

II

(Retsakter hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

RÅD

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 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter ⁽¹⁾, dels at sikre, at de i dette direktiv opstillede principper anvendes;

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;

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;

⁽¹⁾ EFT nr. 22 af 9. 2. 1965, s. 369/65.

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.

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 SPECIALITETERA. KVALITATIV OG KVANTITATIV
SAMMENSETNING 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.;
- 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 suppositorier 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 farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé: den vigtigste benævnelse, der er anvendt i den pågældende monografi med henvisning til nævnte farmakopé,
- 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 sirupper, 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 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 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 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 1.

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 farmakopé er obligatoriske for alle produkter, der er opført heri.

For de øvrige produkters vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé 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 farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde kan beskrivelsen af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

Når en råvare, der er opført i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, er tilberedt ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i monografien i denne farmakopé, 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 farmakopé eller i den pågældende nationale farmakopé; 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 til en monografi i den europæiske farmakopé eller i den medlemsstats nationale farmakopé ikke måtte være tilstrækkelig til at garantere råvarens kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige angivelser af den for markedsføringen ansvarlige person.

2. Råvarer, der ikke er opført i en farmakopé

De bestanddele, der ikke er indeholdt i nogen farmakopé, 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 farmakopé, ledsaget i givet fald af enhver nødvendig dokumentation, navnlig i givet fald med hensyn til molekylstrukturen; 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 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 nødvendigt 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, eventuelt vedlagt et diagram og sammensætningen af laboratoriereagenser, om fornødent suppleret med fremstillingsmetoden.

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 efterprøvningsresultater, der foretages under fremstillingen, navnlig i det tilfælde, hvor lægemidlet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

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 farmakopé 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, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske forsøg, organoleptiske kendetegn, såsom vægtfylde, pH, brydningsstal, 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 formelen.

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 farmakopé eller medlemsstaternes nationale farmakopeer; således skal mikrobiologisk kontrol af præparater, der indtages oralt, ske i overensstemmelse med forskrifterne i den europæiske farmakopé.

Tabletter og piller: farve, vægt og tilladte interdosismvariationer; 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 vægtafvielser pr. enhed.

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

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 bestemmelsesmetode.

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

Injektionspræparater: farve, nettorumfang og tilladte afvigelser fra det givne rumfang; pH, opløsningens 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 enkelt-dosis på 10 ml eller derover.

Tørstofampuller: mængde pr. ampul og interdosismvariationer; krav til sterilitet og efterprøvning heraf.

Drikkeampuller: farve, udseende, nettorumfang og interdosismvariationer.

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.

Suppositorier og vagitorier: farve, vægt og interdosismvariationer; 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.

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 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.

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 begrundes 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 overensstemmelse med forskrifterne i kapitel I og II nedenfor.

KAPITEL I

FORSØGENES GENNEMFØRELSE

A. INDLEDNING

De toksikologiske og farmakologiske forsøg skal fastlægges:

1. toksicitetsgrænserne for produktet 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 pålidelighedsgrænse

(95 %). 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. Sidstnævnte prøve har til formål ved forsøg at fastslå uskadlighedsgrænserne 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 af 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 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 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 lægemidlet 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 hensyntagen 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. KRÆFTFREMKALENDE 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

Ved farmakodynamik forstås de af lægemidlet 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 hævdes 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 tilbundsående, 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 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 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.

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 (antibiotika 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 toksikolo-

giske 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 resorption, skal der 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:

- a) en indledning til afgrænsning af emnet, eventuelt ledsaget af 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 uforlideligheder;
- 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 resumé 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 altid gå tilstrækkelige 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 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 farmakokinetiske 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.

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;
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 electrocardiogram, 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. Resumé og konklusioner

1. De kliniske og eksperimentalterapeutiske iagttagelser, der er omhandlet under stk. 1, punkt 1-13, 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;
 - d) hvorvidt kontrolforsøgsgruppen, når der er udført kontrollerede forsøg på ovennævnte betingelser,
 - ikke har været genstand for terapi,
 - 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: uskadethed 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

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. Bedømmelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal bygge på kliniske eller eksperimentale terapeutiske 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 fremskaffe 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.