivninger om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse(* 1).

(* 1) EFT nr. L 11 af 14.1.1978, s. 18.

3. *Kvantitative oplysninger*

3.1. For de »kvantitative oplysninger« om lægemiddelstoffer/lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af lægemiddelfofrmen, at angive masse eller biologiske enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af lægemiddelenhederne.

Biologiske enheder anvendes for stoffer, som ikke kan defineres kemisk. Hvis Verdenssundhedsorganisationen WHO har fastsat en international biologisk enhed, skal denne anvendes. Når der ikke er fastsat nogen international enhed benyttes de biologiske enheder på en sådan måde, at der entydigt gives oplysning om stoffernes virkning.

Når det er muligt, skal der anføres biologiske enheder pr. masseenhed.

Disse angivelser suppleres:

- for injektionspræparater med masse eller biologiske enheder for hvert lægemiddelstof pr. enkeltdosisbeholder under hensyntagen til det kvantum af produktet, der kan udnyttes, eventuelt efter fortynding.

- for lægemidler, der skal indgives dråbevis, med masse eller biologiske enheder af hvert lægemiddelstof indeholdt i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af præparatet

- for miksturer, emulsioner, granulater og andre lægemiddelformer, der skal indgives i bestemte mængder, med masse eller biologiske enheder af hvert lægemiddelstof pr. volumenenhed.

3.2. Lægemiddelstoffer, som er blandinger eller derivater, betegnes kvantitativt ved deres samlede masse, og, såfremt det er nødvendigt eller har betydning, ved massen af den eller de virksomme molekyledele.

3.3. I forbindelse med lægemidler, der indeholder et lægemiddelstof, for hvilket der indgives ansøgning om markedsføringstilladelse i en medlemsstat for første gang, skal den kvantitative angivelse af et lægemiddelstof, som er et salt eller hydrat, systematisk udtrykkes i masse af den eller de aktive enheder i molekylet. Alle efterfølgende godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal have deres kvantitative sammensætning udtrykt på samme måde for samme lægemiddelstof.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

3.4. For allergenpræparater skal den kvantitative sammensætning angives i biologiske enheder, undtagen for veldefinerede allergenpræparater, hvor koncentrationen kan udtrykkes i masse/volumenenhed.

3.5. Kravet om at angive indholdet af lægemiddelstoffer i masse af aktive enheder, som i punkt 3.3 ovenfor, gælder ikke altid for radioaktive lægemidler. For radionukleider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato og, om nødvendigt, tidspunkt med henvisning til tidszone. Strålingstype skal angives.

4. *Farmaceutisk udviklingsarbejde*

4.1. Valget af sammensætning, indholdsstoffer og beholder samt hjælpestoffernes påtænkte funktion i færdigproduktet skal forklares. Dette skal desuden dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Overdosering i forhold til deklarationen skal angives og begrundes.

4.2. For radioaktive lægemidler skal der også anføres kemisk/radiokemisk renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen.

B. Beskrivelse af fremstillingsmåden

1. Den »beskrivelse af fremstillingsmåden«, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 4, i direktiv 65/65/EØF skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

- opregning af forskellige faser i fremstillingen, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af lægemiddelformen har kunnet fremkalde uønskede ændringer i indholdsstofferne.

- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet, for at sikre, at færdigproduktet er ensartet

- den faktiske hovedforskrift med kvantitativ angivelse af alle anvendte stoffer, idet mængderne af hjælpestoffer, i det omfang lægemiddelformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis; stoffer, der eventuelt forsvinder under fremstillingsprocessen, skal anføres, ligesom enhver overdosering skal angives og begrundes

- angivelse af de trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på proceskontrol, når andre data i dokumentationen viser, at sådanne prøver er nødvendige for kvalitetskontrollen af færdigproduktet

- angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet
- for sterile produkter detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

2. For præparationssæt til radioaktiv mærkning skal beskrivelsen af fremstillingsmetoden også omfatte oplysninger om fremstillingen af præparationssættet og oplysninger om den anbefalede radioaktive mærkning med henblik på den endelige fremstilling af det radioaktive lægemiddel.

For radionukleider skal der gøres rede for de involverede nukleare processer.

C. Kontrol af råvarerne

1. I dette afsnit forstås ved »råvarer« alle lægemidlets og eventuelt beholderens indholdsstoffer, således som disse er opregnet i afsnit A, punkt 1, ovenfor.

I forbindelse med:

- et lægemiddelstof, som ikke er beskrevet i Den Europæiske Farmakope eller i en medlemsstats farmakope, eller

- et lægemidelstof, der er beskrevet i Den Europæiske Farmakope eller i en medlemsstats farmakope, og som er fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i farmakopemonografien, og for hvilken monografien er uegnet til at foretage en passende kontrol af dets kvalitet.

og som fremstilles af en anden person end ansøgeren, kan denne sørge for, at fremstilleren af lægemiddelstoffet fremsender en detaljeret beskrivelse af fremstillingsmetoden, kvalitetskontrollen under fremstilling og procesvalidering direkte til de kompetente myndigheder. I så fald skal fremstilleren imidlertid forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige, for at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for batchensartethed og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter resultaterne af de forsøg, herunder batchanalyser især af lægemiddelstoffer, som vedrører kvalitetskontrollen af alle indholdsstoffer. Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser.

1.1 *Råvarer, der er opført i farmakopeer*

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Monografierne i Den Europæiske Farmakope gælder for alle de stoffer, der er opført deri.

For de øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakope skal iagttages for de produkter, der fremstilles på dens område.

Med hensyn til anvendelse af artikel 4, stk. 2, nr. 7, i direktiv 65/65/EØF er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæuiske Farmakope eller i en medlemsstats farmakope. I dette tilfælde kan beskrivelse af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakope.

Når en råvare, der er opført i Den Europæiske Farmakope eller i en medlemsstats farmakope, er fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er kontrolleret i farmakopemonografien, skal der imidlertid gøres opmærksom på disse urenheder med angivelse af det størst tilladelige indhold, og der skal foreslås en passende afprøvningsmetode.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF.

De rutinemæssige afprøvninger, der foretages på hver råvarebatch, skal angives i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre undersøgelser end dem, der er nævnt i farmakopeen, skal det bevises, at råvarerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakope.

Dersom en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakope eller i en medlemsstats nationale farmakope ikke er tilstrækkelig til at garantere råvarens kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige angivelser fra den for markedsføringen ansvarlige person.

De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlig for den pågældende farmakope, underretning herom. Den person, der har ansvaret for at markedsføre lægemidlet, skal give de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakope, detaljer med hensyn til den påståede utilstrækkelige sikkerhed og de derefter anvendte tillægsspecifikationer.

Når en råvare hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakope eller i en medlemsstats farmakope, kan overensstemmelse med monografien for et tredjelands farmakope accepteres; i sådanne tilfælde skal ansøgeren forelægge en kopi af monografien, eventuelt ledsaget af en validering af de prøvningsprocedurer, som er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse heraf.

1.2. *Råvarer, der ikke er opført i farmakope*

De indholdsstoffer, der ikke er indeholdt i nogen farmakope, skal beskrives i en monografi, der omfatter følgende afsnit:

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- a) stoffets betegnelse svarende til kravene i afsnit A, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
- b) definitionen af stoffet i en udformning svarende til den, der anvendes i Den Europæiske Farmakope, skal være ledsaget af al nødvendig dokumentation, navnlig hvad angår molekylærstrukturen, hvor dette er påkrævet, og af en passende beskrivelse af syntesemetoden. Med hensyn til de stoffer, der kun kan defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførligt beskrevet til at karakterisere et stof med konstant sammensætning og effekt
- c) metoder til identifikation kan beskrives i form af fuldstændige teknikker, som er anvendt ved produktionen af stoffet, og de prøvningsmetoder, der skal anvendes rutinemæssigt
- d) renhedsprøver beskrives i forhold til det samlede antal forventelige urenheder, og navnlig i forhold til sådanne, som kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på lægemidlets holdbarhed, eller som kunne forvanske de analytiske resultater
- e) med hensyn til de sammensatte produkter af vegetabilsk eller animalsk/human oprindelse må der sondres mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste indholdsstoffer, og tilfælde omfattende produkter, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades
- f) når der anvendes materialer fra mennesker eller dyr, skal det beskrives, hvilke foranstaltninger der træffes for at forhindre tilstedeværelse af potentielt patogene agenser
- g) for radionukleider skal radionukleidens art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet angives
- h) eventuelle særlige forholdsregler ved opbevaring og om fornødent den maksimale opbevaringstid inden fornyet prøvning af råvarerne anføres.

1.3. *Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden*

Nedennævnte oplysninger vedrørende lægemiddelstofferne skal, uanset om disse stoffer er opført i farmakopeerne, medtages som et led i den generelle beskrivelse af lægemiddelstofferne, når de indvirker på lægemidlets biotilgængelighed:

- krystalform og opløselighed

- partikelstørrelse, eventuelt efter pulverisering

- type af hydrat (eller solvat)

- fordelingsforholdet mellem olie og vand(* 1).

De tre første led gælder ikke for stoffer, der udelukkende anvendes i opløsning.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

(* 1) De kompetente myndigheder kan ligeledes anmode om oplysninger vedrørende pK- og pH-værdierne, hvis de finder det nødvendigt.

2. For biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler fremstillet af blod fra mennesker eller dyr gælder bestemmelserne i dette nr.

I dette nr. forstås ved råvarer ethvert stof, som anvendes ved fremstillingen af lægemidlet; dette omfatter indholdsstoffer i lægemidlet og, om fornødent, beholderens indholdsstoffer, som anført i stk. A, punkt 1, ovenfor, samt udgangsmaterialer som mikroorganismer, væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr, og bioteknologiske cellekonstruktioner. Råvarernes oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

Beskrivelsen af råvaren skal omfatte fremstillingsstrategi, rensning/inaktiveringsprocedure med deres validering og alle kontrolprocedurer under fremstillingen beregnet til at sikre kvalitet, sikkerhed og batchensartethed i færdigproduktet.

2.1. Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celle-egenskaberne er uændrede efter det antal passager, der er anvendt ved fremstillingen og derudover.

2.2. Seed materials, cellebanker, pools af råserum eller plasma eller andre biologiske materialer og så vidt muligt de udgangsmaterialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmed agens.

Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene agenser er uundgåelig, skal det pågældende materiale kunne anvendes, hvis viderebehandlingen af produktet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

2.3. Vaccineproduktion skal så vidt muligt være baseret på et seed lot system og på etablerede cellebanker; for sera skal der anvendes definerede pools af råvarer.

For bakterielle og virale vacciner skal det infektiøse agens dokumenteres på seed. Desuden skal stabiliteten af svækkelseskarakteristika dokumenteres på seed; hvis dette bevis ikke er tilstrækkeligt, skal svækkelseskarakteristika dokumenteres på produktionstrinnet.

2.4. For allergenpræparater skal specifikationer og kontrolmetoder for udgangsmaterialerne beskrives. Beskrivelsen skal omfatte oplysninger om indsamling, præbehandling og oplagring.

2.5. For lægemidler, der er fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker, skal oprindelse og kriterierne og procedurerne for indsamling, transport og oplagring af udgangsmaterialet beskrives og dokumenteres.

Der skal anvendes definerede pools af udgangsmaterialer.

3. I forbindelse med radioaktive lægemidler omfatter råvarer også bestrålingsmaterialer.

D. Kontrol med mellemprodukterne ved fremstillingen

1. De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig oplysninger om den afprøvning, som kan foretages af mellemprodukterne ved fremstillingen med henblik på at sikre konstante tekniske egenskaber og ensartethed i produktionsprocessen.

Disse afprøvninger er absolut nødvendige for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med hovedforskriften, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af det færdige produkt, der ikke omfatter kvantitativ bestemmelse af alle lægemiddelstofferne (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som lægemiddelstofferne).

Det samme gør sig gældende, når kvalitetskontrollen af det færdige produkt afhænger af de afprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i de tilfælde, hvor stoffet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

2. For biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker skal de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger fra WHO (krav til biologiske stoffer), tjene som retningslinjer for alle kontroller af produktionstrin, som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakope eller eventuelt i en medlemsstats nationale farmakope.

For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal det under hver produktion verificeres, om inaktiveringen eller detoksificeringen har været effektiv, medmindre denne kontrol afhænger af en prøve, hvor antallet af modtagelige dyr er begrænset. I så fald skal afprøvning udføres indtil der er påvist ensartethed i produktionen, og til der er påvist korrelation mellem afprøvning og relevant proceskontrol. Afprøvning kan derefter erstattes af relevant proceskontrol.

3. For ændrede eller adsorberede allergener skal allergenpræparatet beskrives kvalitativt og kvantitativt på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

E. Kontrol af færdigproduktet

1. I forbindelse med kontrol af det færdige produkt forstås ved en batch af færdigproduktet alle enheder af en lægemiddelform, som hidrører fra samme oprindelige masse, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller - i tilfælde af en fortløbende produktionsproces - samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fortegnelse over de prøver, som gennemføres rutinemæssigt for hver batch af færdigproduktet. Hyppigheden af de prøver, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal anføres. Frigivelsesfrister skal også anføres.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig sådanne, som angår den afprøvning, der foretages af færdigproduktet ved frigivelsen. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende regler.

Bestemmelserne i monografierne for lægemiddelformer, immunsera, vacciner og radioaktive præparationer i Den Europæiske Farmakope eller i givet fald en medlemsstats farmakope gælder for alle produkter, der er defineret deri. For alle kontroller af biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakope eller i givet fald i en medlemsstats farmakope, tjener de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger i WHO-kravene til biologiske stoffer som retningslinjer.
Såfremt der anvendes andre prøveprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i de monografier i Den Europæiske Farmakope eller i en medlemsstats nationale farmakope, skal det dokumenteres, at færdigvaren, såfremt den er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakope for vedkommende lægemiddelform.

1.1. *Generelle egenskaber ved færdigproduktet*

Visse afprøvninger af de generelle egenskaber ved et produkt skal altid indgå i afprøvningerne af færdigproduktet. Disse afprøvninger omfatter om fornødent bestemmelse af gennemsnitsmasse og af maksimale afgivelser, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske forsøg, organoleptiske kendetegn, fysiske kendetegn såsom massefylde, pH, brydningsindeks osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive standarder og tolerancegrænser.

Forsøgsbetingelserne og i givet fald det anvendte apparatur og standarderne beskrives nøjagtigt, såfremt de ikke er anført i Den Europæiske Farmakope eller i medlemsstaternes nationale farmakopeer; det samme gælder, når de metoder, der er fastsat i disse farmakopeer, ikke finder anvendelse.

Endvidere underkastes faste lægemiddelformer, som skal indgives oralt, undersøgelser in vitro af lægemiddelstoffernes frigørelse og udløsningshastighed; sådanne undersøgelser foretages ligeledes ved indgivelse på anden måde, såfremt de kompetente myndigheder i den pågældende medlemsstat finder det nødvendigt.

1.2. *Identifikation og kvantitativ bestemmelse af lægemiddelstof(fer)*

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Identifikation og kvantitativ bestemmelse af lægemiddelstofferne skal enten gennemføres på en repræsentativ prøve af produktionsbatchen eller på en række doseringsenheder, der analyseres hver for sig.

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af lægemiddelstoffer i det færdige produkt ikke overstige +- 5% på fremstillingstidspunktet.

På grundlag af holdbarhedsundersøgelser skal fremstilleren udarbejde begrundede forslag til de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af lægemiddelstoffer i det færdige produkt, der skal gælde indtil den fastsatte udløbsdato.

I visse undtagelsestilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor analyse af de lægemiddelstoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hver produktionsbatch, tillades det, at et eller flere lægemiddelstoffer i det færdige produkt ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadierne i fremstillingen; denne undtagelse kan ikke udvides til karakteriseringen af de nævnte stoffer. Denne forenklede fremgangsmåde suppleres derefter med en metode med kvantitativ evaluering, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om det lægemiddel, der er bragt i handelen, er i overensstemmelse med specifikationen.
En in vivo eller in vitro biologisk styrkebestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om produktets kvalitet. En sådan prøve skal så vidt muligt omfatte referencematerialer og statistiske analyser, der gør det muligt at beregne konfidensgrænserne. Når der ikke kan udføres sådanne prøver på færdigproduktet, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

Såfremt angivelserne i afsnit B viser en betydelig overdosering af lægemiddelstoffer ved lægemidlets fremstilling, skal beskrivelsen af kontrolprøverne for det færdige produkt i givet fald omfatte en kemisk eller om fornødent en toksikologisk-farmakologisk undersøgelse af en ændring, der er sket med dette stof, eventuelt med en karakterisering og/eller analyse af nedbrydningsprodukterne.

1.3. *Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne*

For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationsprøver.

Den foreslåede metode til identifikation af farvestoffer skal i det mindste gøre det muligt at efterprøve, om de er opført på den liste, der er knyttet som bilag til direktiv 78/25/EØF.

En øvre og nedre grænseværdi er obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre grænseværdi for andre hjælpestoffer, som kan antages at have en ugunstig indvirkning på de fysiologiske funktioner; en øvre og nedre grænseværdi er obligatorisk for hjælpestoffer, som kan antages at

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

have indvirkning på et lægemiddelstofs biotilgængelighed, medmindre biotilgængeligheden sikres på anden passende måde.

1.4. *Sikkerhedsforsøg*

Uafhængigt af de toksikologiske-farmakalogiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelser for lægemidlet, skal den analytiske dokumentation indeholde oplysning om sikkerhedsforsøg som f.eks. sterilitet, bakteriel endotoksin, pyrogenicitet og lokal tolerance hos forsøgsdyr, når en sådan kontrol skal foretages rutinemæssigt for at undersøge produktets kvalitet.

2. For al kontrol med biologiske lægemidler såsom vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, som er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, og som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakope eller i givet fald i en medlemsstats nationale farmakope, tjener de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger i WHO-kravene til biologiske stoffer, som retningslinjer.

3. For radioaktive lægemidler skal den radionukleidiske renhed, den radiokemiske renhed og specifikke aktivitet angives. Radioaktivitetsmængden må ikke afvige mere end7 10% fra det indhold, der er anført på etiketten.
For generatorer skal der forelægges oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionukleider. For generator-eluater skal der fremlægges analysemetoder for moderradionukleider og for andre indholdsstoffer i generatorsystemet.

For præparationssæt skal specifikationerne for det færdige produkt omfatte prøvning af præparaternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske renhed og radionukleidiske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres og analyseres.

F. Holdbarhedsforsøg

1. De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 6 og 7, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med følgende regler.

Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved det har været muligt at bestemme den opbevaringstid, de lagerholdsvilkår og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået.

Såfemt der er mulighed for, at et færdigprodukt kan danne nedbrydningsprodukter, skal ansøgeren oplyse dette samt angive metoder til påvisning og afprøvning.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrunder den foreslåede opbevaringstid under de anbefalede opbevaringsforhold og specifikationerne for det færdige produkt ved udløbet af opbevaringstiden under disse anbefalede opbevaringsforhold.

Det maksimalt højst tilladte niveau for nedbrydningsprodukter ved udløbet af opbevaringstiden skal angives.

En undersøgelse af interaktionen mellem produktet og beholderen skal forelægges i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater eller aerosoler til indvortes brug.

2. Såfremt der i forbindelse med biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet ud fra humant blod eller plasma, ikke kan gennemføres stabilitetsforsøg på færdigproduktet, kan det accepteres, at der udføres vejledende stabilitetsforsøg på et mellemstadium i produktionen så sent som muligt i fremstillingsprocessen. Desuden bør der foreligge en evaluering af færdigproduktets stabilitet ved hjælp af andre forsøg.

3. For radioaktive lægemidler skal der gives passende oplysninger om stabiliteten for generatorer, præparationssæt og radioaktive præparater. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal stabiliteten under brug dokumenteres.

3. DEL**TOKSIKOLOGISKE OG FARMAKOLOGISKE FORSØG**
I. Indledning

1. De oplysninger og den dokumentation, som i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, gives i overensstemmelse med reglerne nedenfor.

Medlemsstaterne påser, af eksperimentelle undersøgelser gennemføres i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis (GLP), der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF(* 1) og 88/320/EØF(* 2).

De toksikologiske og farmakologiske forsøg skal fastlægge:

- a) toksicitetsgrænserne for produktet og dets eventuelle farlige eller utilsigtet giftige virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de foreliggende patologiske forhold
- b) produktets farmakologiske egenskaber, både kvalitativt og kvantitativt i forhold til den foreslåede anvendelse til mennesker. Alle resultater skal være pålidelige og almengyldige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Desuden er det nødvendigt, at klinikerne får oplysning om produktets terapeutiske anvendelsesmuligheder.

2. For lægemidler til udvortes brug bør den systematiske absorption undersøges, herunder også hensyn til eventuel anvendelse af produktet på beskadiget hud samt absorption gennem andre relevante overflader. Kun hvis det påvises, at den systemiske absorption under disse omstændigheder er ubetydelig, kan systemiske toksikologiske forsøg ved gentagen dosering samt forsøg med henblik på toksisk påvirkning af fostret og af forplantningsfunktionen undlades.

Hvis der imidlertid ved kliniske forsøg påvises systemisk absorption, skal der gennemføres toksikologiske forsøg på dyr, herunder i givet fald også forsøg med henblik på fostertoksicitet.

Under alle omstændigheder skal forsøg med henblik på lokal tolerance ved gentagen dosering gennemføres særlig omhyggeligt og skal indbefatte histologisk kontrol; muligheden for sensibilisering bør undersøges, og carcinogenicitet må undersøges i de i afsnit II E i denne del.

3. For biologiske lægemidler såsom vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker, kan kravene i denne del tilpasses for de enkelte produkter; derfor skal ansøgeren begrunde det prøvningsprogram, der gennemføres.

Ved udarbejdelse af prøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

- alle prøver, som kræver gentagen indgivelse af produktet, skal udarbejdes, så der tages hensyn til eventuel induktion eller interferens af antistoffer
- undersøgelse af forplantningsfunktionen, at den toksiske påvirkning af embryo/føtus og ved fødslen, af det mutagene potentiale og carcinogene potentiale bør overvejes. Når mistanken er rettet mod andre komponenter end lægemiddelstofferne, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.

4. For radioaktive lægemidler erkendes det, at toksicitet kan have forbindelse med strålingsdosis. Ved den diagnostiske anvendelse er dette en følge af brugen af det radioaktive lægemiddel; ved den terapeutiske anvendelse er det den tilstræbte virkning. Evalueringen af radioaktive lægemidlers sikkerhed og effekt skal derfor omfatte både krav til lægemidler og krav vedrørende strålingsdosismetri. Organers/vævs udsættelse for stråling skal dokumenteres. Skøn over den absorberede strålingsdosis skal beregnes efter et nærmere angivet, internationalt anerkendt system ved hjælp af en særlig indgiftsmåde.

5. Et hjælpestof, som anvendes for første gang på lægemiddelområdet, skal undersøges toksikologisk og farmakokinetisk.

6. Når der er mulighed for, at et lægemiddel vil undergå en væsentlig forringelse under oplagring, skal der tages hensyn til nedbrydningsprodukternes toksikologi.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

(* 1) EFT nr. L 15 af 17.1.1987, s. 29.

(* 2) EFT nr. L 145 af 11.6.1988, s. 35.

II. Gennemførelse af afprøvninger

A. *Toksicitet*

1. Toksicitet ved enkeltindgift

En prøve for akut toksicitet er en kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af de toksiske fænomener, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det lægemiddelstof, der er indeholdt i lægemidlet i det forhold og i den fysisk-kemiske form, hvori dette stof forekommer i selve produktet.

Prøven for akut toksicitet skal foretages på to eller flere pattedyrarter af kendt stamme, medmindre anvendelse af en enkelt art kan forsvares. Normalt skal mindst to indgiftsmåder anvendes, idet den ene skal svare til eller ligne den, der anbefales til brug over for mennesker, og den anden skal kunne sikre systemisk udsættelse for stoffet.

Undersøgelsen skal beskrive iagttagne symptomer, herunder lokale reaktioner. Observationsperioden for forsøgsdyrene skal fastsættes af investigator som værende tilstrækkelig til påvisning af beskadigelse eller helbredelse af væv eller organer. Denne periode bør i almindelighed være på 14 dage og mindst syv dage, dog således at dyrene ikke udsættes for langvarige lidelser. Dyr, der dør i observationsperioden, skal obduceres ligesom alle overlevende dyr ved observationsperiodens afslutning. Der bør foretages en histopatologisk undersøgelse af alle organer, der udviser makroskopiske ændringer ved obduktionen. Der skal udledes det størst mulige antal oplysninger af de anvendte forsøgsdyr.
Prøver for toksicitet ved enkeltindgift bør gennemføres på en sådan måde, at tegn på akut toksicitet afsløres, og dødsårsagen fastslås i videst muligt omfang. Der bør med egnede arter foretages en kvantitativ vurdering af den omtrentlige letale dosis og indhentes oplysninger om forholdet mellem dosis og virkning, dog er stor nøjagtighed ikke påkrævet.

Disse undersøgelser kan give et fingerpeg om de sandsynlige virkninger på mennesket ved akut overdosering samt være nyttige ved planlægning af toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift på egnede dyrearter.

I tilfælde af kombinationer af lægemiddelstoffer foretages undersøgelsen på en sådan måde, at det efterprøves, om der optræder øget toksicitet eller nye toksiske virkninger.

2. Toksicitet fremkaldt ved gentagen dosering (subakut eller kronisk toksicitet)

Prøverne for toksicitet ved gentagen dosering har til formål at påvise fysiologiske og/-eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen dosering af stoffer eller af en

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

kombination af de undersøgte lægemiddelstoffer og fastslå betingelserne for deres forekomst i forhold til dosis.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed, to til fire uger, den anden af længere varighed afhængig af betingelserne for klinisk anvendelse. Sidstnævnte prøve har til formål ved forsøg at fastslå sikkerhedsgrænserne for det undersøgte produkt og varer normalt fra tre til seks måneder.

Med hensyn til lægemidler, der skal indgives i engangsdoser til mennesker, foretages der en enkelt prøve, der varer to til fire uger.

Såfremt investigator under hensyntagen til varigheden af den forventede anvendelse på mennesker finder, at det kan være rimeligt at gennemføre eksperimenter af længere eller kortere varighed end de ovenfor anførte, er han forpligtet til at give en fyldestgørende begrundelse.

De valgte doser skal desuden begrundes.

Forsøgene med gentagen dosering bør foretages på to pattedyrarter, hvoraf den ene ikke må tilhøre gnaverne, og ved valget af en eller flere doseringsmåder skal der tages hensyn til den påtænkte terapeutiske anvendelse og til mulighederne for systemisk absorption. Doseringsmåde og - hyppighed skal klart anføres.

Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at de skadelige virkninger trækkes frem. De mindre doser vil da gøre det muligt at bestemme dyrets tolerance over for produktet.

Forsøgsbetingelserne og kontrolprocedurerne skal så vidt muligt, og altid i forbindelse med eksperimenter med små gnavere, fastlægges under hensyntagen til problemets størrelse og muliggøre fastsættelse af fejlgrænser.
Vurderingen af de toksiske virkninger foretages på grundlag af en undersøgelse af adfærd, vækst, hæmatologiske og biokemiske tests, navnlig sådanne, der kan henføres til ekskretionsorganerne, samt på grundlag af obduktionserklæringer ledsaget af de dertil knyttede histologiske undersøgelser. Valget af type og omfang af hver undersøgelsesgruppe er afhængigt af den anvendte dyreart og videnskabens nuværende erkendelsesstade.

I tilfælde af nye kombinationer af stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv, vil de langfristede prøver kunne ændres på passende måde efter dokumentation fra investigators side, undtagen i tilfælde hvor undersøgelsen af den akutte og subakutte toksicitet har påvist forstærkende virkninger eller nye toksiske effekter.

B. Undersøgelse af forplantningsfunktionen

Hvis resultaterne af andre forsøgsrækker afslører faktorer, der giver formodning om skadelige virkninger for afkommet eller ændringer i den mandlige eller kvindelige frugtbarhed, bør forplantningsfunktionen kontrolleres på passende måde.

C. Toksisk virkning på fostret og ved fødslen

Denne prøve består i undersøgelse af de toksiske, navnlig de teratogene virkninger, som kan iagttages i fostret, når hunnen får indgivet lægemidlet i svangerskabsperioden.

Selv om disse forsøg indtil nu kun har begrænset prognostisk værdi, for så vidt angår resultaternes overførsel til mennesker, menes de dog at give vigtige oplysninger, når resultaterne viser virkninger, såsom resorption, anomalier osv.

Manglende gennemførelse af disse forsøg, enten fordi lægemidlet almindeligvis ikke indtages af kvinder, der kan få børn, eller af andre grunde, skal begrundes på passende måde.

Toksicitetsundersøgelser vedrørende embryo og føtus skal normalt gennemføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene skal være et andet dyr end en gnaver. Peri- og postnatale undersøgelser skal gennemføres på mindst en dyreart. Når omsætningen af et lægemiddel i en særlig art vides at ligne omsætningen i mennesket, er det ønskeligt, at denne art medtages i forsøget. Det er også ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i toksicitetsundersøgelserne ved gentagen dosering.

Tilrettelæggelse af forsøget (antal dyr, doser, tidspunkt for indgift og kriterier for vurdering af resultaterne) bestemmes under hensyntagen til den videnskabelig erkendelses stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, og til den grad af statistisk signifikans, der tilsigtes med resultaterne.

D. Mutagene egenskaber

Formålet med undersøgelser vedrørende mutagene egenskaber er af afsløre de ændringer, som et stof foråsager i individers ellers cellers genetiske materiale, og som kan bevirke, at de efterfølgende individer eller celler bliver permanent og arveligt forskellige fra deres forgængere. Sådanne undersøgelser skal foretages for ethvert nyt stof.

Antallet og typerne af undersøgelser samt kriterierne for vurdering af resultaterne fastlægges under hensyntagen til det aktuelle videnskabelige stade på ansøgningstidspunktet.

E. *Kræftfremkaldende egenskaber*

Forsøg, der kan afsløre kræftfremkaldende virkninger, er normalt nødvendige:

- a) for stoffer, der frembyder en nær kemisk analogi med forbindelser, der er kendt som kræftfremkaldende eller som medvirkende til kræftfremkaldelse
- b) for stoffer, som ved langvarige toksikologiske prøver har fremkaldt mistænkelige symptomer
- c) for stoffer, der har reageret mistænkeligt ved prøver vedrørende mutagene egenskaber eller andre kortfristede undersøgelser, der kan tyde på kræftfremkaldende virkninger.

Sådanne forsøg kan ligeledes kræves foretaget for produkter, som eventuelt skal indtages regelmæssigt i en betragtelig del af patientens liv.

Tilrettelæggelsen af forsøgene fastlægges under hensyntagen til det videnskabelige stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

F. *Farmakodynamik*

Ved farmakodynamik forstås de af stoffet fremkaldte forandringer i de fysiologiske systemers funktioner, hvad enten disse er normale eller eksperimentelt ændrede.

Denne undersøgelse bør udføres efter to adskilte principper.

For det første skal undersøgelsen på passende måde beskrive de virkninger, som ligger til grund for den anbefalede praktiske anvendelse, idet resultaterne udtrykkes i kvantitativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt som det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis virkning er kendt. Hvis et stof hævdes at have en højere terapeutisk virkning, skal det påvises, at forskellen er statistisk signifikant.

For det andet skal investigator give en almindelig karakteristik af stoffet med specielt sigte på muligheden for, at det har sekundære virkninger. Generelt bør de vigtigste funktioner i de fysiologiske systemer undersøges; denne undersøgelse bør være endnu mere tilbundsgående, når de doseringer, der kan fremkalde sekundære virkninger, nærmer sig dem, der giver de tilsigtede terapeutiske virkninger.

Forsøgsteknikken skal, når den ikke er en standardprocedure, beskrives på en sådan måde, at den kan gentages, og investigator må påvise dens værdi. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt og, for visse typer af forsøg, med angivelse af deres statistiske signifikans.
En eventuel kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen dosering skal ligeledes undersøges. Undladelse heraf skal behørigt begrundes.

Afprøvning af lægemiddelstofkombinationerne kan foretages enten ud fra farmakologiske begrundelser eller ud fra kliniske indikationer.

I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse klart påvise de interaktioner, som gør stofkombinationen anbefalelsesværdig til klinisk brug.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for stofkombinationen søges gennem kliniske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og investigator skal under alle omstændigheder kontrollere omfanget af de sekundære virkninger.

Hvis en kombination indeholder et nyt lægemiddelstof, må dette stof først have været genstand for en tilbundsgående undersøgelse.

G. Farmakokinetik

Ved farmakokinetik forstås lægemiddelstoffets skæbne i organismen. Farmakokinetikken omfatter studiet af absorption, fordeling, biotransformation og udskillelse af stoffet.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan udføres ved fysiske, kemiske eller biologiske metoder samt ved undersøgelse af selve produktets farmakodynamiske egenskaber.

Oplysninger om fordeling og udskillelse (f.eks. biotransformation og ekskretion) er nødvendige i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for at fastlægge doseringen til mennesker samt for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og for produkter, hvis brug hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (navnlig talrige diagnostiske midler osv.).

For produkter med farmakodynamiske virkninger er en farmakokinetisk undersøgelse nødvendig.

I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte stoffer, som er blevet undersøgt efter bestemmelserne i dette direktiv, kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske forsøg og de kliniske prøver gør dette berettiget.

H. Lokal tolerance

Formålet med forsøg med lokal tolerance er at fastslå, om lægemidler (både lægemiddelstoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i legemet, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgivelse ved klinisk brug. Forsøgsstrategien skal være således udarbejdet, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af produktet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

4. DEL **KLINISK DOKUMENTATION**

De oplysninger og den dokumentation, der ledsager ansøgninger om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF, skal forelægges i overensstemmelse med nedenfor beskrevne regler.

En klinisk undersøgelse er enhver systematisk undersøgelse af lægemidler på mennesker, hvad enten der er tale om patienter eller frivillige, raske forsøgspersoner, med henblik på at påvise

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

eller verificere virkninger og/eller bivirkninger af de produkter, der undersøges, og/eller undersøge deres absorption, fordeling, omsætning og udskillelse med henblik på at fastslå produkternes virkning og sikkerhed.

Bedømmelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være baseret på kliniske, herunder klinisk-farmakologiske forsøg planlagt med henblik på at fastslå produktets terapeutiske virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug under hensyntagen til de terapeutiske indikationer for anvendelse på mennesker. De terapeutiske fordele skal være større end de potentielle risici.

A. Generelle krav

De kliniske oplysninger, der skal meddeles i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF, skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkeligt begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet tilfredsstiller kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske undersøgelser, gunstige som ugunstige, meddeles.

Forud for kliniske afprøvninger skal altid foreligge tilstrækkelige resultater af farmakologiske og toksikologiske dyreforsøg, udført i henhold til de i del 3 i dette bilag anførte regler. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske studier, og ansøgeren skal derfor som mindstemål forsyne investigator med »Investigator's Brochure«. Denne skal omfatte alle de relevante oplysninger, som foreligger forud for en klinisk undersøgelse, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data på dyr samt resultaterne af tidligere kliniske studier og indeholde tilstrækkelige data til at retfærdiggøre den foreslåede undersøgelses art, omfang og varighed. De fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges efter anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.

B. Udførelse af afprøvningerne

1. Good Clinical Practice' (God Klinisk Praksis for lægemiddelafprøvninger)

1.1. Alle faser af den kliniske udvikling, herunder undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens, skal planlægges, gennemføres og rapporteres i overensstemmelse med »Good Clinical Practice«.
1.2. Alle kliniske afprøvninger skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske principper, der er fastlagt i den nuværende, reviderede udgave af Helsinki-erklæringen. Der skal principielt indhentes informeret samtykke fra enhver forsøgsperson, og dette skal dokumenteres.

Sponsor og/eller investigator skal forelægge forsøgsprotokollen, procedurer (herunder statistisk planlægning) og dokumentation for den relevante etiske komite til udtalelse. Undersøgelserne kan ikke iværksættes, før komiteens vurdering foreligger skriftligt.

1.3. I forvejen udfærdigede, systematisk skrevne anvisninger på procedurer for organisation, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation skal foreligge.

1.4. I forbindelse med radioaktive lægemidler skal de kliniske afprøvninger gennemføres på en læges ansvar, som her ret til at anvende radionukleider til lægelige formål.

2. *Arkivering*

Den person, der er ansvarlig for at markedsføre lægemidlet, skal sørge for arkivering af dokumentationen.

- a) investigator skal sørge for opbevaring af patientidentifikationskoderne i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse
- b) patientjournaler og andre kildeoplysninger skal opbevares i det maksimale tidsrum, der er gældende for hospitalet, institutionen eller privatpraksis
- c) sponsor eller andre ejere af data skal opbevare al anden dokumentation vedrørende undersøgelsen så længe produktet er tilladt. Disse procedurer omfatter:

- forsøgsprotokol inklusive begrundelsen for undersøgelsens gennemførelse, formål, statistisk design og metodologi og tillige de vilkår, hvorunder undersøgelsen gennemføres og styres, samt oplysninger om det anvendte undersøgelsesprodukt, referencelægemiddel og/eller placebo

- standardprocedurer for håndtering af kliniske afprøvninger (»standard operating procedures«)

- alle skriftlige bemærkninger til forsøgsplanen og procedurerne

- Investigator's Brochure

- »Case Report Forms« på hver forsøgsperson

- den endelige rapport

- eventuelle certifikater for tilsyn (»audit«) med undersøgelsen

- d) sponsor eller efterfølgende ejere skal opbevare den endelige rapport i fem år, efter at produktet ikke længere er tilladt.

Enhver ændring i ejeskabet til data skal dokumenteres. Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de relevante myndigheder anmoder herom.

C. Fremlæggelse af resultater

1. Oplysninger om enhver klinisk afprøvning skal være tilstrækkeligt detaljerede til at muliggøre en objektiv bedømmelse:

- forsøgsprotokol, inklusive begrundelsen for forsøget, målsætninger og statistisk planlægning og metodologi, samt angivelse af de vilkår, hvorunder undersøgelsen gennemføres og styres, samt oplysninger om, hvilket undersøgelsesprodukt der anvendes

- eventuelle certifikater for tilsyn (»audit«) med afprøvningen

- fortegnelse over investigatorer. Hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, kvalifikationer og kliniske ansvarsområde, samt anføre, hvor undersøgelsen blev udført, samt samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder »Case Report Forms« på hver forsøgsperson

- den endelige rapport underskrevet af investigator og for multicenter-afprøvninger af alle investigatorer eller den koordinerende (hoved)investigator.

2. De oplysninger vedrørende de kliniske undersøgelser, der er anført ovenfor, fremsendes til den relevante myndighed. Ansøgeren kan imidlertid efter aftale med de kompetente myndigheder undlade en del af disse oplysninger. Efter anmodning skal komplet dokumentation straks kunne fremlægges.

3. De kliniske resultater skal sammenfattes for hver enkelt undersøgelse med angivelse af:

- a) antal behandlede patienter fordelt efter køn
- b) udvælgelse og aldersfordeling i de patientgrupper, der har været med i undersøgelsen, inklusive kontrolgrupperne
- c) antal patienter, der er udgået før undersøgelsernes afslutning, samt årsagerne hertil
- d) hvorvidt kontrolgruppen, i kontrollerede kliniske undersøgelser:

- ikke har modtaget behandling

- er behandlet med placebo

- har fået et andet lægemiddel med kendt virkning

- har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler

- e) hyppigheden af konstaterede bivirkninger

- f) angivelse af, hvilke pesoner der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, kvinder under graviditet eller menstruation, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand specielt bør tages i betragtning
- g) parametre eller evalueringskriterier vedrørende effekt og resultaterne udtrykt ved disse parametre
- h) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af undersøgelserne og de variable faktorer kræver en sådan.

4. Investigator skal i sine konklusioner vedrørende forsøgsmaterialet udtale sig om produktets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerabilitet, produktets virkning og alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt eventuelt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse samt kliniske tegn på overdosering. I forbindelse med rapporter om resultaterne fra multicenterundersøgelser skal hovedinvestigator i sine konklusioner fremsætte en udtalelse om sikkerhed og virkning af undersøgelsesproduktet på alle centrets vegne.

5. Desuden skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende:

- a) eventuelle tegn på tilvænning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænning
- b) enhver interaktion, der konstateres i forbindelse med samtidig anvendelse af andre lægemidler
- c) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra afprøvningerne
- d) dødsfald, som er indtruffet under afprøvningen eller inden for follow-up perioden.

6. Oplysninger om en ny kombination af lægemiddelstoffer skal være af samme art som dem, der forlanges for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere den pågældende kombinations sikkerhed og effekt.

7. Hvis der helt eller delvis mangler data, skal dette begrundes. Såfremt der optræder uventede resultater under undersøgelsernes afvikling, skal yderligere prækliniske toksikologiske undersøgelser udføres og gennemgås.

Hvis lægemidlet er bestemt til langtidsanvendelse, skal der gives oplysninger om eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen administration, samt om selve etableringen af langtidsdoseringen.

D. Klinisk farmakologi

1. *Farmakodynamik*

Den farmakodynamiske virkning, som er korreleret til effekten, skal påvises, inklusive:

- dosis-virkningssammenhængen og dennes tidsforløb

- begrundelse for dosering og administrationsforhold

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- eventuelt virkningsmekanisme.

Farmakodynamiske virkninger, som ikke er relateret til effekten, skal beskrives.
Påvisningen af farmakodynamiske virkninger hos mennesket berettiger ikke i sig selv til at drage konklusioner vedrørende en potentiel terapeutisk effekt.

2. Farmakokinetik

Følgende farmakokinetiske områder skal beskrives:

- absorption (hastighed og størrelse)

- fordeling

- metabolisme

- udskillelse.

Klinisk signifikante forhold, inklusive de kinetiske resultaters betydning for doseringen, skal beskrives, især for patienter i risikogruppe. Forskelle mellem mennesket og de dyrearter, der er anvendt i de prækliniske undersøgelser, skal angives.

3. Interaktioner

Hvis produktet sædvanligvis skal anvendes samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysning om de undersøgelser, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Hvis der forekommer farmakodynamiske/farmakokinetiske interaktioner mellem stoffet og andre lægemidler eller stoffer som alkohol, koffein, tobak eller nikotin, som kan formodes indtaget samtidigt, eller hvis det er sandsynligt, at der kan komme sådanne interaktioner, skal disse beskrives og diskuteres, især set ud fra den kliniske relevans og i forhold til angivelsen af interaktioner i produktresumeet, som forelægges i overensstemmelse med artikel 4a, punkt 5.6, i direktiv 65/65/EØF.

E. Biotilgængelighed/bioækvivalens

Biotilgængeligheden skal bestemmes i alle de tilfælde, hvor det er nødvendigt, f.eks. når den terapeutiske dosis ligger tæt op ad den toksiske dosis, eller når de forudgående undersøgelser har vist uregelmæssigheder, der kan have forbindelse med farmakokinetiske egenskaber, som f.eks. variabel absorption.

Derudover skal der om fornødent foretages en biotilgængelighedsvurdering for at fastslå bioækvivalensen for lægemidlet, der er nævnt i artikel 4, stk. 2, nr. 8 i), ü) og üi), i direktiv 65/65/EØF.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

F. Klinisk effekt og sikkerhed

1. Generelt skal de kliniske undersøgelser udføres som kontrollerede kliniske forsøg (controlled clinical trials) og så vidt muligt randomiserede; enhver anden metode skal begrundes. Kontrolbehandlingen kan variere mellem de enkelte afprøvninger og vil også afhænge af etiske hensyn; det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne effekten af et nyt lægemiddel med effekten af et lægemiddel, der allerede anvendes, og hvis terapeutiske værdi er almindelig kendt, end med virkningen af placebo.

Så vidt muligt, og særlig når det drejer sig om afprøvninger, hvor effekten af produktet ikke kan måles objektivt, bør det søges at undgå skævheder, bl.a. ved brug af randomisering og dobbelt-blindteknik.

2. Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der skal anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (inklusive beregninger af forsøgets styrke), hvilket signifikationsniveau, der skal anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. Foranstaltninger med henblik på at undgå resultater præget af forudindtagethed, især randomiseringsmetoder, skal beskrives. Et stort antal patienter i en kliniske afprøvning må ikke betragtes som en adækvat erstatning for en velkontrolleret undersøgelse.

3. Kliniske erklæringer om effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug af et lægemiddel, som ikke er videnskabeligt underbygget, kan ikke godkendes som gyldige beviser.

4. Værdien af oplysninger om effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug af et lægemiddel øges væsentligt, såfremt disse oplysninger stammer fra flere kompetente og indbyrdes uafhængige investigatorer.

5. For vacciner og sera er forsøgspopulationens immunologiske status og alder og den lokale epidemiologi af kritisk betydning og skal kontrolleres under forsøget og beskrives fuldt ud.

For levende, svækkede vacciner skal der udformes kliniske undersøgelser med henblik på at afsløre potentiel overførsel af den immuniserende agens fra vaccinerede til ikke-vaccinerede personer. Såfremt overførsel er mulig, skal den genotypiske og fænotypiske stabilitet ved det immuniserende agens undersøges.

For vacciner og allergenpræparater skal follow-upstudier omfatte passende immunologiske forsøg, og om nødvendigt antistofanalyser.

6. Relevansen af forskellige undersøgelser med henblik på vurdering af sikkerhed samt validitet af evalueringsmetoderne skal diskuteres i ekspertrapporten.

7. Alle uventede begivenheder, inklusive afvigende laboratorieværdier, skal fremlægges individuelt og diskuteres, især:

- set i relation til de samlede uventede begivenheder

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- og som en funktion af disse virkningers art, alvor og årsagssammenhæng.

8. En kritisk vurdering af en relative sikkerhed, der også tager hensyn til bivirkninger, skal foretages i relation til:

- den sygdom, der skal behandles

- andre terapeutiske muligheder

- særlige kendetegn ved undergrupper af patienter

- prækliniske data vedrørende toksikologi og farmakologi.

9. Der skal udarbejdes brugsvejledninger med henblik på at formindske antallet af bivirkninger.

G. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder

Når ansøgeren ved visse terapeutiske indikationer kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om kvalitet, effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug, fordi:

- de for det pågældende lægemiddel angivne indikatorer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

- videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

- det vil stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger

kan markedsføringstilladelsen gives med følgende forbehold:

- a) ansøgeren gennemfører et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af benefit/risk-forholdet
- b) det pågældende lægemiddel kan kun udleveres efter receptordination, og dets anvendelse kan i visse tilfælde kun tillades under streng lægelig kontrol, som den er mulig på hospitaler
- c) indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

H. Erfaringer efter markedsføring

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

1. Hvis lægemidlet allerede er godkendt i andre lande, skal der anføres oplysninger om bivirkninger ved det pågældende lægemiddel og om lægemidler, der indeholder de(t) samme lægemiddelstof(fer), om muligt sat i forhold til brugsraten for det pågældende lægemiddel. Oplysninger fra verdensomspændende undersøgelser, som er relevante for lægemidlets sikkerhed, bør også angives.

I denne forbindelse er en bivirkning en virkning, som er skadelig og utilsigtet, og som indtræder ved doser, som normalt anvendes til mennesker ved sygdomsforebyggelse, diagnosticering eller behandling eller til at påvirke en fysiologisk funktion.

2. I forbindelse med vacciner, som allerede er tilladt i andre lande, skal der, såfremt sådanne oplysninger foreligger, fremlægges oplysninger om monitoreringen af vaccinerede patienter for at vurdere forekomsten af den pågældende sygdom hos disse, sammenlignet med forekomsten hos ikke-vaccinerede personer.

3. For allergenpræparater bør reaktionen i perioder med stort allergenindhold

identificeres. **Bilag 2**

Bilag 2 indeholder direktiv 81/852 EØF og direktiv 92/18 EØF om analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske normer og forskrifter for afprøvning af veterinærmedicinske præparater

RÅDETS DIREKTIV

af 28. september 1981

om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om analytiske, toksiko-farmakologiske og kliniske normer og forskrifter for afprøvning af veterinærmedicinske præparater

- (81/852/EØF)

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE

FÆLLESSKABER HAR -

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det europæiske økonomiske Fællesskab, især artikel 100,

under henvisning til forslag fra Kommissionen(* 1), og

ud fra følgende betragtninger:

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

det er af betydning dels at fortsætte den indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning, der er indledt med Rådets direktiv 81/851/EØF af 28. september 1981 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om veterinærmedicinske præparater(* 2), dels at sikre anvendelsen af de principper, der er opstillet i dette direktiv;

(* 1) EFT nr. C 152 af 5.7.1976, s. 11.

(* 2) Se side 1 i denne Tidende.

dels er de forskelle, der er forbundet med kontrollen af veterinærmedicinske præparater, af største betydning, dels bestemmes det i artikel 5, stk. 2, nr. 10, i direktiv 81/851/EØF, at der skal fremlægges oplysninger og dokumentation vedrørende resultaterne af de afprøvninger, der er gennemført med et veterinærmedicinsk præparat, som er genstand for en ansøgning om tilladelse til markedsføring;

normer og forskrifter for gennemførelsen af afprøvninger af veterinærmedicinske præparater som et effektivt middel til kontrol med disse og dermed til bevaring af folkesundheden vil kunne lette den frie bevægelighed af veterinærmedicinske præparater, hvis de fastsætter fælles regler for afprøvningernes udførelse og journalernes udformning;

indførelsen af ensartede normer og forskrifter i alle medlemsstater vil gøre det muligt for de ansvarlige myndigheder at udtale sig på grundlag af ensartede forsøg og efter fælles kriterier, og vil derfor bidrage til at hindre divergerende bedømmelser;

de fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske forsøg, der er fastlagt i artikel 5, stk. 2, nr. 10, i direktiv 81/851/EØF, hænger nøje sammen med nr. 3, 4, 6 og 9 i samme stykke, og det er derfor nødvendigt ligeledes at præcisere de data, som skal oplyses i medfør af disse numre;

den ventetid, der er omtalt i artikel 5, stk. 2, nr. 8, i direktiv 81/851/EØF, skal fastsættes afhængigt af resultaterne af de forsøg, der er fastsat i nr. 10, i samme artikel;

den skadelighed og terapeutiske virkning, der er omtalt i artikel 11, i direktiv 81/851/EØF, kan kun undersøges i sammenhæng og har kun en relativ betydning, vurderet ud fra videnskabens nuværende stade og under hensyntagen til lægemidlets bestemmelse; de dokumneter og oplysninger, som skal vedlægges ansøgningen om tilladelse til markedsføring, skal fremhæve de gunstige sider af opvejningen mellem effektiviteten og de potentielle risici; i tilfælde af et negativt udfald skal ansøgningen afslås;

det er kvaliteten af afprøvningerne, som er det væsentlige; de afprøvninger, der gennemføres i overensstemmelse med de foreliggende bestemmelser, skal derfor tages i betragtning uanset nationaliteten af de eksperter, der har foretaget dem, og uanset i hvilket land, de er gennemført -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige foranstaltninger for, at de oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 3, 4, 6, 8, 9 og 10, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage en ansøgning om tilladelse til markedsføring af et veterinærmedicinsk præparat, forelægges af de pågældende ansøgere i overensstemmelse med bilaget til nærværende direktiv.

Såfremt der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 10, litra a) eller b), i nævnte direktiv fremlægges en bibliografisk dokumentation, anvendes bestemmelserne i nærværende direktiv tilsvarende.

Artikel 2

Det i henhold til artikel 16 i direktiv 81/851/EØF nedsatte udvalg for veterinærmedicinske præparater kan undersøge alle spørgsmål vedrørende anvendelsen af nærværende direktiv.

Artikel 3

Medlemsstaterne iværksætter de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme dette direktiv inden for en frist på fireogtyve måneder efter dets meddelelse og underretter straks Kommissionen herom.

Medlemsstaterne meddeler Kommissionen teksten til de vigtigste nationale retsforskrifter, som de vedtager på et område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 28. september 1981.

På rådets vegne

P. WALKER

Formand

BILAG

FØRSTE DEL

ANALYTISKE AFPRØVNINGER (FYSISK-KEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) AF VETERINÆRMEDICINSKE PRÆPARATER

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF BESTANDDELENE

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

De oplysninger og den dokumentation, som i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 3, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, forelægges i overensstemmelse med følgende forskrifter, idet alt foreliggende bevismateriale skal fremlægges, hvis der foretages ændringer i forhold til disse forskrifter på grund af videnskabelige fremskridt.

1. Ved »kvalitativ sammensætning af alle præparatets bestanddele« forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:
- det eller de virksomme stoffer,

- hjælpestoffer, uanset disses art eller den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, antiagglutiner, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, drivmidler osv.,

- de bestanddele, der indgår i dispenseringsformen, og som er bestemt til at nedsvælges eller til at indgives dyret på anden måde.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkeanordning.

2. Ved »almindeligt benyttede udtryk« til angivelse af præparatets bestanddele forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige anvisninger, der er givet i artikel 5, stk. 2, nr. 3, i direktiv 81/851(EØF):

- for produkter, der er opført i den europæiske farmakope eller i mangel heraf i en national farmakope i en af medlemsstaterne: altid den almindeligst anvendte benævnelse i den pågældende monografi med henvisning til nævnte farmakope,

- for andre produkter: den af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesbenævnelse, samt eventuelt en anden fællesbenævnelse, eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige benævnelse; produkter, der hverken har en international fællesbenævnelse eller en højagtig videnskabelig benævnelse, betegnes ved angivelse af deres oprindelse og fremstillingsmåde, i givet fald suppleret med alle relevante oplysninger,

- for farvestoffer: angivelsen af det »E«-nummer, som de vil få i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes medicinske specialiteter med henblik på deres farvning(* 1), ændret ved direktiv 81/464/EØF(* 2).

(* 1) EFT nr. L 11 af 14.1.1978, s. 18.

(* 2) EFT nr. L 183 af 4.7.1981, s. 33.

3. For den »kvantitative sammensætning af alle præparatets bestanddele skal der, afhængigt af dispenseringsformen, for de virksomme stoffer angives vægt eller antal af internationale enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. vægt- eller rumfangsenhed, og for hjælpestoffer, hvert enkelts vægt eller rumfang under hensyntagen til de under litra B givne anvisninger.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Disse angivelser suppleres:

- for præparater, der skal indgives dråbevis, med vægtmængden af hvert virksomt stof, der er indeholdt i det antal dråber, der svarer til den anbefalede dosis;
- for siruper, emulsioner, granulater og andre dispenseringsformer, der indgives efter rumfang, med vægten af hvert virksomt stof pr. volumenenhed.

Virksomme stoffer, som er blandinger eller derivater, betegnes kvantitativt ved deres samlede vægt, og såfremt det er nødvendigt eller har betydning, ved vægten af den eller de virksomme molekyledele (f.eks. angives for chloramphenicolpalmitat vægten af esteren og vægten af den tilsvarende chloramphenicol).

4. Biologiske enheder af præparater, der ikke er kemisk veldefinerede, og for hvilke der ikke foreligger tilstrækkelig bibliografisk dokumentation, beskrives således, at der entydigt gives oplysning om stoffets virkning, for eksempel ved angivelse af den fysiologiske virkning, hvorpå metoden til bestemmelse af dosering bygger.

B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

Den korte beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 4, i direktiv 81/851/EØF, skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

- en opregning af de forskellige faser i fremstillingen, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af dispenseringsformen har kunnet fremkalde ændringer i bestanddelene,

- ved kontinuerlig fremstilling, alle oplysninger, der kan sikre, at det færdige præparat er ensartet,

- den faktiske fremstillingsforskrift med kvantitativ angivelse af alle anvendte stoffer, idet mængderne af hjælpestoffer, i det omfang dispenseringsformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis; produkter, der forsvinder under fremstillingsprocessen, skal anføres,

- en angivelse af de stadier i fremstillingen, under hvilke der udtages prøver med henblik på kontrol under fremstillingsprocessen, når disse som følge af andre faktorer i dokumentationen forekommer nødvendige for kvalitetskontrollen af præparatet.

C. KONTROL AF RÅVARERNE

I dette litra forstås ved »råvarer« alle præparatets bestanddele og om fornødent beholderen, således som opregnet i litra a), nr. 1.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 9 og 10, i Rådets direktiv af 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig resultaterne af

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante
de forsøg, som vedrører kvalitetskontrollen af alle de anvendte bestanddele. Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i overensstemmelse med følgende forskrifter.

1. Råvarer, der er opført i farmakopeer

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Monografier i den europæiske farmakope er obligatoriske for alle produkter, der er opført heri.

For de øvrige produkters vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakope skal iagttages for de præparater, der fremstilles på dens område.

For anvendelse af artikel 5, stk. 2, nr. 9, i Rådets direktiv 81/851/EØF er det tilstrækkeligt, at bestanddelene er i overensstemmelse med forskrifterne i den europæiske farmakope eller i en medlemsstats farmakope. I dette tilfælde kan beskrivelsen af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakope.

Når en råvare, der er opført i den europæiske farmakope eller i en medlemsstats farmakope, er tilberedt ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i monografien i denne farmakope, skal der dog gøres opmærksom på disse urenheder med angivelse af det størst tilladelige indhold, og en passende undersøgelsesmetode skal foreslås.

Henvisning til tredjelandes farmakopeer kan tillades, hvis stoffet hverken er beskrevet i den europæiske farmakope eller i den pågældende nationale farmakope; i så fald fremlægges den anvendte monografi, i givet fald ledsaget af en oversættelse, der er foretaget under ansøgerens ansvar.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF.

En ansøgning om tilladelse til markedsføring skal indeholde oplysninger om, hvilke rutinemæssige undersøgelser der skal foretages af hvert råvareparti, samt, om nødvendigt, dokumentation for, at hvert råvareparti opfylder kvalitetskravene efter den relevante monografi i famakopeen.

Dersom en henvisning til en monografi i den europæiske farmakope eller i en medlemsstats nationale farmakope ikke måtte være tilstrækkelig til at garantere produktets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige angivelser af den for markedsføringen ansvarlige person.

2. Råvarer, der ikke er opført i en farmakope

De bestanddele, der ikke er indeholdt i nogen farmakope, skal beskrives i en monografi, der skal omhandle hvert af følgende afsnit:

- a) Stoffets benævnelse svarende til kravene i litra a), nr. 2, skal suppleres med enten handelsmæssige eller videnskabelige synonymer.
- b) Beskrivelse af stoffet i overensstemmelse med den, der benyttes ved affattelsen af en artikel i den europæiske farmakope, ledsaget af enhver nødvendig dokumentation, navnlig i givet fald med hensyn til molekylestrukturen; den bør i så fald være ledsaget af en kortfattet angivelse af syntesemetoden; med hensyn til produkter, der kun kan

defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførlig til at kendetegne et produkt med konstant sammensætning og virkning.

- c) Metoder til identificering kan opdeles i fuldstændige forsøgsrækker, som er anvendt ved udviklingen af præparatet, og i afprøvninger, der skal foretages rutinemæssigt.
- d) Renhedsprøver beskrives i forhold til alle forventelige urenheder, navnlig i forhold til dem, der kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt i forhold til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det præparat, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på præparatets holdbarhed, eller som kunne forvanske de analytiske resultater.
- e) Analysemetode eller -metoder beskrives udførligt, for at de kan gentages ved den kontrol, der foretages på de kompetente myndigheders anmodning; særligt udstyr, som kan anvendes, beskrives tilstrækkeligt, eventuelt vedlagt et diagram og sammensætningen af laboratoriereagenser, om fornødent suppleret med fremstillingsmetoden.

Metodens normale fejlgrænser, dens pålidelighed og grænserne for godkendelse af resultaterne skal angives nøje og eventuelt begrundes, under hensyntagen til mulighederne og den videnskabelige udvikling.

Med hensyn til de sammensatte produkter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse, må der sondres mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste betanddele, og tilfælde omfattende produkter, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades.

- f) Eventuelle særlige forsigtighedsregler ved oplagring og om fornødent holdbarhedsfrist for råvarerne anføres.

D. KONTROL UNDER FREMSTILLINGEN

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 9 og 10, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig sådanne, der angår den kontrol, som kan foretages af mellemprodukterne ved fremstillingen med henblik på at sikre konstante teknologiske kendetegn og ensartethed i fremstillingen.

Disse prøver er absolut nødvendige for at gøre det muligt at kontrollere, om præparatet er i overrensstemmelse med sammensætningen, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en metode til analytisk afprøvning af det færdige produkt, der ikke omfatter kvantitativ bestemmelse af alle de virksomme stoffer (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

Det samme gør sig gældende, når kontrollen af det færdige produkts kvalitet afhænger af de efterprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i det tilfælde, hvor præparatet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

E. KONTROL AF DET FÆRDIGE PRODUKT

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 9 og 10, i direktiv 81/851/EØF, skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig sådanne, som angår den kontrol, der foretages af det færdige produkt. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende forskrifter.

1. Almindelige kendetegn ved de forskellige

dispenseringsformer

Bestemte former for kontrol af de almindelige kendetegn, der kan foretages under fremstillingen, indgår i de obligatoriske prøver af det færdige produkt.

Til vejledning og med forbehold af eventuelle forskrifter i den europæiske farmakope eller i medlemsstaternes nationale farmakopeer anføres i nr. 5 de almindelige kendetegn, som skal efterprøves for forskellige dispenseringsformer.

Denne kontrol omfatter om fornødent bestemmelse af gennemsnitsvægte og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske forsøg, organoleptiske kendetegn, såsom klarhed, farve, smag, og fysiske kendetegn, såsom vægtfylde, pH, brydningstal, osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive normer og tolerancer.

2. Identificering og kvantitativ bestemmelse af det eller de virksomme stoffer

Beskrivelsen af metoderne til analyse af det færdige produkt skal med tilstrækkelig nøjagtighed angive de metoder, der er anvendt til identificering og kvantitativ bestemmelse af det eller de virksomme stoffer, enten i en repræsentativ gennemsnitsprøve af produktionschargen eller i en række doseringsenheder, der betragtes hver for sig.

Under alle omstændigheder skal metoderne svare til de fremskridt, der gøres inden for videnskaben, og give nærmere oplysninger og dokumentation både for den analytiske metodes normale fejlgrænser og pålidelighed og for de største tilladte afvigelser.

I visse undtagelsestilfælde med særlige komplekse blandinger, hvor kvantitativ bestemmelse af virksomme stoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan anvendes på hver produktionscharge, tillades det, at et eller flere virksomme stoffer i det færdige produkt ikke bestemmes kvantitativt, på den udtrykkelige betingelse at disse bestemmelser foretages på mellemprodukterne ved fremstillingen: denne undtagelse kan ikke udvides til at omfatte karakteriseringen af de nævnte stoffer. Denne forenklede fremgangsmåde suppleres derefter med en metode til kvantitativ bestemmelse, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve overensstemmelse med formlen for den specialitet, der er bragt i handelen.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Bestemmelsen af biologisk aktivitet er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om produktets kvalitet.

Såfremt angivelser efter litra a) viser en betydlig overdosering af virksomme stoffer ved præparatets fremstilling, skal beskrivelsen af metoderne til kontrol af det færdige produkt i givet fald omfatte en kemisk eller om fornødent en toksiko-farmakologisk undersøgelse af den ændring, dette stof er blevet udsat for, eventuelt med en karakterisering eller kvantitativ bestemmelse af nedbrydningsprodukterne.

3. Identificering og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne

Bestemmelse af den øverste grænseværdi er obligatorisk for de hjælpestoffer, der er omfattet bestemmelserne om giftstoffer, eller som anvendes som konserveringsmiddel, mens der for bestanddele, som kan antages at indvirke på legemsfunktioner, skal foretages en kvantitativ bestemmelse.

Den fremlagte metode til identificering af farvestoffer skal gøre det muligt at efterprøve, om de er tilladt i henhold til direktiv 78/25/EØF.

For så vidt det er nødvendigt, skal de øvrige hjælpestoffer karakteriseres.

4. Forsøg over manglende skadelighed

Uafhængigt af de toksiko-farmakologiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse for præparatet, skal den analytiske dokumentation indeholde oplysning om, at produktet er uskadeligt for (unormal toksicitet) eller tolereres lokalt af forsøgsdyret, hver gang en sådan kontrol skal foretages rutinemæssigt for at efterprøve præparatets kvalitet.

5. Almindelige kendetegn, der skal efterprøves systematisk for præparaterne, alt efter deres dispenseringsform

Disse krav er opstillet som vejlende og med forbehold af eventuelt bestemmelser i den europæiske farmakope eller i medlemsstaterne nationale farmakopeer.

- *Tabletter og piller:* farve, vægt og tilladte interdosisvariationer; om fornødent henfaldstid med angivelse af den anvendte bestemmelsesmetode.

- *Overtrukne tabletter:* farve, henfaldstid med angivelse af den anvendte bestemmelsesmetode; de færdige tabletters vægt; kernens vægt og tilladte vægtafvigelser pr. enhed.

- *Kapsler og gelatinekapsler:* farve henfaldstid med angivelse af den anvendte bestemmmelsesmetode; indholdets udseende og vægt med interdosisvariationer.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- *Syreresistente præparater (tabletter, kaspler, gelatinekapsler, granulater):* foruden de særlige krav til hver enkelt dispenseringsform: resistenstid og henfaldstid i forskellige syrekoncentrationer (forskellige pH-værdier) med angivelse af den af den anvendte bestemmelsesmetode.

- *Præparater med særligt beskyttelsesovertræk (tabletter, kapsler, gelatinekapsler, granulater):* foruden de særlige krav til hver enkelt dispenseringsform, efterprøvning af overtrækkets effektivitet med henblik på at opnå det tilstræbte mål.
- *Præparater med gradvis frigørelse af de aktive stoffer:* foruden de særlige krav til hver enkel dispenseringsform, krav vedrørende den gradvise frigørelse med angivelse af den anvendte bestemmelsesmåde.

- *Pulver i kapsler, pakninger og poser: indeholdets art og vægt samt interdosisvariationer.*

- Injektionspræparater: farve, nettorumfang og tilladte afvigelser fra det givne rumfang; pH, opløsningers klarhed, tilladt partikelstørrelse for suspensioner; sterilitetskontrol med beskrivelse af metoder, og om fornødent efterprøvning af pyrogenfrihed med beskrivelse af den anvendte metode.

- *Tørstofampuller:* mængde pr. ampul og interdosisvariationer; krav til sterilitet og efterprøvning heraf.

- *Drikkeampuller:* farve, udseende, nettorumfang og interdosisvariationer.

- *Salver, cremer, m.m.:* farve og konsistens, vægt og tilladte afvigelser; beholderens art; i visse tilfælde mikrobiologisk kontrol.

- *Suspensioner:* farve; i tilfælde af bundfald mulighed for genoprettelse af suspension.

- *Emulsioner:* farve; art; stabilitet.

- *Suppositiorier, stifter og præparater til indføring i livmoderhulen:* farve, vægt og interdosisvariationer; smeltetemparatur eller henfaldstid, med beskrivelse af den anvendte metode.

- *Aerosoler:* beskrivelse af beholder og ventil med angivelse af ydelsen; tilladt partikelstørrelse, hvis produktet er bestemt til indånding.

- *Øjendråber, øjensalver, øjenbadevande:* farve; udseende; sterilitetskontrol med beskrivelse af den anvendte metode; eventuelt klarhed eller tilladt partikelstørrelse i suspensionerne, bestemmelse af pH.

- *Siruper, vandige opløsninger m.m.:* farve, udseende.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- *Forblandinger til foderlægemidler:* ud over de særlige krav til hver enkelt dispenseringsform, alle relevante oplysninger om forblandingens egenskaber, der gør det muligt at fremstille et tilstrækkeligt homogent og tilstrækkeligt stabilt foderlægemiddel.

- *Præparater til indføring i yveret gennem pattekanalen:* farve, konsistens, vægt, og for præparater i form af enhedsinjektionsdoser den vægt, der kan anvendes, og interdosisvariationer; sterilitetskontrol, bestemmelse af pH.

F. HOLDBARHEDSFORSØG
De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 6 og 9, i direktiv 81/851/EØF, skal ledsage ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med følgende forskrifter:

De undersøgelser, der har sat ansøgeren i stand til at bestemme den foreslåede holdbarhedsperiode, skal beskrives; i tilfælde af forblandinger til foderlægemidler skal der om nødvendigt ligeledes gives oplysninger om holdbarhedsperioden for de foderlægemidler, som er fremstillet af disse forblandinger, i overensstemmelse med brugsanvisningen.

Såfremt der er mulighed for, at et færdigt produkt kan danne giftige nedbrydningsprodukter, skal ansøgeren oplyse dette samt angive metoderne til karakterisering eller kvantitativ bestemmelse.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrunder den foreslåede holdbarhedsperiode under normale eller eventuelt særlige opbevaringsforhold.

En undersøgelse af præparatets og beholderens indvirkning på hinanden skal forelægges i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater eller aerosoler til indvortes brug.

ANDEN DEL

TOKSOKOLOGISKE OG FARMAKOLOGISKE FORSØG

Beskyttelse af dyret som et levende væsen bør tages i betragtning; dog er en vis toksicitet og en vis risiko for dyret for så vidt angår veterinærmedicinske præparater tilladelige på betingelse af, at denne toksicitet ikke får følger for mennesket, samt når behandlingen af dyret er berettiget ud fra et terapeutisk og/eller økonomisk synspunkt.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 10, i direktiv 81/851/EØF skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med bestemmelserne i kapitel I og II.

KAPITEL 1

FORSØGENES GENNEMFØRELSE

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

A. INDLEDNING

De toksikologiske og farmakologiske forsøg skal fastlægge:

1. Toksicitetsgrænserne for præparatet og dets eventuelle farlige eller uønskede virkninger ved forskriftsmæssig brug for dyr, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til sygdommens alvor.

2. De farmakologiske egenskaber i kvalitativt og kvantitativt forhold til den anvendelse, der er anbefalet for dyr.

3. I hvilket omfang og i hvor lang tid efter præparatets anvendelse på dyret der kan påvises restkoncentrationer af præparatet i levnedsmidler, der hidrører fra det pågældende dyr, hvilke eventuelle skadelige virkninger disse restkoncentrationer kan have for mennesker, samt hvilke ulemper de kan medføre ved industriel forarbejdning af levnedsmidlerne.

Alle resultaterne skal være pålidelige og almengyldige. Matematiske og statistiske fremgangsmåder anvendes ved udarbejdelsen af forsøgsmetoderne og ved vurderingen af resultaterne i det omfang, det er berettiget. Desuden er det nødvendigt at oplyse klinikkerne om produktets terapeutiske anvendelsesmuligheder og om de med dets anvendelse forbundne risici.

B. UNDERSØGELSE AF TOKSICITET

1. Toksicitet ved enkeltindgift

Ved prøve for toksicitet ved enkeltindgift forstås den kvalitative og kvantitative undersøgelse af de toksiske fænomener, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det eller de virksomme stoffer, der er indeholdt i præparatet i det forhold, hvori disse stoffer forekommer i selve præparatet.

Selve dispenseringsformen underkastes, når det anses for nødvendigt, en prøve for akut toksicitet.

Prøven for toksicitet ved enkeltindgift skal foretages på mindst to pattedyrarter af kendt stamme og normalt ved mindst to indgiftsmåder. I stedet for at foretage undersøgelsen på to pattedyrarter kan den udføres på en pattedyrart og på en dyreart af en anden kategori, som præparatet er bestemt for. Den ene indgiftsmåde skal være den samme som eller ligne den, der anbefales for den dyreart, som præparatet er bestemt for, mens den anden måde skal kunne sikre produktets absorption. Undersøgelsen skal foretages på lige store antal han- og hundyr.

Denne undersøgelse skal beskrive iagttagne symptomer, herunder lokale reaktioner, og skal så vidt muligt give oplysning om LD50-værdien med pålidelighedsgrænse (95%). Observationstiden for dyrene angives nærmere af forsøgslederen og må ikke være under en uge.

I tilfælde af kombinationer af virksomme stoffer foretages undersøgelsen for at efterprøve, om der optræder en potenserende virkning eller nye toksiske virkninger.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

2. Toksicitet ved gentagen indgift

Prøverne for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise funktionelle og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af stoffer eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og fastslå betingelserne for deres forekomst i forhold til dosisstørrelse.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres mindst en prøve, hvis varighed afhænger af betingelserne for klinisk anvendelse, og som har til formål ved forsøg at fastslå uskadelighedsgrænserne for det undersøgte produkt. Forsøgslederen skal begrunde prøvernes omfang og varighed samt de valgte doser.
Hvis forsøgslederen imidlertid, specielt under hensyntagen til præparatets anvendelsesmåde, finder det passende at undlade at foretage denne undersøgelse, skal han give en fyldestgørende begrundelse herfor.

Forsøgene ved gentagen indgift skal udføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene ikke må tilhøre gnaverne. I stedet for at foretage undersøgelsen på to pattedyrarter kan den udføres på en pattedyrart og på en anden dyreart, som præparatet er bestemt for. Ved valget af indgiftsmåde(r) skal der tages hensyn til den påtænkte terapeutiske anvendelse og til resorptionsmulighederne. Indgiftsmåde og -hyppighed skal klart anføres.

Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at den fremkalder skadelige virkninger, idet mindre doser da gør det muligt at bestemme dyrets tolerance over for det nye produkt.

Vurderingen af de toksiske virkninger foretages på grundlag af en undersøgelse af adfærd, vækst, blodbillede og funktionsprøver, navnlig sådanne, der angår ekskretionsorganerne, samt på grundlag af obduktionserklæringer ledsaget af de dertil knyttede histologiske undersøgelser. Valget af type og omfang af hver undersøgelsesgruppe er afhængigt af den anvendte dyreart, og skal rette sig efter den videnskabelige erkendelses stade.

I tilfælde af nye kombinationer af stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv, vil prøver ved gentagen indgift kunne forenkles på passende måde efter dokumentation fra forsøgslederens side undtagen i tilfælde, hvor undersøgelsen af toksicitet har påvist potenserende virkninger eller nye toksiske virkninger. Stoffer, der under en udstrakt terapeutisk anvendelse på mennesker og dyr i mindst tre år og efter kontrollerede undersøgelser har vist sig at være uskadelige, ligestilles med stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter disse normer.

3. Bestemmelse af tolerancen hos det dyr, som præparatet er bestemt for

Denne undersøgelse skal udføres på alle de dyrearter, som præparatet er bestemt for. Formålet er ved forsøg at bestemme den lokale og den almindelige tolerance over for præparatet hos dyrearter, som præparatet er bestemt for, med henblik på bestemmelse af en tolerancedosis, der

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

er tilstrækkelig stor til at skabe en passende sikkerhedsmargen, samt en beskrivelse af kliniske symptomer på overskreden tolerance efter de anbefalede anvendelsesmåder. Forsøgsrapporten skal indeholde flest mulige detaljer vedrørende de forventede farmakologiske virkninger og uønskede bivirkninger, idet disse sidste må vurderes under hensyntagen til forsøgsdyrenes eventuelle meget store værdi.

Præparatet indgives på en måde, der er egnet til at fremkalde de tilstræbte farmakologiske virkninger.

Når forsøgene udføres på dyr, som hver for sig er meget kostbare, kan forsøgene gennemføres ved hjælp af sekvensmetoden, som er beskrevet i tillægget.

4. Toksisk virkning på fosteret
Denne prøve består i undersøgelse af de toksiske og abortive virkninger, som det er muligt at iagttage på fosteret, når det undersøgte præparat også er bestemt til at anvendes til drægtige hundyr. Når der under de prøver, der gennemføres som led i undersøgelsen af virkningerne af restkoncentrationer, konstateres tegn på toksicitet på fosteret, eller når der ved andre undersøgelser uden forbindelse med ovennævnte undersøgelse opstår tvivl herom, kan der kræves afprøvninger på det dyr, som præparatet er bestemt for. Disse kan foretages i forbindelse med de kliniske forsøg.

5. Undersøgelse af forplantningsfunktionen

Hvis resultaterne af andre forsøgsrækker afslører faktorer, der giver formodning om ændringer i forplantningsevnen hos han- eller hundyr eller om skadelige virkninger for afkommet, bør forplantningsevnen kontrolleres på passende måde.

Et hjælpestof, som for første gang anvendes på det farmaceutiske område, betragtes som et virksomt stof.

C. UNDERSØGELSE AF DE FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

1. Farmakodynamik

Ved farmakodynamik forstås undersøgelse af de af præparatet fremkaldte variationer i organismens funktioner, hvad enten disse er normale eller eksperimentelt ændrede.

Denne undersøgelse bør udføres efter to særskilte principper.

På den ene side skal undersøgelsen på passende måde beskrive de virkninger, som ligger på grund af den anbefalede praktiske anvendelse, idet resultaterne udtrykkes i kvanti tativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt som det er muligt, sammenlignet med et produkt, hvis virkning er kendt. Hvis et produkt hævdes at have en højere terapeutisk virkning, skal forskellen påvises ved hjælp af pålidelighedsgrænser.

På den anden side skal forsøgslederen give en generel farmakologisk karakteristik af stoffet med særlig henblik på muligheden for bivirkninger. I almindelighed er det formålstjenligt at undersøge de vigtigste funktioner. Jo nærmere de doser, der kan fremkalde bivirkninger, kommer de doser, der fremkalder de virkninger, der tilsigtes med produktet, jo grundigere skal en sådan undersøgelse være.

Forsøgsteknikken skal, når den ikke er sædvanemæssig, beskrives på en sådan måde, at den kan gentages, og forsøgslederen må påvise dens værdi. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt og, for visse typer af forsøg, med angivelse af deres statistiske signifikans.

En eventuel kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen dosering skal ligeledes undersøges. Undtagelse herfra skal behørigt begrundes.
Stofkombinationerne kan være resultatet enten af farmakologiske forudsætninger eller af kliniske indikationer. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse klart påvise de interaktioner, som gør selve stofkombinationen anbefalelsesværdi til klinisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for stofkombinationen søges gennem kliniske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og forsøgslederen skal under alle omstændigheder kontrollere omfanget af de sekundære virkninger. Hvis kombination indeholder et nyt virksomt stof, må dette stof først have været genstand for en tilbundsgående undersøgelse.

2. Farmakokinetik

Ved farmakokinetik forstås stoffers skæbne i organismen. Farmakokinetikken omfatter studiet af resorption, fordeling, biokemisk omsætning og udskillelse.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan udføres ved fysiske, kemiske eller biologiske metoder samt ved iagttagelse af selve lægemidlets farmakodynamiske egenskaber.

Oplysninger om fordeling og udskillelse er nødvendige for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og for produkter, hvis brug hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger, og i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for anvendelse på dyr eller til konstatering af restkoncentrationer i levnedsmidler.

I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendt og efter dette direktivs normer undersøgte stoffer kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske virkninger og de kliniske prøver berettiger dertil. Stoffer, som har vist sig virksomme og uskadelige ved en udstrakt anvendelse gennem mindst tre år ved sygdomsbehandling af mennesker og dyr og ved kontrollerede undersøgelser, ligestilles med allerede kendte stoffer, som er undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv.

D. UNDERSØGELSE FOR RESTKONCENTRATIONER

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Ved »restkoncentrationer« forstås i dette direktiv alle virksomme stoffer eller deres metabolitter, som bliver tilbage i kød og andre levnedsmidler hidrørende fra dyr, på hvilke det pågældende præparat er anvendt.

Formålet med denne undersøgelse er at fastslå, om der findes restkoncentrationer, og eventuelt under hvilke forhold og i hvilket omfang disse bliver tilbage, i levnedsmidler hidrørende fra behandlede dyr, samt den ventetid, der skal overholdes for at fjerne en eventuel helbredsmæssig risiko for forbrugerne og/eller ulemper ved den industrielle forarbejdning af levnedsmidlerne.

Vurderingen af den fare, som restkoncentrationer frembyder, indebærer bestemmelse af eventuel tilstedeværelse af restkoncentrationer hos dyr, der er behandlet med præparatet på normal forskriftmæssige måde, samt undersøgelse af virkningerne af disse restkoncentrationer.

1. Bestemmelse af restkoncentrationer
Ved gennemførelsen af denne undersøgelse skal der især tages hensyn til resultaterne af de farmakokinetiske undersøgelser. På forskellige tidspunkter, efter at præparatet sidst er indgivet dyret, bestemmes indholdet af restkoncentrationer ved hjælp af passende fysiske, kemiske og biologiske metoder; de anvendte metoder beskrives med hensyn til teknisk gennemførelse, pålidelighed og følsomhed. De opnåede resultater skal så vidt muligt efterprøves, såfremt dette har praktisk betydning, idet mindste stikprøvevis på syge dyr, for hvilke det pågældende præparat anbefales.

Det er absolut nødvendigt at foreslå kontrolforanstaltninger, der kan praktiseres som led i en rutinemæssig undersøgelse, og som er så følsomme, at det er muligt med sikkerhed at bestemme, hvorvidt der i levnedsmidler af animalsk oprindelse findes restkoncentrationer, som kan frembyde en fare for sundheden.

2. Undersøgelse af restkoncentrationers

virkninger

- a) *Restkoncentrationernes toksicitet - oral undersøgelse*

Oral undersøgelse af restkoncentrationernes toksicitet skal udføres forskelligt, alt efter om præparatet elimineres uomdannet eller omdannet (metaboliseret). I første tilfælde kan der arbejdes direkte med præparatet. I andet tilfælde er det også nødvendigt at udføre forsøg med de væsentligste metabolitter, som især findes i levnedsmidler. Hvis disse metabolitter ikke kan isoleres eller syntetiseres, må undersøgelsen gennemføres på anden vis; der kan her foretages en »relæ«-toksicitetsprøve.

Forsøgene foretages oralt på to pattedyrarter, hvoraf den ene ikke må tilhøre gnaverne. Sådanne undersøgelser varer sædvanligvis 3-6 måneder. Hvis der arbejdes direkte med præparatet eller med en metabolit, skal dosis bestemmes i relation til de faktisk forekommende restkoncentrationer og fastlægges sådan, at den største dosis så vidt muligt fremkalder skadelig

virkning, hvorefter de mindre doser gør det muligt at bestemme dyrets tolerancemargen. Hvis »relæ«-toksicitetsprøven benyttes, begrænses gradationen af doserne opad af mængden af de faktisk forekommende restkoncentrationer.

Vurderingen af de toksiske virkninger foretages på grundlag af en undersøgelse af adfærd, vækst, blodbillede og funktionsprøver, navnlig sådanne, der angår ekskretionsorganerne, samt på grundlag af obduktionserklæringer ledsaget af de dertil knyttede histologiske undersøgelser. Valget af type og omfang af hver undersøgelsesgruppe er afhængigt af den anvendte dyreart og skal rette sig efter den videnskabelige erkendelses stade.

- b) *Andre virkninger af restkoncentrationer - oral undersøgelse*

Restkoncentrationernes virkning på forplantningsfunktionen skal undersøges på både han- og hungnavere.

Forsøg, der kan afsløre kræftfremkaldende virkninger, er absolut nødvendige:
1. for stoffer, der frembyder en nær kemisk analogi med forbindelser, der er erkendt som kræftfremkaldende eller som medvirkende til kræftfremkaldelse;

2. for stoffer, som ved toksikologiske prøver ved gentagen indgift har fremkaldt mistænkelige symptomer;

3. når det af resultaterne af undersøgelsen til påvisning af mutagene virkninger fremgår, at der er risiko for kræftfremkaldende virkninger.

Forsøg, der kan afsløre teratogene virkninger, er absolut nødvendige:

1. for stoffer, der frembyder en nær kemisk analogi med produkter, der er erkendt som teratogene;

2. for stoffer, som ved undersøgelser for påvirkning af formeringsevnen har fremkaldt mistænkelige symptomer;

3. for nye molekyler, hvis kemiske struktur ikke er analoge med allerede kendte præparater.

Undersøgelsen for teratogene virkninger foretages på mindst to dyrearter: kaniner (af en race, der er følsom over for stoffer, der antages at være toksiske over for fostret) og rotter eller mus (med angivelse af stamme). tilrettelæggelsen af forsøget (antal dyr, doser, tidspunkt for indgift og kriterier for vurdering af resultaterne bestemmes under hensyntagen til den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, og til den grad af statistisk signifikans, der tilsigtes med resultaterne.

Desuden er det nødvendigt at foretage en undersøgelse for eventuelle mutagene virkninger ved hjælp af en passende prøve (for eksempel Ames-prøven) til vurdering af risici.

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Det er ønskeligt, at der foretages en undersøgelse for allergene egenskaber.

- c) *Ulemper i forbindelse med industriel forarbejdning af levnedsmidler*

I visse tilfælde kan det være nødvendigt at foretage forsøg for at bestemme, om restkoncentrationer frembyder ulemper for de teknologiske processer ved industriel forarbejdning af levnedsmidler.

3. Undtagelser

Hvis det konstateres, at præparatet udskilles hurtigt og fuldstændigt, eller hvis det kun anvendes lejlighedsvis, er undersøgelser af restkoncentrationers virkning i henhold til litra a), b) og c) ikke nødvendige. I disse tilfælde skal ventetiden fastlægges under hensyn til de oplysninger, der kan indhentes herom, således at der ikke er risiko for forbrugerne af levnedsmidlerne.

E. PRÆPARATER TIL LOKAL BRUG
Dersom et præparat er bestemt til lokal brug, bør resorptionen undersøges på den dyreart, til hvilken den er bestemt. Hvis det påvises, at resorptionen er ubetydelig, kan toksikologiske forsøg ved gentagen indgift, forsøg med henblik på toksiskvirkning på fostret og kontrol af forplantningsfunktionen som omhandlet i litra b) nr. 2, 4 og 5, undlades.

Hvis præparatet resorberes i en sådan grad, at der fremkommer betydelige restkoncentrationer eller betydelig farmakodynamisk virkning, eller hvis det må påregnes, at dyret efter forskrifterne indtager præparatet oralt, skal dette undersøges i henhold til forskrifterne i litra b), c) og d).

Under alle omstændigheder må forsøg med henblik på lokal tolerance ved gentagen anvendelse gennemføres og indbefatte histologisk kontrol. Hvis et præparat ikke resorberes, men alligevel via det omhandlede dyr kan kontaminere et levnedsmiddel (f.eks. pattestifter), skal der i hvert enkelt tilfælde gennemføres en undersøgelse for restkoncentrationer i henhold til litra d).

F. RESISTENS

Der skal indgives oplysninger om tilfælde af resistente organismer i præparater (navnlig antimikrobiske), som anvendes profylaktisk eller til behandling af infektionssygdomme hos dyr.

KAPITEL II

FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Som ved ethvert videnskabeligt arbejde skal materialet vedrørende toksikologiske og farmakologiske forsøg omfatte:

- a) en indledning til afgrænsning af emnet, eventuelt ledsaget af hensigtsmæssige bibliografiske oplysninger;

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

- b) en udførligt beskrevet forsøgsplan med begrundelse for eventuel udeladelse af visse af de ovenfor nævnte forsøg, en beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af forsøgsdyrenes art, race, stamme, oprindelse, antal, miljøbetingelser og anvendt foder, idet det bl.a. præciseres, om dyrene er specifikt patogenfri (SPF) eller almindelige forsøgsdyr;
- c) alle opnåede resultater, gunstige som ugunstige, original data, beskrevet så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning; til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af kymogrammer, mikrofotografier osv.,
- d) en statistisk vurdering af resultaterne, når forsøgsprogrammet og variabiliteten kræver det;
- e) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, der fører til konklusioner med hensyn til produktets toksikologiske og farmakologiske egenskaber, dets sikkerhedsmargener hos forsøgsdyret og det dyr, præparatet er bestemt for, og dets eventuelle bivirkninger, dets anvendelsesområder, de virksomme doseringer og mulige uforligeligheder;
- f) oplysninger om, hvorvidt de i præparatet indeholdte stoffer anvendes som lægemiddel til menneskebrug; hvis dette er tilfældet, skal alle oplysninger om virkninger (inklusive bivirkninger), der er observeret hos mennesker, samt årsagerne hertil, i det omfang disse kan være af betydning for vurderingen af det veterinærmedicinske præparat, indgå i materialet, i givet fald belyst med forsøgsresultater eller bibliografisk dokumentation; når stoffer, der er indeholdt i præparatet, ikke, eller ikke længere, benyttes som lægemiddel til mennesker, bør dette begrundes;
- g) en detaljeret beskrivelse og en grundig diskussion af forsøgsresultater vedrørende mulige restkoncentrationer i levnedsmidler samt vurdering af risici for mennesker. Alle forhold, der kan være af betydning, især vedrørende menneskers spisevaner og den miljøbestemte forurening med fremmede stoffer, bør tages i betragtning. På grundlag af denne beskrivelse skal der stilles forslag om tilbageholdelsestidens længde ved den anbefalede anvendelsesmåde, idet disse tilbageholdelsestider - under hensyntagen til en passende sikkerhedsmargen - skal fastsættes således, at restkoncentrationer ikke forekommer i levnedsmidler eller, hvis dette ikke er muligt, således at enhver skadelig påvirkning af mennesker kan udelukkes ved, at der anlægges internationalt anerkendte vurderingskriterier: »no effect level«, acceptabel dagligdosis (ADI), sikkerhedsfaktor 1:100 eller- 1:100 afhængigt af de foreliggende oplysninger, osv.;
- h) alle nødvendige elementer for bedst muligt at oplyse klinikeren om anvendeligheden af det foreslåede produkt; diskussionen suppleres med forslag vedrørende bivirkninger og til muligheder for behandling af akutte forgiftninger hos det dyr, præparatet er bestemt for;
- i) et resume og nøjagtige bibliografiske henvisninger.

TREDJE DEL

KLINISKE FORSØG

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 10, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med bestemmelserne i kapitel I og II.

KAPITEL I

UDFØRELSE AF FORSØGENE

Formålet med de kliniske forsøg er at påvise eller efterprøve den terapeutiske virkning af præparatet, samt at give oplysninger om indikationer og kontraindikationer hos hver dyreart, alder, anvendelsesmåde, eventuelle bivirkninger og dets uskadelighed, når præparatet anvendes efter forskrifterne.

Forud for kliniske forsøg skal der altid udføres tilstrækkelige toksikologiske og farmakologiske forsøg efter forskrifterne i dette direktiv og så vidt muligt på en eller flere af de dyrearter, som præparatet senere tænkes anvendt på. Forsøgslederen skal gøre sig bekendt med konklusionerne af disse tidligere gennemførte forsøg.

De kliniske forsøg skal så vidt muligt udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede forsøg); i den udstrækning, det er økonomisk forsvarligt, skal der desuden drages sammenligning mellem den opnåede (terapeutiske) virkning og virkningen af et placebopræparat, respektive en udeladelse af behandling og/eller behandling med et allerede anvendt præparat, hvis terapeutiske virkning er kendt. Alle opnåede resultater, såvel positive som negative, skal meddeles.

Endvidere skal der gives oplysninger om samtlige metoder, der er anvendt for at stille diagnosen. Resultaterne skal meddeles kvantitativt eller traditionelt, f.eks. ved anvendelse af afkrydsning.

KAPITEL II

OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Oplysningerne vedrørende de kliniske forsøg skal forelægges så detaljeret, at de muliggør en objektiv bedømmelse.

1. Journaler (undersøgelsesskemaer) for de

kliniske observationer

Alle oplysninger skal meddeles af hver forsøgsleder; i tilfælde af individuel behandling skrives der journal for observationerne på hvert enkelt individ, mens der ved flokbehandling skrives journal for flokken af dyr.

De givne oplysninger rubriceres på følgende måde:

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

- a) forsøgslederens navn, adresse, stilling og universitetsgrad;
- b) sted og dato behandling samt dyreejerens navn og adresse;
- c) i alle tilfælde af individuel behandling - og i det omfang det er muligt ved flokbehandling - skal der foreligge en fuldstændig beskrivelse af forsøgs- og kontroldyr, dvs. angivelse af navn eller registreringsnummer, art, race eller stamme, alder, vægt og køn (for hundyr gives oplysninger om drægtighed, mælkeydelse, æglægning osv.);
- d) angivelse af opdræt og fodring, samt i givet fald detaljerede oplysninger om art og mængder af afsætningsstoffer i foderet;
- e) så fuldstændige oplysninger som muligt om dyret med beskrivelse af eventuelle sygdommes opståen og forløb i forsøgsperioden;
- f) diagnose samt grundlaget, hvorpå diagnosen er stillet;
- g) symptomer og sygdommens sværhedsgrad om muligt ved brug af traditionelle kriterier (f.eks. afkrydsning);
- h) dosering af lægemidlet, anvendelsesmåde, anvendelseshyppighed og eventuelt de forsigtighedsforanstaltninger, der er truffet ved anvendelsen (f.eks. injektionernes varighed);
- i) behandlingens varighed og den efterfølgende observationsperiode;
- j) alle oplysninger om tidligere eller samtidig anvendelse af andre præparater inden for forsøgsperioden bør meddeles, og eventuelle konstaterede interaktioner skal anføres;
- k) alle resultater af kliniske forsøg inklusive ugunstige eller negative resultater med fuldstændig angivelse af de kliniske observationer og resultater af objektive kliniske undersøgelser (laboratorieanalyser, funktionsprøver), der er nødvendige ved bedømmelsen af ansøgningen; de anvendte metoder skal angives tillige med betydningen af diverse iagttagne afvigelser (variationer i metoden, individuelle variationer og behandlingens indflydelse); hvis der konstateres en farmakodynamisk virkning på dyret, er det ikke i sig selv tilstrækkeligt til, at man kan drage konklusioner vedrørende en eventuel terapeutisk virkning;
- l) alle oplysninger om de konstaterede bivirkninger, hvad enten disse er skadelige eller ikke, samt om de foranstaltninger, der er truffet som følge heraf; forholdet mellem årsag og virkning skal om muligt undersøges;
- m) indflydelse på ydelsen (f.eks. ægproduktion, mælkeydelse, frugtbarhed);
- n) konklusioner for hvert enkelt behandlet dyr eller for hver gruppe af behandlede dyr.

Hvis en eller flere af oplysningerne under litra a)-n) mangler, skal det begrundes.

Hvis ansøgeren for visse terapeutiske indikationers vedkommende kan påvise, at han ikke er i stand til at levere fuldstændige oplysninger om den terapeutiske virkning, fordi:

- a) de for de pågældende lægemidler angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan være pligtig til at fremskaffe fuldstændige oplysninger,
- b) videnskabens udviklingstrin ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger,

kan tilladelsen til markedsføring gives med følgende forbehold:

- a) det pågældende præparat må kun udleveres på recept og må i givet fald kun indgives under streng veterinær kontrol;
- b) indlægssedlen samt alle oplysninger skal henlede dyrlægens opmærksomhed på, at der i visse udtrykkeligt angivne henseender endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende præparat.

Den ansvarlige for markedsføringen af det veterinærmedicinske præparat træffer alle de nødvendige foranstaltninger til sikring af, at de originale dokumenter, der har tjent som grundlag for de givne oplysninger, opbevares i mindst fem år at regne fra datoen for fremsendelsen af sagen til den kompetente myndighed.

2. Resume og konklusioner

De kliniske iagttagelser, der er omhandlet under nr. 1, skal sammenfattes, idet der gives en oversigt over forsøgene og forsøgsresultaterne med særlig angivelse af:

- a) antal dyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn;
- b) det antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse;
- c) hvorvidt kontroldyrene

- ikke har været genstand for terapi
- har fået et placebopræparat,

- har fået et præparat med kendt virkning;

- d) iagttagelser vedrørende indflydelse på ydelsen (f.eks. ægproduktion, mælkeydelse, frugtbarhed), når præparatet er bestemt til anvendelse på dyr med stor ydeevne;
- f) angivelse af, hvilke forsøgsdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning;
- g) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og variable faktorer kræver en sådan.

Endelig skal forsøgslederen uddrage generelle konklusioner, idet han på grundlag af det eksperimentelle bevismateriale udtaler sig om følgende: uskadelighed ved forskriftsmæssig brug, præparatets terapeutiske virkning med alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt i givet fald konstaterede interaktioner med andre præparater eller fodertilsætningsstoffer, særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse og kliniske tegn på overdosering.

Tillæg

SEKVENSMETODEN

Denne metode består i, at der på grundlag af de farmakologisk set tilstrækkelige doser, som er bestemt ved forsøgene med præparatet, og under hensyn til de tolerancedoser, som er iagttaget ved undersøgelse for toksicitet ved enkeltindgift i henhold til anden del, litra B, nr. 1, beregnes en teoretisk dosis, som ikke er dødbringende for det pågældende dyr. Denne dosis gives til forsøgsdyret, som derpå iagttages meget nøje for at få de flest mulige oplysninger om virkningen af præparatet. Hvis dyret ikke viser noget symptom på overskreden tolerance, gentages forsøget med en af forsøgslederen bestemt større dosis på et andet dyr. Hvis dyret ikke reagerer negativt på denne dosis, fortsættes forsøget med en større dosis. Fremkomsten af symptomer på toksisk virkning på et givet tidspunkt gør det muligt at fastlægge den dosis, som ikke må overskrides. Hvis dyret dør, gentages forsøget med en lavere dosering osv. I alle tilfælde skal der fastlægges en enkeltdosering, som gør det muligt at opnå gunstige farmalogiske virkninger uden at være skadelig for det behandlede dyr.

Bilag 3

Bilag 3 indeholder direktiv 93/39 EØF om ændring af direktiv 65/65 EØF, 75/318 EØF og 75/319 EØF om lægemidler

II

(Retsakter hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

RÅDET
Rådets direktiv 93/39/EØF

af 14. juni 1993

om ændring af direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF og 75/319/EØF om lægemidler

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR -

under henvisning til Traktaten om Oprettelse af Det Europæiske Økonomiske Fællesskab, særlig artikel 100 A,

under henvisning til forslag fra Kommissionen (* 1),

i samarbejde med Europa-Parlamentet (* 2),

under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg (* 3), og ud fra følgende betragtninger:

Der bør træffes foranstaltninger til gradvis oprettelse af det indre marked i løbet af perioden indtil den 31. december 1992; det indre marked indebærer et område uden indre grænser med fri bevægelighed for varer, personer, tjenesteydelser og kapital;

i henhold til artikel 15, stk. 2, i Rådets andet direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om farmaceutiske specialiteter (* 4) skal Kommissionen forelægge Rådet et forslag indeholdende egnede foranstaltninger, der sigter mod fjernelse af endnu bestående hindringer for den frie bevægelighed for farmaceutiske specialiteter;

af hensyn til folkesundheden og forbrugeren af lægemidler er det nødvendigt, at beslutninger og markedsføringstilladelser for lægemidler udelukkende baseres på kvalitets-, sikkerheds- og virkningskriterier; disse kriterier er i vid udstrækning harmoniseret ved direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler (* 5), ved direktiv 75/319/EØF samt Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler (* 6); medlemsstaterne bør imidlertid undtagelsesvis kunne forbyde, at der på deres område anvendes lægemidler, som er i strid med objektivt definerede principper for offentlig orden eller sædelighed;

med undtagelse af lægemidler, som henhører under Fællesskabets centraliserede godkendelsesprocedure, der er indført ved Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering (* 7), bør en tilladelse til at markedsføre et lægemiddel i en medlemsstat i princippet anerkendes myndighederne i de øvrige medlemsstater, medmindre der er tungtvejende grunde til at formode, at godkendelse af det pågældende lægemiddel kan indebære sundhedsfare; hvis der opstår uenighed mellem medlemsstater om et lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning, bør der foretages en videnskabelig vurdering af spørgsmålet i Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter, der er tilknyttet Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, og den videnskabelige vurdering skal føre til en enkelt afgørelse vedrørende stridsspørgsmålet, som skal være bindende for de berørte medlemsstater; afgørelsen bør vedtages ved en hurtig procedure, der sikrer snævert samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne;

(* 1) EFT nr. C 330 af 31.12.1990, s. 18, og EFT nr. C 310 af 30.11.1991, s. 22.

(* 2) EFT nr. C 183 af 15.7.1991, s. 187, og EFT nr. CC 150 af 31.5.1993.

(* 3) EFT nr. C 269 af 14.100.1991, s. 84.

(* 4) EFT nr. L 147 af 9.6.1975, s. 13. Direktiv er senest ændret ved direktiv 92/27/EØF (EFT nr. 113 af 30.4.1992, s. 8).

(* 5) EFT nr. 22 af 9.2.1965, s. 369/65. Direktivet er senest ændret ved direktiv 92/27/EØF (EFT nr. L 113 af 30.4.1992, s. 8).

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

(* 6) EFT nr. L 147 af 9.6.1975, s. 1. Direktiv er senest ændret ved Kommissionens direktiv 91/507/EØF (EFT nr. L 270 af 26.9.1991, s. 32).

(* 7) Se side 1 i denne Tidende.

for at beskytte folkesundheden bedre og undgå unødigt dobbeltarbejde i forbindelse med behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelser for lægemidler bør medlemsstaterne systematisk udarbejde evalueringsrapporter for hvert lægemiddel, de godkender, og på anmodning udveksle disse rapporter; en medlemsstat bør endvidere kunne indstille behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, som er behandlingen i en anden medlemsstat, med henblik på at anerkende sidstnævnte medlemsstats afgørelse;

efter oprettelsen af det indre marked kan der kun gives afkald på specifik kontrol med kvaliteten af lægemidler, der importeres fra tredjelande, hvis Fællesskabet har truffet passende foranstaltninger for at sikre, at den nødvendige kontrol udføres i eksportlandet;

det er ønskeligt at systematisere og forbedre samarbejdet og udvekslingen af oplysninger mellem medlemsstaterne vedrørende kontrol med lægemidler, herunder navnlig den overvågning af bivirkningerne under faktiske anvendelsesvilkår, der finder sted i medlemsstaternes lægemiddelovervågningssystemer -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

I direktiv 65/65/EØF foretages følgende ændringer:

- 1) Artikel 3 affattes således:

»*Artikel 3*

Intet lægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har givet tilladelse til markedsføring i henhold til dette direktiv, eller der er givet tilladelse dertil i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering (*).

- (*) EFT nr. L 241 af 24.8.1993, s. 1.

Bestemmelserne i dette direktiv berører ikke medlemsstaternes myndigheders beføjelser hverken med hensyn til fastsættelse af priserne på lægemidler eller disses medtagelse i anvendelsesområdet for de nationale sygesikringsordninger på grundlag af sundhedsmæssige, økonomiske og sociale forhold.

- 2) Følgende stykke indsættes i artikel 4 efter stk. 1:

»Den person, der er ansvarlig for markedsføringen, skal være etableret i Fællesskabet. For så vidt angår lægemidler, der er godkendt på tidspunktet for iværksættelsen af dette direktiv, skal medlemsstater om nødvendigt anvende denne bestemmelse ved den femårige forlængelse af markedsføringstilladelsen, der er omhandlet i artikel 10.«

- 3) I artikel 4, stk. 2, affattes nr. 6 og 11 således:

6. Dosering, dispenseringsform, anvendelsesområde samt formodet holdbarhed.

I givet fald årsager til eventuelt forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger ved oplagring af lægemidlet, ved dets indgift i patienter og ved bortskaffelse ved affaldsprodukter samt en angivelse af eventuelle mulige miljøfarer ved lægemidlet.'

11. Genparter af en eventuel tilladelse til markedsføring af lægemidlet i en anden medlemsstat eller i et tredjeland sammen med en liste over de medlemsstater, hvor en ansøgning om tilladelse, der er indgivet i overensstemmelse med dette direktiv, er til behandling. Genparter af resumeet af produktegenskaberne, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 4 a eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 4b. Genparter af indlægssedlen, som foreslået i henhold til artikel 6 i direktiv 92/27/EØF eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 10 i samme direktiv. Nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om nægtelse af tilladelse, det være sig i Fællesskabet eller i et tredjeland, og begrundelserne for disse.

Disse oplysninger ajourføres regelmæssigt.'

- 4) Artikel 4b affattes således:

»*Artikel 4b*

Ved udstedelsen af den i artikel 3 omhandlede markedsføringstilladelse sender den pågældende medlemstats kompetente myndighed den for markedsføringen ansvarlige resumeet af lægemidlets egenskaber som godkendt af denne myndighed. Den kompetente myndighed træffer alle nødvendige forholdsregler for at sikre, at oplysningerne i resumeet svarer til de oplysninger, der forelå ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen eller senere. Den kompetente myndighed sender Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering en genpart af tilladelsen ledsaget af resumeet af lægemidlets egenskaber som omhandlet i artikel 4a.

Den kompetente myndighed udarbejder endvidere en evalueringsrapport og bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af det berørte lægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, så snart der foreligger nye oplysninger af betydning for vurderingen af det berørte lægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning.«

- 5) Artikel 6 affattes således:

»Artikel 6

Dette direktiv berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser salg, udlevering eller brug af lægemidler som svangerskabsforebyggende eller abortfremkaldende midler. Medlemsstaterne meddeler Kommissionen de pågældende nationale lovbestemmelser.«

- 6) Artikel 7 affattes således:

»Artikel 7

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at sagsbehandlingen vedrørende udstedelse af en markedsføringstilladelse ikke varer længere end 210 dage regnet fra indgivelsen af en gyldig ansøgning.

2. Erfarer en medlemsstat, at en godkendelsesansøgning, der er indgivet efter den 1. januar 1995, allerede er til behandling for samme lægemiddel i en anden medlemsstat, kan den beslutte at indstille den nærmere behandling af ansøgningen for at afvente den evalueringsrapport fra den anden medlemsstat, som skal udarbejdes i henhold til artikel 4 b.

Den berørte medlemsstat underretter den anden medlemsstat og ansøgeren om sin beslutning om at indstille den nærmere behandling af den pågældende ansøgning. Så snart den anden medlemsstat har afsluttet behandlingen af ansøgningen og er nået til en afgørelse, sender den den berørte medlemsstat en genpart af sin evalueringsrapport.

Inden 90 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten skal den berørte medlemsstat enten anerkende den anden medlemsstats afgørelse og resumeet af produktegenskaberne som godkendt af denne medlemsstat eller, hvis den mener, at der er grund til at formode, at godkendelse af det pågældende lægemiddel kan indebære sundhedsfare (*), anvende de fremgangsmåder, der er fastlagt i artikel 10 til 14 i direktiv 75/319/EØF.

- (*) Udtrykket »kan indebære sundhedsfare« tager sigte på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.'
- 7) Som artikel 7 a indsættes:

»Artikel 7 a

Hvis en medlemsstat i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 11, underrettes om, at en anden medlemsstat har godkendt et lægemiddel, som er genstand for en tilladelsesansøgning i den berørte medlemsstat, skal denne medlemsstat med virkning fra den 1. januar 1998, straks anmode myndighederne i den medlemsstat, som har udstedt tilladelsen, om at fremsende den i artikel 4 b, stk. 2, omhandlede evalueringsrapport.

Inden 90 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten skal den berørte medlemsstat enten anerkende den første medlemsstats afgørelse og resumeet af produktegenskaberne som godkendt af denne medlemsstat eller, hvis den mener, at der er grund til at formode, at godkendelsen af det pågældende lægemiddel kan indebære sundhedsfare (*), anvende de fremgangsmåder, der er fastsat i artikel 10 til 14 i direktiv 75/319/EØF.

- (*) Udtrykket »kan indebære sundhedsfare« tager sigte på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.'
- 8) Artikel 9 a affattes således:

»Artikel 9 a

Den, der er ansvarlig for markedsføringen af lægemidlet, skal efter udstedelsen af tilladelsen, for så vidt angår de i artikel 4, stk. 2, nr. 4 og 7, omhandlede fremstillings- og kontrolmetoder, tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling og indføre de ændringer, der er nødvendige for, at lægemidlet kan fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder. Disse ændringer skal godkendes af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.«

- 9) Artikel 10 affattes således:

»Artikel 10

1. Tilladelsen er gyldig i fem år og fornyes for fem år ad gangen, når indehaveren indgiver en ansøgning herom mindst tre måneder inden udløbsdatoen, efter at den kompetente myndighed har gennemgået de foreliggende oplysninger om lægemiddelovervågning og andre nødvendige oplysninger til kontrol af lægemidlet.

2. Under særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgeren kan der udstedes en tilladelse, der er gjort afhængig af visse særlige betingelser, med det formål:

- at gennemføre yderligere undersøgelser efter udstedelsen af tilladelsen

- at indberette bivirkninger ved lægemidlet.

Disse særlige afgørelser kan kun træffes af objektive og bevislige grunde, og skal baseres på en af de i 4. del, afsnit G, i bilaget til direktiv 75/318/EØF anførte grunde.«

Artikel 2

Det i artikel 2b i direktiv 75/318/EØF omhandlede udvalg betegnes »Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler«.

Artikel 3

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

I direktiv 75/319/EØF foretages følgende ændringer:

- 1) Kapitel II affattes således:

»KAPITEL III

Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter

Artikel 8

1. For at gøre det lettere for medlemsstaterne at vedtage fælles afgørelser om godkendelse af humanmedicinske lægemidler på grundlag af videnskabelige kvalitet-, sikkerheds- og virkningskriterier og således gennemføre den frie bevægelighed for lægemidler i Fællesskabet nedsættes der et udvalg for farmaceutiske specialiteter, i det følgende benævnt »udvalget«. Udvalget knyttes til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, der er oprettet ved Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse af overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæiske agentur for lægemiddelvurdering (*), i det følgende benævnt »agenturet«.

- (*) EFT nr. L 214 af 24.8.1993, s. 1.

2. Ud over de andre opgaver, der tillægges udvalget i henhold til fællesskabsretten, skal det behandle alle spørgsmål, det får forelagt i henhold til dette direktiv, vedrørende udstedelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse for et lægemiddel.

3. Udvalget fastsætter selv sin forretningsorden.

Artikel 9

1. Med henblik på efter fremgangsmåderne i dette kapitel at opnå anerkendelse i en eller flere medlemsstater af en markedsføringstilladelse, som en medlemsstat har udstedt i henhold til artikel 3 i direktiv 65/65/EØF, indgiver indehaveren af tilladelsen en ansøgning til de kompetente myndigheder i den eller de pågældende medlemsstater ledsaget af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 4, 4a og 4b i direktiv 65/65/EØF. Han attesterer, at disse aktstykker er identiske med dem, den første medlemsstat har accepteret, eller angiver, hvor der er sket tilføjelser eller ændringer i dem. I sidstnævnte tilfælde attesterer han, at resumeet af produktegenskaberne som foreslået af ham i henhold til artikel 4a i direktiv 65/65/EØF er identisk med det resume, som den første medlemsstat har godkendt i overensstemmelse med artikel 4b i direktiv 65/65/EØF. Han bekræfter endvidere, at alle aktstykker, der er indgivet i forbindelse med denne procedure, er identiske.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter udvalget om ansøgningen, giver det oplysning om, hvilke medlemsstater det drejer sig om, og om datoerne for ansøgningens indgivelse og sender det en genpart af den tilladelse, som den første medlemsstat har udstedt.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Han sender endvidere udvalget genparter af eventuelle markedsføringstilladelser for det pågældende lægemiddel, som måtte være udstedt af de øvrige medlemsstater, og angiver, om en ansøgning er til behandling i nogen medlemsstat.

3. Inden indgivelse af ansøgningen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen, undtagen i de tilfælde, der er omhandlet i artikel 7a i direktiv 65/65/EØF, ligeledes meddele den medlemsstat, som har udstedt den tilladelse, som ansøgningen bygger på, at der vil blive indgivet en ansøgning i henhold til dette direktiv, og skal underrette medlemsstaten om eventuelle tilføjelser til de oprindelige aktstykker; denne medlemsstat kan fra ansøgeren rekvirere alle oplysninger og dokumenter, som gør det muligt for den at efterprøve, om de indgivne aktstykker er identiske.

Herudover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen anmode den medlemsstat, der udstedte den første tilladelse, om at udarbejde en evalueringsrapport for det pågældende lægemiddel eller i givet fald at ajourføre en eksisterende evalueringsrapport. Nævnte medlemsstat udarbejder eller ajourfører evalueringsrapporten inden 90 dage efter modtagelsen i anmodningen.

Samtidig med at ansøgningen indgives i henhold til stk. 1, sender den medlemsstat, der udstedte den første tilladelse, evalueringsrapporten til den eller de medlemsstater, der berøres af ansøgningen.

4. Bortset fra det særlige tilfælde, der er nævnt i artikel 10, stk. 1, anerkender hver medlemsstat en markedsføringstilladelse, som er udstedt af den første medlemsstat, inden 90 dage efter modtagelsen af ansøgningen og evalueringsrapporten. Den underretter den medlemsstat, der udstedte den første tilladelse, de andre af ansøgningen berørte medlemsstater, udvalget og den for markedsføringen ansvarlige herom.

Artikel 10

1. Hvis en medlemsstat mener, at der er grund til at formode, at godkendelse af det pågældende lægemiddel kan indebære sundhedsfare (*), underretter den uanset artikel 9, stk. 4, straks ansøgeren, den medlemsstat, som udstedte den første tilladelse, de andre af ansøgningen berørte medlemsstater og udvalget herom. Medlemsstaten anfører en detaljeret begrundelse og angiver, hvilke foranstaltninger der måtte kræves for at udbedre eventuelle mangler ved ansøgningen.

- (*) Udtrykket »kan indebære sundhedsfare« tager sigte på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.'

2. Alle de berørte medlemsstater skal gøre deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes med hensyn til ansøgningen. De giver ansøgeren mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt. Hvis medlemsstaterne imidlertid ikke er nået til enighed inden udløbet af den i artikel 9, stk. 4, omhandlede frist, forelægger de straks sagen for udvalget for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 13.

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

3. Inden for den i stk. 2 omhandlede frist forelægger de berørte medlemsstater udvalget en detaljeret redegørelse for de spørgsmål, der ikke er opnået enighed om, og grundene til denne uenighed. Ansøgeren får udleveret en kopi af disse oplysninger.

4. Så snart ansøgeren har fået meddelelse om, at sagen er forelagt udvalget, sender han dette en kopi af de i artikel 9, stk. 1, omhandlede oplysninger og dokumenter.

Artikel 11

Er et lægemiddel genstand for flere ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er indgivet i henhold til artikel 4 og 4a i direktiv 65/65/EØF, og har en række medlemsstater vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser om tilladelse, suspension eller tilbagetrækning fra markedet af lægemidlet, kan en medlemsstat eller Kommissionen eller den for markedsføringen ansvarlige indbringe sagen for udvalget for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 13.

De berørte medlemsstater eller den for markedsføringen ansvarlige eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter i givet fald den for markedsføringen ansvarlige herom.

Medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

Artikel 12

Medlemsstaterne eller Kommissionen eller ansøgeren eller indehaveren af en tilladelse kan i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet indbringe spørgsmålet for udvalget for at få det behandlet efter fremgangsmåden i artikel 13, inden der træffes afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i betingelserne for en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet, navnlig under hensyntagen til oplysninger, der er indsamlet i henhold til kapitel Va.

Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter den for markedsføringen ansvarlige herom.

Medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

Artikel 13

1. Når der henvises til fremgangsmåden i denne artikel, behandler udvalget den pågældende sag og afgiver begrundet udtalelse inden for en frist på 90 dage efter, at det har fået sagen forelagt.

I de tilfælde, der forelægges udvalget i henhold til artikel 11 og 12, kan denne frist dog forlænges med yderligere 90 dage.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

I hastetilfælde kan udvalget på forslag af formanden fastsætte en kortere frist.

2. Til behandling af sagen kan udvalget udpege et af sine medlemmer til rapportør. Udvalget kan ligeledes udpege uafhængige eksperter, som skal rådgive det om bestemte spørgsmål. Når udvalget udpeger eksperter, definerer det deres opgaver og fastsætter en tidsfrist for udførelsen af disse opgaver.

3. I de i artikel 10 og 11 omhandlede tilfælde giver udvalget inden afgivelse af sin udtalelse den for markedsføringen ansvarlige mulighed for at fremsætte skriftlige eller mundtlige forklaringer.

I det i artikel 12 omhandlede tilfælde kan den for markedsføringen ansvarlige anmodes om at udtale sig mundtligt eller skriftligt.

Hvis udvalget finder det hensigtsmæssigt, kan det indbyde en hvilken som helst anden person til at fremlægge oplysninger om den sag, det har til behandling.

Udvalget kan suspendere den i stk. 1 omhandlede frist for at give den for markedsføringen ansvarlige mulighed for at forberede sine forklaringer.

4. Hvis udvalgets udtalelse går ud på:

- at ansøgningen ikke opfylder godkendelseskriterierne, eller

- at resumeet af produktegenskaberne som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 4a i direktiv 65/65/EØF bør ændres, eller

- at tilladelsen bør gøres afhængig af visse betingelser, dvs. betingelser, der anses for at være af afgørende betydning for en sikker og effektiv brug af lægemidlet, herunder lægemiddelovervågning, eller

- at en markedsføringstilladelse bør suspenderes, ændres eller tilbagekaldes

underretter agenturet straks den for markedsføringen ansvarlige herom. Inden 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen kan den for markedsføringen ansvarlige skriftligt meddele agenturet, at han agter at appellere afgørelsen. I så fald sender han agenturet en detaljeret begrundelse for sin appel inden 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen. Inden 60 dage efter modtagelsen af begrundelsen for appellen overvejer udvalget, om dets udtalelse skal revideres, og udvalgets konklusioner vedrørende appellen vedlægges den i stk. 5 omhandlede evalueringsrapport.

5. Inden 30 dage efter, at udvalget har vedtaget sin endelige udtalelse, sender agenturet denne til Kommissionen, medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sammen med en rapport med en redegørelse for evalueringen af lægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner.

Hvis en udtalelse støtter udstedelse eller opretholdelse af en tilladelse til markedsføring af det pågældende lægemiddel, vedlægges udtalelsen følgende dokumenter:

- a) et udkast til resume af produktegenskaberne som omhandlet i artikel 4a i direktiv 65/65/EØF
- b) betingelser for udstedelse af tilladelsen som omhandlet i stk. 4.

Artikel 14

1. Inden 30 dage efter modtagelsen af udtalelsen udarbejder Kommissionen et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen, under hensyn til fællesskabsretten.

Hvis der i henhold til udkastet til afgørelse skal udstedes en markedsføringstilladelse, vedføjes de i artikel 13, stk. 5, litra a) og b), omhandlede dokumenter som bilag.

Hvis udkastet til afgørelse undtagelsesvis ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, vedføjer Kommissionen som bilag en nøje redegørelse for årsagerne til forskellene.

Udkastet til afgørelse sendes til medlemsstaterne og ansøgeren.

2. Den endelige afgørelse om ansøgningen træffes efter fremgangsmåden i artikel 37b.

3. Forrretningsordenen for det udvalg, der er omhandlet i artikel 37 b, tilpasses for at tage hensyn til de opgaver, der påhviler det i henhold til dette direktiv.

Disse tilpasninger indebærer følgende:

- bortset fra de tilfælde, der er omhandlet i stk. 1, tredje afsnit, afgiver det stående udvalg skriftlig udtalelse

- den enkelte medlemsstat får mindst 28 dage til at sende Kommissionen skriftlige bemærkninger vedrørende udkastet til afgørelse

- den enkelte medlemsstat har mulighed for skriftligt at kræve, at udkastet til afgørelse drøftes i det stående udvalg, idet den udførligt begrunder sit krav.

Når de skriftlige bemærkninger fra en medlemsstat efter Kommissionens opfattelse rejser vigtige nye videnskabelige eller tekniske spørgsmål, som ikke er berørt i agentu-rets udtalelse, afbryder formanden proceduren og sender ansøgningen tilbage til agenturet til yderligere overvejelse.

Kommissionen vedtager de nødvendige gennemførelsesbestemmelser efter fremgangsmåden i artikel 37 a.

4. Afgørelser, der er truffet efter fremgangsmåden i denne artikel, rettes til de medlemsstater, der er berørt af sagen, og til den for markedsføringen ansvarlige. Medlemsstaterne udsteder eller tilbagekalder en markedsføringstilladelse eller foretager sådanne ændringer i betingelserne for en markedsføringstilladelse, som måtte være nødvendige af hensyn til afgørelsen, senest 30 dage efter, at denne er meddelt. De underretter Kommissionen og udvalget herom.

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

5. Fremgangsmåden i artikel 8 til 14 finder ikke anvendelse i de tilfælde, der er nævnti artikel 9, stk. 2, i Rådets direktiv 92/73/EØF af 22. september 1992 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om tilnærmelse af lovgivning om farmaceutiske præparater, og om fastsættelse af supplerende bestemmelser for homøopatiske lægemidler (*).

- (*) EFT nr. L 297 af 13.10.1992, s. 8.

Artikel 15

Enhver ansøgning fra den for markedsføringen ansvarlige om at ændre en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelser i dette kapitel, forelægges alle de medlemsstater, som tidligere har godkendt det pågældende lægemiddel.

Kommissionen vedtager i samråd med agenturet de nødvendige foranstaltninger for gennemgang af ændringer i betingelserne i en markedsføringstilladelse.

Disse foranstaltninger skal omfatte et meddelsessystem eller administrationsprocedurer vedrørende mindre ændringer samt en præcis definition af begrebet »mindre ændring«.

Disse foranstaltninger vedtages af Kommissionen i form af en gennemførelsesforordning efter fremgangsmåden i artikel 37 a.

For lægemidler, der er underlagt voldgift i Kommissionen, finder fremgangsmåden i artikel 13 og 14 tilsvarende anvendelse på ændringer i markedsføringstilladelser.

Artikel 15 a

1. Finder en medlemsstat det nødvendigt at ændre betingelserne i en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel, eller at suspendere eller tilbagekalde den for at beskytte folkesundheden, indbringer den straks sagen for udvalget for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 13 og 14.

2. Uanset bestemmelserne i artikel 12 kan medlemsstaterne undtagelsesvis, når det af hensyn til folkesundheden er påkrævet, at der handles hurtigt, indtil en endelig afgørelse er vedtaget, suspendere markedsføringen og anvendelsen af det pågældende lægemiddel på deres område. De underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionnen og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

Artikel 15 b

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

Artikel 15 og 15 a finder tilsvarende anvendelse på lægemidler, der er godkendt af medlemsstater på grundlag af en udtalelse fra udvalget, som er afgivet i henhold til artikel 4 i direktiv 87/22/EØF inden den 1. januar 1995.

Artikel 15 c

1. Agenturet offentliggør en årsrapport om anvendelsen af fremgangsmåderne i dette kapitel og sender Europa-Parlamentet og Rådet denne rapport til underretning.

2. Inden den 1. januar 2001 offentliggør Kommissionen en deltaljeret rapport om anvendelsen af fremgangsmåderne i dette kapitel og foreslår eventuelle ændringer, som måtte være nødvendige til forbedring af anvendelsen af disse fremgangsmåder.

Rådet træffer på de i Traktaten fastsatte betingelser afgørelse om Kommissionens forslag senest et år efter forelæggelsen.'

- 2) Artikel 22, stk. 1, tredje afsnit, affattes således:

»I de tilfælde, hvor lægemidler importeres fra et tredjeland, og Fællesskabet har truffet egnede foranstaltninger med eksportlandet for at sikre, at fremstilleren af lægemidlet anvender standarder for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Fællesskabet fastsatte standarder, og for at sikre, at den under litra b) omhandlede kontrol er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person fritages for ansvar for at gennemføre denne kontrol.«

- 3) Efter artikel 29 indsættes som kapitel V a:

»KAPITEL V a

Lægemiddelovervågning

Artikel 29 a

For at sikre, at der varetages passende afgørelser om lægemidler, der er tilladt i Fællesskabet, under hensyn til oplysninger om bivirkninger ved lægemidlerne under normale anvendelsesvilkår, opretter medlemsstaterne et lægemiddelovervågningssystem. Under dette system skal der

indsamles oplysninger, der er nyttige for lægemiddelovervågningen, navnlig om lægemidlers bivirkninger hos mennesker, og foretages en videnskabelig evaluering af sådanne oplysninger.

Disse oplysninger skal sammenholdes med oplysningerne om lægemiddelforbruget.

Under dette system skal ligeledes sammenlignes oplysninger om hyppigt bemærket forkert brug og alvorligt misbrug af lægemidlet.

Artikel 29 b

I dette direktiv forstås ved:
- *bivirkning:* en skadelig og utilsigtet reaktion, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til mennesker med henblik på forebyggelse, diagnose eller behandling af sygdom eller til ændring af fysiologiske funktioner

- *alvorlig bivirkning:* en bivirkning, som er dødelig, livsfarlig, invaliderende, medfører uarbejdsdygtighed, eller som resulterer i hospitalindlæggelse eller langvarig hospitalsindlæggelse

- *uventet bivirkning:* en bivirkning, som ikke er nævnt i resumeet af produktegenskaberne.

- *alvorligt, uventet bivirkning:* en bivirkning, der er både alvorlig og uventet.

Artikel 29 c

den for markedsføringen ansvarlige skal til stadighed have en person, der er tilstrækkeligt sagkyndig inden for lægemiddelovervågningen til sin rådighed.

Denne sagkyndige person er ansvarlig for:

- a) oprettelse af drift af et system, der sikrer, at alle oplysninger om formodede bivirkninger, som indberettes til virksomhedens ansatte, herunder salgspersonale og lægemiddelkonsulenter, samles og behandles et enkelt sted
- b) udarbejdelse af de i artikel 29d omhandlede fortegnelser til de kompetente myndigheder i den form, som disse måtte fastsætte, i overensstemmelse med Fællesskabets eller de nationale relevante retningslinjer

- c) sikring af, at eventuelle anmodninger fra de kompetente myndigheder om tilvejebringelse af yderligere oplysninger til vurdering af fordele og risici ved et lægemiddel besvares hurtigt og fuldstændigt, herunder oplysninger om, hvor stort salget er, eller hvor mange recepter der er udstedt for det pågældende lægemiddel.

Artikel 29 d

1. Den for markedsføringen ansvarlige skal registrere alle formodede alvorlige bivirkninger, som meddeles ham af en person i sundhedssektoren, og straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger indberette dem til den kompetente myndighed.

2. Den for markedsføringen ansvarlige skal endvidere føre detaljerede fortegnelser over alle andre formodede bivirkninger, som indberettes til ham af en person i sundhedssektoren.

Medmindre der er fastsat andre krav som betingelse for meddelelse af tilladelsen, forelægges disse fortegnelser for den kompetente myndighed, så snart denne anmoder derom eller mindst hver sjette måned i de første to år efter tilladelsen og en gang om året i de følgende tre år. Derefter forelægges fortegnelserne med fem års mellemrum sammen med ansøgningen om fornyelse af tilladelsen eller straks, hvis der fremsættes anmodning derom. Disse fortegnelser ledsages af en videnskabelig vurdering.

Artikel 29 e
Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger for at tilskynde læger og andre ansatte i sundhedssektoren til at indberette formodede bivirkninger til den kompetente myndighed.

Medlemsstaterne kan stille særlige krav til praktiserende læger om indberetningen af formodede alvorlige eller uventede bivirkninger, navnlig hvis indberetning herom er en betingelse for markedsføringstilladelsen.

Artikel 29 f

Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter indberetning meddeles agenturet og den for markedsføringen ansvarlige.

Artikel 29 g

For at fremme udvekslingen af oplysninger om lægemiddelovervågning i Fællesskabet opstiller Kommissionen i samråd med agenturet og medlemsstaterne og de berørte parter en deltajeret vejledning i indsamling, kontrol og udformning af fortegnelser over bivirkninger. Denne vejledning tager hensyn til det internationale harmoniseringsarbejde med hensyn til terminologi og klassificering inden for lægemiddelovervågning.

Artikel 29 h

Hvis en medlemsstat som følge af vurderingen af fortegnelser over bivirkninger overvejer at ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse, underretter den straks agenturet og den for markedsføringen ansvarlige herom.

I hastetilfælde kan den berørte medlemsstat suspendere markedsføringen af et lægemiddel, forudsat at agenturet underrettes herom senest den følgende arbejdsdag.

Artikel 29 i

Ændringer, som måtte være nødvendige for at ajourføre dette kapitels bestemmelser for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling, skal vedtages efter fremgangsmåden i artikel 37 a.«

- 4) Følgende kapitel indsættes efter artikel 37:

»KAPITEL VI a

Stående udvalg-procedurer

Artikel 37 a

Når fremgangsmåden i denne artikel skal anvendes, bistås Kommissionen af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler.
Kommissionens repræsentant forelægger udvalget et udkast til de foranstaltninger, der skal træffes. Udvalget afgiver en udtalelse om dette udkast inden for en frist, som formanden kan

fastsætte under hensyn til, hvor meget det pågældende spørgsmål haster. Det udtaler sig med det flertal, der er fastsat i Traktatens artikel 148, stk. 2, for vedtagelse af de afgørelser, som Rådet skal træffe på forslag af Kommissionen. Ved afstemninger i udvalget tillægges de stemmer, der afgives af repræsentanterne for medlemsstaterne, den vægt, som er fastsat i nævnte artikel. Formanden deltager ikke i afstemningen.

Kommissionen vedtager de påtænkte foranstaltninger, når de er i overensstemmelse med udvalgets udtalelse.

Er de påtænkte foranstaltninger ikke i overensstemmelse med udvalgets udtalelse, eller er der ikke afgivet nogen udtalelse, forelægger Kommissionen straks Rådet et forslag til de foranstaltninger, der skal træffes. Rådet træffer afgørelse med kvalificeret flertal.

Har Rådet ved udløbet af en frist på tre måneder regnet fra forslagets forelæggelse for Rådet ikke truffet nogen afgørelse, vedtages de foreslåede foranstaltninger af Kommissionen.

Artikel 37 b

Når fremgangsmåden i denne artikel skal anvendes, bistås Kommissionen af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler.

Kommissionens repræsentant forelægger udvalget et udkast til de foranstaltninger, der skal træffes. Udvalget afgiver en udtalelse om dette udkast inden for en frist, som formanden kan fastsætte under hensyn til, hvor meget det pågældende spørgsmål haster. Det udtaler sig med et flertal, der er fastsat i Traktatens artikel 148, stk. 2, for vedtagelse af de afgørelser, som Rådet skal træffe på forslag af Kommissionen. Ved afstemningen i udvalget tillægges de stemmer, der afgives af repræsentanter for medlemsstaterne, den vægt, som er fastlagt i nævnte artikel. Formanden deltager ikke i afstemningen.

Kommissionen vedtager de påtænkte foranstaltninger, når de er i overensstemmelse med udvalgets udtalelse.

Er de påtænkte foranstaltninger ikke i overensstemmelse med udvalgets udtalelse, eller er der ikke afgivet nogen udtalelse, forelægger Kommissionen straks Rådet et forslag til de foranstaltninger, der skal træffes. Rådet træffer afgørelse med kvalificeret flertal.

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Har Rådet ved udløbet af en frist på tre måneder regnet fra forslagets forelæggelse for Rådet ikke truffet nogen afgørelse, vedtages de foreslåede foranstaltninger af Kommissionen, medmindre Rådet med simpelt flertal har udtalt sig mod de nævnte foranstaltninger.«

- 5) I artikel 19 a i direktiv 75/319/EØF ændres henvisningen til artikel 2 c i direktiv 75/318/EØF til en henvisning til artikel 37 a.

Artikel 4

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme dette direktiv, med undtagelse af artikel 1, nr. 7, inden den 1. januar 1995. De underretter straks Kommissionen herom.

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme artikel 1, nr. 7, i dette direktiv inden den 1. januar 1998. De underretter straks Kommissionen herom.

Når medlemsstaterne vedtager disse love og adminstrative bestemmelser, skal de indeholde en henvisning til dette direktiv, eller de skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for denne henvisning fastsættes af medlemsstaterne.

Medlemsstaterne meddeler Kommissionen teksten til de nationale retsforskrifter, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 5

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Luxembourg, den 14. juni 1993.

På Rådets vegne

J. TRØJBORG

Formand

Bilag 4

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Bilag 4 indeholder direktiv 93/40/EØF om ændring af direktiv 81/851 EØF og 81/852 EØF om

indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om veterinærlægemidler

RÅDETS DIREKTIV 93/40/EØF

af 14. juni 1993

om ændring af direktiv 81/851/EØF og 81/852/EØF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om veterinærlægemidler

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE

FÆLLESSKABER HAR -

under henvisning til Traktagen om Oprettelse af Det Europæiske Økonomiske Fællesskab, særlig artikel 100 A,
under henvisning til forslag fra Kommissionen (* 1),

i samarbejde med Europa-Parlamentet (* 2),

under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg (* 3), og

ud fra følgende betragtninger:

Der bør træffes foranstaltninger til gradvis oprettelse af det indre marked i løbet af perioden indtil den 31. december 1992; det indre marked indebærer et område uden indre grænser med fri bevægelighed for varer, personer, tjenesteydelser og kapital;

trods de fremskridt, der er sket ved Rådets direktiv 81/851/EØF af 28. september 1981 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om veterinærlægemidler (* 4), er der behov for yderligere foranstaltninger for at fjerne de endnu bestående hindringer for den frie samhandel med veterinærlægemidler i Fællesskabet;

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

med undtagelse af veterinærlægemidler, som henhører under Fællesskabets centraliserede godkendelsesprocedure, der er indført ved Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering (* 5), bør en tilladelse til at markedsføre et veterinærlægemiddel i en medlemsstat i princippet anerkendes af myndighederne i de øvrige medlemsstater, medmindre der er tungtvejende grunde til at formode, at godkendelse af det pågældende veterinærlægemiddel kan indebære fare for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet; hvis der opstår uenighed mellem medlemsstater om et veterinærlægemiddels kvalitet, sikkerhed eller effektivitet, bør der foretages en videnskabelig vurdering af spørgsmålet i Udvalget for Veterinærlægemidler, der er tilknyttet Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, og den videnskabelige vurdering skal føre til en enkelt afgørelse vedrørende stridsspørgsmål, som skal være bindende for de berørte medlemsstater; afgørelsen bør vedtages ved en hurtig procedure, der sikrer et snævert samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne;

(* 1) EFT nr. C 330 af 31.12.1990, s. 25, og EFT nr. C 310 af 30.11.1991, s. 25.

(* 2) EFT nr. C 183 af 15.7.1991, s. 194, og EFT nr. C 150 af 31.5.1993.

(* 3) EFT nr. C 269 af 14.10.1991, s. 84.

(* 4) EFT nr. L 317 af 6.11.1981, s. 1. Direktivet er senest ændret ved direktiv 90/676/EØF af 13. december 1990 (EFT nr. L 373 af 31.12.1990, s. 15).

(* 5) Se side 1 i denne Tidende.

for at beskytte menneskers og dyrs sundhed bedre og undgå unødigt dobbeltarbejde i forbindelse med behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler bør medlemsstaterne systematisk udarbejde evalueringsrapporter for hvert veterinærlægemiddel, de godkender, og på anmodning udveksle disse rapporter; en medlemsstat bør endvidere kunne indstille behandling af en ansøgning om markedsføringstilladelse, som er til behandling i en anden medlemsstat, med henblik på at anerkende sidstnævnte medlemsstats afgørelse;

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

efter oprettelsen af det indre marked kan der kun gives afkald på specifik kontrol med kvaliteten af veterinærlægemidler, der importeres fra tredjelande, hvis Fællesskabet har truffet passende foranstaltninger for at sikre, at den nødvendige kontrol udføres i eksportlandet;

det er ønskeligt at systematisere og forbedre samarbejdet og udvekslingen af oplysninger mellem medlemsstaterne vedrørende kontrol med veterinærlægemidler, herunder navnlig den overvågning af bivirkningerne under faktiske anvendelsesvilkår, der finder sted i medlemsstaternes lægemiddelovervågningssystemer;

for at forbedre beskyttelsen af folkesundheden er det nødvendigt at fastsætte, at levnedsmidler ikke må hidrøre fra dyr, der har været anvendt til kliniske forsøg med veterinærlægemidler, medmindre der er fastsat et maksimalt niveau for restkoncentrationer af det berørte lægemiddel i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 af 26. juni 1990 om en fælles fremgangsmåde for fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer af veterinærlægemidler i animalske levnedsmidler (* 6) -

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

I direktiv 81/851/EØF foretages følgende ændringer:

- 1) Artikel 4, stk. 1, første afsnit, affattes således:

»Intet veterinærlægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har givet tilladelse til markedsføring i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering (*).«

(* 6) EFT nr. L 224 af 18.8.1990, s. 1. Forordningen er senest ændret ved forordning (EØF) nr. 762/92 (EFT nr. L 83 af 28.3.1992, s. 14).

- (*) EFT nr. L 214 af 24.8.1993, s. 1.'
- 2) Følgende afsnit indsættes i slutningen af artikel 4, stk. 2:

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

»Fra 1. januar 1997 tillader medlemsstaterne ikke, at levnedsmidler hidrører fra dyr, der har været anvendt til kliniske forsøg, medmindre Fællesskabet har fastsat maksimale grænseværdier for restkoncentrationer i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90, og der er fastsat en passende ventetid for at sikre, at denne maksimumsgrænse ikke overskrides i de pågældende levnedsmidler.«

- 3) Følgende stykke indsættes i artikel 5 efter stk. 1:

»Den person, der er ansvarlig for markedsføringen, skal være etableret i Fællesskabet. For så vidt angår veterinærlægemidler, der er godkendt på tidspunktet for iværksættelsen af dette direktiv, skal medlemsstaten om nødvendigt anvende denne bestemmelse ved den femårige forlængelse af markedsføringstilladelsen, der er omhandlet i artikel 15.«

- 4) I artikel 5, stk. 2, affattes nr. 13 således:
- »13) genparter af en eventuel tilladelse til markedsføring af det pågældende veterinærlægemiddel i en anden medlemsstat eller i et tredjeland sammen med en liste over de medlemsstater, hvor en ansøgning om tilladelse, der er indgivet i overensstemmelse med dette direktiv, er til behandling. Genparter af resumeet af produktegenskaberne, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 5a eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 5b, og genparter af den foreslåede indlægsseddel samt nærmere oplysninger om eventuelle afgørelser om nægtelse af tilladelse, det være sig i Fællesskabet eller i et tredjeland, og begrundelserne for disse.

Disse oplysninger ajourføres regelmæssigt.«

- 5) Artikel 5b affattes således:

»Artikel 5b

Ved udstedelsen af den i artikel 4, stk. 1, omhandlede markedsføringstilladelse sender den pågældende medlemsstats kompetente myndighed den for markedsføringen ansvarlige resumeet af veterinærlægemidlets egenskaber som godkendt af denne myndighed. Den kompetente myndighed træffer alle nødvendige forholdsregler for at sikre, at oplysningerne i resumeet svarer til de oplysninger, der forelå ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen eller senere. Den

kompetente myndighed sender Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering en genpart af tilladelsen ledsaget af resumeet af veterinærlægemidlets egenskaber som omhandlet i artikel 5a.

Den kompetente myndighed udarbejder endvidere en evalueringsrapport og bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af det berørte veterinærlægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, så snart der foreligger nye oplysninger af betydning for vurderingen af det berørte veterinærlægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning.«

- 6) Artikel 8 affattes således:

»Artikel 8

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at sagsbehandligen vedrørende udstedelse af en markedsføringstilladelse ikke varer længere end 210 dage regnet fra indgivelsen af en gyldig ansøgning.

2. Erfarer en medlemsstat, at en ansøgning om godkendelse af veterinærlægemidlet, der er indgivet efter den 1. januar 1995, allerede er til behandling i en anden medlemsstat, kan de beslutte at indstille den nærmere behandling af ansøgningen for at afvente evalueringsrapporten fra den anden medlemsstat, som skal udarbejdes i henhold til artikel 5b.

Den berørte medlemsstat underretter den anden medlemsstat og ansøgeren om sin beslutning om at indstille den nærmere behandling af den pågældende ansøgning. Så snart den anden medlemsstat har afsluttet behandlingen af ansøgningen og er nået til en afgørelse, sender den den berørte medlemsstat en genpart af sin evalueringsrapport.

Inden 90 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten skal den berørte medlemsstat enten anerkende den anden medlemsstats afgørelse og resumeet af produktegenskaberne som godkendt af denne medlemsstat eller, hvis den mener, at der er grund til at formode, at godkendelse af det pågældende lægemiddel kan indebære en risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet (*), anvende de fremgangsmåder, der er fastsat i artikel 18 til 22 i dette direktiv.

- (*) Udtrykket »kan indebære en risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet« tager sigte på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.'
- 7) Som artikel 8a indsættes:

»Artikel 8a

Hvis en medlemsstat i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 13, underrettes om, at en anden medlemsstat har godkendt et veterinærlægemiddel, som er genstand for en tilladelsesansøgning i den berørte medlemsstat, skal denne medlemsstat, med virkning fra den 1. januar 1998, straks anmode myndighederne i den medlemsstat, som har udstedt tilladelsen, om at fremsende den i artikel 5b, stk. 2, omhandlede evalueringsrapport.

Inden 90 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten skal den berørte medlemsstat enten anerkende den første medlemsstats afgørelse og resumeet af produktegenskaberne som godkendt af denne medlemsstat eller, hvis den mener, at der er grund til at formode, at godkendelsen af veterinærlægemidlet kan indebære en risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet (*), anvende de fremgangsmåder, der er fastsat i artikel 18 til 22 i dette direktiv.

- (*) Udtrykket »kan indebære en risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet« tager sigte på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.'
- 8) Artikel 14, stk. 4, første afsnit, affattes således:

»Den, der er ansvarlig for markedsføringen af veterinærlægemidlet, skal efter udstedelsen af tilladelsen, for så vidt angår de i artikel 5, stk. 2, nr. 4 og 9, omhandlede fremstillings- og kontrolmetoder, tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling og indføre de ændringer, der er nødvendige for, at veterinærlægemidlet kan fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder. Disse ændringer skal godkendes af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.«

- 9) Artikel 15 affattes således:

»Artikel 15

1. Tilladelsen er gyldig i fem år og fornyes for fem år ad gangen, når indehaveren indgiver ansøgning herom mindst tre måneder inden udløbsdatoen, og efter at en ajourføring af de tidligere oplysninger er gennemgået.

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

2. Under særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgningen kan der udstedes en tilladelse, der er gjort afhængig af visse særlige betingelser, og som skal tages op til fornyet overvejelse hvert år, med det formål:

- at gennemføre yderligere undersøgelser efter udstedelsen af tilladelsen

- at indberette bivirkninger ved veterinærlægemidlet.

Disse særlige afgørelser kan kun træffes af objektive og bevislige grunde.«

- 10) Kapitel IV affattes således:

»KAPITEL IV

Udvalget for Veterinærlægemidler

Artikel 16

1. For at gøre det lettere for medlemsstaterne at vedtage fælles afgørelser om godkendelse af veterinærlægemidler på grundlag af videnskabelige kvalitets-, sikkerheds- og virkningskriterier og således gennemføre den frie bevægelighed for veterinærlægemidler i Fællesskabet nedsættes der et udvalg for veterinærlægemidler, i det følgende benævnte »udvalget«. Udvalget knyttes til Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, der er oprettet ved Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93, i det følgende benævnt »agenturet«.

2. Ud over de andre opgaver, der tillægges udvalget i henhold til fællesskabsretten, skal det behandle alle spørgsmål, det får forelagt i henhold til dette direktiv, vedrørende udstedelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel.

3. Udvalget fastsætter selv sin forretningsorden.

Artikel 17

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

1. Med henblik på efter fremgangsmåden i dette kapitel at opnå anerkendelse i en eller flere medlemsstater af en markedsføringstilladelse, som en medlemsstat har udstedt i henhold til artikel 4, indgiver indehaveren af tilladelse en ansøgning til de kompetente myndigheder i den eller de pågældende medlemsstater ledsaget af de oplysninger, der er omhandlet i artikel 5, 5a og 5b. Han attesterer, at disse aktstykker er identiske med dem, den første medlemsstat har accepteret, eller angiver, hvor der er sket tilføjelser eller ændringer i dem. I sidstnævnte tilfælde attesterer han, at resumeet af produktegenskaberne som foreslået af ham i henhold til artikel 5a er identisk med det resume, som den første medlemsstat har godkendt i overensstemmelse med artikel 5b. Han bekræfter endvidere, at alle aktstykker, der er indgivet i forbindelse med denne procedure, er identiske.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter udvalget om ansøgning, giver det oplysning om, hvilke medlemsstater det drejer sig om, og om datoerne for ansøgningens indgivelse og sender det en genpart af den tilladelse, som den første medlemsstat har udsendt. Han sender endvidere udvalget genparter af eventuelle markedsføringstilladelser for det pågældende veterinærlægemiddel, som måtte være udstedt af de øvrige medlemsstater, og angiver, om en ansøgning er til behandling i nogen medlemsstat.

3. Inden indgivelse af ansøgningen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen anmode den medlemsstat, der udstedte den første tilladelse, om at udarbejde en evalueringsrapport for det pågældende veterinærlægemiddel eller i givet fald at ajourføre en eksisterende evalueringsrapport. Nævnte medlemsstat udarbejder eller ajourfører evalueringsrapporten inden 90 dage efter modtagelsen af anmodningen.

Samtidig med at ansøgningen indgives i henhold til stk. 1, sender den medlemsstat, der udstedte den første tilladelse, evauleringsrapporten til den eller de medlemsstater, der berøres af ansøgningen.

4. Bortset fra det særlige tilfælde, der er omhandlet i artikel 18, stk. 1, anerkender hver medlemsstat en markedsføringstilladelse, som er udstedt af den første medlemsstat, inden 90 dage efter modtagelsen af ansøgningen og evalueringsrapporten. Den underretter den medlemsstat, der udstedte den første tilladelse, de andre af ansøgningen berørte medlemsstater, udvalget og den for markedsføringen ansvarlige herom.

Artikel 18

1. Hvis en medlemsstat mener, at der er grund til at formode, at godkendelse af det pågældende veterinærlægemiddel kan indebære en risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet (*), underretter den uanset artikel 17, stk. 4, straks ansøgeren, den medlemsstat, som udstedte den første tilladelse, de andre af ansøgningen berørte medlemsstater og udvalget herom. Medlemsstaten anfører en detaljeret begrundelse og angiver, hvilke foranstaltninger der måtte kræves for at udbedre eventuelle mangler ved ansøgningen.

2. Alle de berørte medlemsstater skal gøre deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes med hensyn til ansøgningen. De giver ansøgeren mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt. Hvis medlemsstaterne imidlertid ikke er nået til enighed inden udløbet af den i artikel 17, stk. 4, omhandlede frist, forelægger de straks sagen for udvalget for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 21.

3. Inden for den i stk. 2 omhandlede frist forelægger de berørte medlemsstater udvalget en detaljeret redegørelse for de spørgsmål, der ikke er opnået enighed om, og grundene til denne uenighed. Ansøgeren får udleveret en kopi af disse oplysninger.

4. Så snart ansøgeren har fået meddelelse om, at sagen er forelagt udvalget, sender han dette en kopi af de i artikel 17, stk. 1, omhandlede oplysninger.

- (*) Udtrykket »kan indebære en risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet« tager sigte på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.'

Artikel 19

Er et veterinærlægemiddel genstand for flere ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er indgivet i henhold til artikel 5 og 5a, og har en række medlemsstater vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser om tilladelse, suspension eller tilbagetrækning fra markedet af lægemidlet, kan en medlemsstat eller Kommissionen eller den for markedsføringen ansvarlige indbringe sagen for udvalget for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 21.

Den berørte medlemsstat eller den for markedsføringen ansvarlige eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter i givet fald den for markedsføringen ansvarlige herom.

Medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

Artikel 20

Medlemsstaterne eller Kommissionen eller ansøgeren eller indehaveren af en tilladelse kan i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet indbringe spørgsmålet for udvalget for at få det behandlet efter fremgangsmåden i artikel 21, inden der træffes afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i betingelserne for en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet navnlig under hensyntagen til oplysninger, der er indsamlet i henhold til kapitel VIa.

Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter den for markedsføringen ansvarlige herom.

Medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

Artikel 21

1. Når der henvises til fremgangsmåden i denne artikel, behandler udvalget den pågældende sag og afgiver begrundet udtalelse inden for en frist på 90 dage efter, at det har fået sagen forelagt.

I de tilfælde, der forelægges udvalget i henhold til artikel 19 og 20, kan denne frist dog forlænges med yderligere 90 dage.

I hastetilfælde kan udvalget på forslag af formanden fastsætte en kortere frist.

2. Til behandling af sagen kan udvalget udpege et af sine medlemmer til rapportør. Udvalget kan ligeledes udpege uafhængige eksperter, som skal rådgive det om bestemte spørgsmål. Når udvalget udpeger eksperter, definerer det deres opgaver og fastsætter en tidsfrist for udførelsen af disse opgaver.

3. I de i artikel 18 og 19 omhandlede tilfælde giver udvalget inden afgivelse af sin udtalelse den for markedsføringen ansvarlige mulighed for at fremsætte skriftlige eller mundtlige forklaringer.

I det i artikel 20 omhandlede tilfælde kan den for markedsføringen ansvarlige anmodes om at udtale sig mundtligt eller skriftligt.

Hvis udvalget finder det hensigtsmæssigt, kan det indbyde en hvilken som helst anden person til at fremlægge oplysninger om den sag, det har til behandling.

Udvalget kan suspendere den i stk. 1 omhandlede frist for at give den for markedsføringen ansvarlige mulighed for at forberede sine forklaringer.

4. Hvis udvalgets udtalelse går ud på:

- at ansøgningen ikke opfylder godkendelseskriterierne, eller

- at resumeet af produktegenskaberne som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 5a bør ændres, eller

- at tilladelsen bør gøres afhængig af visse betingelser, dvs. betingelser, der anses for at være af afgørende betydning for en sikker og effektiv brug af veterinærlægemidlet, herunder lægemiddelovervågning, eller

- at en markedsføringstilladelse bør suspenderes, ændres eller tilbagekaldes

underretter agenturet straks den for markedsføringen ansvarlige herom. Inden 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen kan den for markedsføringen ansvarlige skriftligt meddele agenturet, at han agter at appellere afgørelsen. I så fald sender han agenturet en detaljeret begrundelse for sin appel inden 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen. Inden 60 dage efter modtagelsen af begrundelsen for appellen overvejer udvalget, om dets udtalelse skal revideres, og udvalgets konklusioner vedrørende appellen vedlægges den i stk. 5 omhandlede evalueringsrapport.

5. Inden 30 dage efter, at udvalget har vedtaget sin endelige udtalelse, sender agenturet denne til Kommissionen, medlemsstaterne og den for markedsføringen ansvarlige sammen med en rapport med en redegørelse for vurderingen af veterinærlægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner.

Hvis en udtalelse støtter udstedelse eller opretholdelse af en tilladelse til markedsføring af det pågældende veterinærlægemiddel, vedlægges udtalelsen følgende dokumenter:

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

- a) et udkast til resume af produktegenskaberne som omhandlet i artikel 5a; dette afspejler om nødvendigt forskellene i de veterinære forhold i medlemsstaterne
- b) betingelser for udstedelse af tilladelsen som omhandlet i stk. 4.

Artikel 22

1. Inden 30 dage efter modtagelsen af udtalelsen udarbejder Kommissionen et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen, under hensyn til fællesskabsretten.

Hvis der i henhold til udkastet til afgørelse skal udstedes en markedsføringstilladelse, vedføjes de i artikel 21, stk. 5, litra a) og b), omhandlede dokumenter som bilag.

Hvis udkastet til afgørelse undtagelsesvis ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, vedføjer Kommissionen som bilag en nøje redegørelse for årsagerne til forskellene.

Udkastet til afgørelse sendes til medlemsstaterne og ansøgeren.

2. Den endelige afgørelse om ansøgningen træffes efter fremgangsmåden i artikel 42k.

3. Forretningsordenen for det udvalg, der er omhandlet i artikel 42k, tilpasses for at tage hensyn til de opgaver, der påhviler det i henhold til dette direktiv.

Disse tilpasninger indebærer følgende:

- bortset fra de tilfælde, der er omhandlet i stk. 1, tredje afsnit, afgiver det stående udvalg skriftlig udtalelse

- den enkelte medlemsstat får mindst 28 dage til at sende Kommissionen skriftlige bemærkninger vedrørende udkastet til afgørelse.

- den enkelte medlemsstat har mulighed for skriftligt at kræve, at udkastet til afgørelse drøftes i det stående udvalg, idet den udførligt begrunder sit krav.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Når de skriftlige bemærkninger fra en medlemsstat efter Kommissionens opfattelse rejser vigtige nye videnskabelige eller tekniske spørgsmål, som ikke er berørt i agenturets udtalelse, afbryder formanden proceduren og sender ansøgningen tilbage til agenturet til yderligere overvejelse. Kommissionen vedtager de nødvendige gennemførelsesbestemmelser efter fremgangsmåden i artikel 42j.

4. Afgørelser, der er truffet efter fremgangsmåden i denne artikel, rettes til de medlemsstater, der er berørt af sagen, og til den for markedsføringen ansvarlige. Medlemsstaterne udsteder eller tilbagekalder en markedsføringstilladelse eller foretager sådanne ændringer i betingelserne for en markedsføringstilladelse, som måtte være nødvendige af hensyn til afgørelsen, senest 30 dage efter, at denne er meddelt. De underretter Kommissionen og udvalget herom.

5. Fremgangsmåden i artikel 16 til 22 finder ikke anvendelse i de tilfælde, der er nævnt i artikel 9, stk. 2, i direktiv 92/74/EØF af 22. september 1992 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 81/851/EØF om indbyrdes tilnærmelser af lovgivning om veterinærlægemidler, og om fastsættelse af supplerende bestemmelser for homøopatiske veterinærlægemidler(*).

- (*) EFT nr. L 297 af 13.10.1992, s. 12.

Artikel 23

Enhver ansøgning fra den for markedsføringen ansvarlige om at ændre en markedsføringstilladelse, som er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel, forelægges alle de medlemsstater, som tidligere har godkendt det pågældende veterinærlægemiddel.

Kommissionen vedtager i samråd med agenturet de nødvendige foranstaltninger for gennemgang af ændringer i betingelserne i en markedsføringstilladelse.

Disse foranstaltninger skal omfatte et meddelelsessystem eller administrationsprocedurer vedrørende mindre ændringer samt en præcis definition af begrebet »mindre ændring«.

Disse foranstaltninger vedtages af Kommissionen i form af en gennemførelsesforordning efter fremgangsmåden i artikel 42j.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

For veterinærlægemidler, der er underlagt voldgift i Kommissionen, finder fremgangsmåden i artikel 21 og 22 tilsvarende anvendelse på ændringer i markedsføringstilladelser.

Artikel 23a

1. Finder en medlemsstat det nødvendigt at ændre betingelserne i en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel, eller at suspendere eller tilbagekalde den for at beskytte menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, indbringer den straks sagen for udvalget for at få den behandlet efter fremgangsmåden i artikel 21 og 22.

2. Uanset bestemmelserne i artikel 20 kan medlemsstaterne undtagelsesvis, når det af hensyn til menneskers eller dyrs sundhed eller til miljøet er påkrævet, at der handles hurtigt, indtil en endelig afgørelse er vedtaget, suspendere markedsføringen og anvendelsen af det pågældende lægemiddel på deres område. De underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.
Artikel 23b

Artikel 23 og 23a finder tilsvarende anvendelse på veterinærlægemidler, der er godkendt af medlemsstater på grundlag af en udtalelse fra udvalget, som er afgivet i henhold til artikel 4 direktiv 87/22/EØF inden den 1. januar 1995.

Artikel 23c

1. Agenturet offentliggør en årsrapport om anvendelsen af fremgangsmåderne i dette kapitel og sender Europa-Parlamentet og Rådet denne rapport til underretning.

2. Inden den 1. januar 2001 offentliggør Kommissionen en detaljeret rapport om anvendelsen af fremgangsmåderne i dette kapitel og foreslår eventuelle ændringer, som måtte være nødvendige til forbedringer af anvendelsen af disse fremgangsmåder.

Rådet træffer på de i Traktaten fastsatte betingelser afgørelse om Kommissionens forslag senest et år efter forelæggelsen.'

- 11) Artikel 30, stk. 1, tredje afsnit, affattes således:

»I de tilfælde, hvor veterinærlægemidler importeres fra et tredjeland, og Fællesskabet har truffet egnede foranstaltninger med eksportlandet for at sikre, at fremstilleren af veterinærlægemidlet anvender standarder for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Fællesskabet fastsatte standarder, og for at sikre, at den under litra b) omhandlede kontrol er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person fritages for ansvar for at udøve denne kontrol.«

- 12) Efter artikel 42 indsættes som kapitel VIa:

»KAPITEL VIa

Lægemiddelovervågning

Artikel 42a

For at sikre, at der vedtages passende afgørelser om veterinærlægemidler, der er tilladt i Fællesskabet, under hensyn til oplysninger om formodede bivirkninger ved lægemidlerne under normale anvendelsesvilkår, opretter medlemsstaterne et lægemiddelovervågningssystem. Under dette system skal der indsamles oplysninger, der er nyttige for lægemiddelovervågningen, navnlig om veterinærlægemidlers bivirkninger hos dyr, og foretages en videnskabelig evaulering af sådanne oplysninger.

Disse oplysninger skal sammenholdes med oplysningerne om lægemiddelforbruget.

Under dette system skal ligeledes sammenlignes oplysninger om hyppigt bemærket forkert brug og alvorligt misbrug af veterinærlægemidler.

Artikel 42b

I dette direktiv forstås ved:

- *bivirkning:* en skadelig og utilsigtet reaktion, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til dyr med henblik på forebyggelse, diagnose eller behandling af sygdom eller til ændring af fysiologiske funktioner

- *alvorlig bivirkning:* en bivirkning, som er dødelig, livsfarlig eller medfører læsioner, invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som resulterer i vedvarende eller langvarige symptomer hos det behandlede dyr

- *uventet bivirkning:* en bivirkning, som ikke er nævnt i resumeet af produktegenskaberne

- *alvorlig, uventet bivirkning:* en bivirkning, der er både alvorlig og uventet.

Artikel 42c

Den for markedsføringen ansvarlige skal til stadighed have en person, der er tilstrækkeligt sagkyndig inden for lægemiddelovervågning, til sin rådighed.

Denne sagkyndige person er ansvarlig for:

- a) oprettelse og drift af et system, der sikrer, at alle oplysninger om formodede bivirkninger, som indberettes til virksomhedens ansatte, herunder salgspersonale og konsulenter, samles og registreres et enkelt sted
- b) udarbejdelse af de i artikel 42d omhandlede fortegnelser til de kompetente myndigheder i den form, som disse måtte fastsætte, i overensstemmelse med Fællesskabets eller de nationale relevante retningslinjer
- c) sikring af, at eventuelle anmodninger fra de kompetente myndigheder om tilvejebringelse af yderligere oplysninger til vurdering af fordele og risici ved et veterinærlægemiddel besvares hurtigt og fuldstændigt, herunder oplysninger om, hvor stort salget er, eller hvor mange recepter der er udstedt for det pågældende veterinærlægemiddel.

Artikel 42d

1. Den for markedsføringen ansvarlige skal registrere alle formodede alvorlige bivirkninger, som meddeles ham, og straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger indberette dem til den kompetente myndighed.

2. Den for markedsføringen ansvarlige skal endvidere føre detaljerede fortegnelser over alle andre formodede bivirkninger, som indberettes til ham.

Medmindre der er fastsat andre krav som betingelse for meddelelse af tilladelsen, forelægges disse fortegnelser for den kompetente myndighed, så snart denne anmoder derom eller mindst hver sjette måned i de første to år efter tilladelsen og en gang om året i de følgende tre år. Derefter forelægges fortegnelserne med fem års mellemrum sammen med ansøgningen om fornyelse af tilladelsen eller straks, hvis der fremsættes anmodning derom. Disse fortegnelser ledsages af en videnskabelig vurdering.

Artikel 42e

Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger for at tilskynde til, at formodede bivirkninger indberettes til den kompetente myndighed.

Artikel 42f

Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter indberetningen meddeles agenturet og den for markedsføringen ansvarlige.

Artikel 42g

For at fremme udvekslingen af oplysninger om lægemiddelovervågning i Fællesskabet opstiller Kommissionen i samråd med agenturet og medlemsstaterne og de berørte parter en deteljeret vejledning i indsamling, kontrol og udformning af fortegnelser over bivirkninger. Denne vejledning tager hensyn til det internationale harmoniseringsarbejde med hensyn til terminologi og klassificering inden for lægemiddelovervågning, når dette arbejde er anvendeligt på veterinærmedicinske præparater.

Artikel 42h

Hvis en medlemsstat som følge af vurderingen af fortegnelser over bivirkninger overvejer at ændre, suspendere eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse, underretter den straks agenturet og den for markedsføringen ansvarlige herom.

I hastetilfælde kan den berørte medlemsstat suspendere markedsføringen af et veterinærlægemiddel, forudsat at agenturet underrettes derom senest den følgende arbejdsdag.

Artikel 42i

Ændringer, som måtte være nødvendige for at ajourføre bestemmelserne i dette kapitel for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling, skal vedtages efter fremgangsmåden i artikel 42j.«

- 13) Følgende kapitel indsættes efter artikel 42i:

»KAPITEL VIb

Stående udvalg-procedurer

Artikel 42j

Når fremgangsmåden i denne artikel skal anvendes, bistås Kommissionen af Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler.

Kommissionens repræsentant forelægger udvalget et udkast til de foranstaltninger, der skal træffes. Udvalget afgiver en udtalelse om dette udkast inden for en frist, som formanden kan fastsætte under hensyn til, hvor meget det pågældende spørgsmål haster. Det udtaler sig med det flertal, der er fastsat i Traktatens artikel 148, stk. 2, for vedtagelse af de afgørelser, som Rådet skal træffe på forslag af Kommissionen. Ved afstemninger i udvalget tillægges de stemmer, der afgives af repræsentanterne for medlemsstaterne, den vægt, som er fastlagt i nævnte artikel. Formanden deltager ikke i afstemningen.

Kommissionen vedtager de påtænkte foranstaltninger, når de er i overensstemmelse med udvalgets udtalelse.

Er de påtænkte foranstaltninger ikke i overensstemmelse med udvalgets udtalelse, eller er der ikke afgivet nogen udtalelse, forelægger Kommissionen straks Rådet et forslag til de foranstaltninger, der skal træffes. Rådet træffer afgørelse med kvalificeret flertal.

Har Rådet ved udløbet af en frist på tre måneder regnet fra forslagets forelæggelse for Rådet ikke truffet nogen afgørelse, vedtages de foreslåede foranstaltninger af Kommissionen.

Artikel 42k

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Når fremgangsmåden i denne artikel skal anvendes, bistås Kommissionen af Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler.

Kommissionens repræsentant forelægger udvalget et udkast til de foranstaltninger, der skal træffes. Udvalget afgiver en udtalelse om dette udkast inden for en frist, som formanden kan fastsætte under hensyn til, hvor meget det pågældende spørgsmål haster. Det udtaler sig med det flertal, der er fastsat i Traktatens artikel 148, stk. 2, for vedtagelse af de afgørelser, som Rådet skal træffe på forslag af Kommissionen. Ved afstemninger i udvalget tillægges de stemmer, der afgives af repræsentanterne for medlemsstaterne, den vægt, som er fastlagt i nævnte artikel. Formanden deltager ikke i afstemningen.

Kommissionen vedtager de påtænkte foranstaltninger, når de er i overensstemmelse med udvalgets udtalelse.

Er de påtænkte foranstaltninger ikke i overensstemmelse med udvalgets udtalelse, eller er der ikke afgivet nogen udtalelse, forelægger Kommissionen straks Rådet et forslag til de foranstaltninger, der skal træffes. Rådet træffer afgørelse med kvalificeret flertal.

Har Rådet ved udløbet af en frist på tre måneder regnet fra forslagets forelæggelse for Rådet ikke truffet nogen afgørelse, vedtages de foreslåede foranstaltninger af Kommissionen, medmindre Rådet med simpelt flertal har udtalt sig mod de nævnte foranstaltninger.«

- 14) I artikel 1, stk. 5, og artikel 27a i direktiv 81/851/EØF erstattes henvisningen til artikel 2c i direktiv 81/852/EØF med en henvisning til artikel 42j.

Artikel 2

Det i artikel 2b i direktiv 81/852/EØF omhandlede udvalg betegnes »Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler«.

Artikel 3

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at efterkomme dette direktiv, med undtagelse af artikel 1, nr. 7, inden den 1. januar 1995. De underretter straks Kommissionen herom.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/

www.uaipit.com
Universidad de Alicante

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for et efterkomme artikel 1, nr. 7, i dette direktiv inden den 1. januar 1998. De underretter straks Kommissionen herom.

Når medlemsstaterne vedtager disse love eller administrative bestemmelser, skal de indeholde en henvisning til dette direktiv, eller de skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for denne henvisning fastsættes af medlemsstaterne.

Medlemsstaterne meddeler Kommissionen teksten til de nationale retsforskrifter, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv. Kommissionen underretter de øvrige medlemsstater herom.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Luxembourg, den 14. juni 1993.

På Rådets vegne

J. TRØJBORG

Formand

Officielle noter

(* 1) Bekendtgørelsen indeholder bestemmelser, der gennemfører Rådets direktiv 65/65/EØF, EF-Tidende 1965 L 369 s. 65, Rådets direktiv 75/318/EØF, EF-Tidende 1975 L 147 s. 1, Rådets direktiv 75/319/EØF, EF-Tidende 1975 L 147 s. 13, art. 2 i Rådets direktiv 89/341/EØF, EF-Tidende 1989 L 142 s. 11, Kommissionens direktiv 91/507/EØF, EF-Tidende 1991 L 270 s. 32, Rådets direktiv 93/39/EØF, EF-Tidende 1993 L 214 s. 22, Rådets direktiv 93/41/EØF, EF-Tidende 1993 L 214 s. 40, Rådets direktiv 81/851/EØF, EF-Tidende 1981 L 317 s. 1, Rådets direktiv 81/852/EØF, EF-Tidende 1981 L 317 s. 16, Rådets direktiv 90/676/EØF, EF-Tidende 1990 L 373 s. 15, Kommissionens direktiv 92/18/EØF, EF-Tidende 1992 L 97 s. 1, og Rådets direktiv 93/40/EØF, EF-Tidende 1993 L 214 s. 31.

Source: http://www.wipo.int/portal/es/