

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EF

af 6. november 2001

om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 95,

under henvisning til forslag fra Kommissionen,

under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg ⁽¹⁾,

efter proceduren i traktatens artikel 251 ⁽²⁾, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter ⁽³⁾, 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 medicinske specialiteter ⁽⁴⁾, Rådets direktiv 75/319/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter ⁽⁵⁾, Rådets direktiv 89/342/EØF af 3. maj 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF og om fastsættelse af supplerende bestemmelser for immunologiske lægemidler i form af vacciner, toksiner, sera og allergener ⁽⁶⁾, Rådets direktiv 89/343/EØF af 3. maj 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF og fastsættelse af supplerede bestemmelser for radioaktive lægemidler ⁽⁷⁾, 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 lovgivning om farmaceutiske specialiteter og om fastsættelse af særlige bestemmelser for lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker ⁽⁸⁾, Rådets direktiv 92/25/EØF af 31. marts 1992

om engrosforhandling af humanmedicinske lægemidler ⁽⁹⁾, Rådets direktiv 92/26/EØF af 31. marts 1992 om klassificering i forbindelse med udlevering af humanmedicinske lægemidler ⁽¹⁰⁾, Rådets direktiv 92/27/EØF af 31. marts 1992 om etikettering af og indlægssedler til humanmedicinske lægemidler ⁽¹¹⁾, Rådets direktiv 92/28/EØF af 31. marts 1992 om reklame for humanmedicinske lægemidler ⁽¹²⁾ og 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 ⁽¹³⁾ har ved flere lejligheder været underkastet omfattende ændringer. Direktiverne bør derfor kodificeres og samles i én enkelt tekst, således at deres bestemmelser kan fremtræde klart og rationelt.

(2) Alle bestemmelser angående fremstilling, distribution og anvendelse af lægemidler skal have som hovedformål at beskytte den offentlige sundhed.

(3) Dette mål skal dog nås med midler, som ikke kan hæmme udviklingen af medicinalindustrien og handelen med lægemidler inden for Fællesskabet.

(4) Forskellene mellem visse af de enkelte staters bestemmelser, især mellem bestemmelserne om lægemidler, heri ikke medregnet stoffer og sammensætninger af stoffer, der tjener som levnedsmidler, foderstoffer eller kosmetiske artikler, virker hæmmende på handelen med lægemidler inden for Fællesskabet og har således en umiddelbar indvirkning på det indre markeds funktion.

(5) Det er derfor af betydning, at disse hindringer fjernes, og til dette formål er en tilnærmelse af de pågældende bestemmelser nødvendig.

(6) Med henblik på at udligne de tilbageværende forskelle, bør der træffes bestemmelser om kontrol med lægemidler og nærmere redegøres for de opgaver, som påhviler medlemsstaternes kompetente myndigheder til sikring af, at lovforskrifterne overholdes.

⁽¹⁾ EFT C 368 af 20.12.1999, s. 3.

⁽²⁾ Europa-Parlamentets udtalelse af 3. juli 2001 (endnu ikke offentliggjort i EFT) og Rådets afgørelse af 27. september 2001.

⁽³⁾ EFT 22 af 9.2.1965, s. 369/65. Senest ændret ved direktiv 93/39/EØF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 22).

⁽⁴⁾ EFT L 147 af 9.6.1975, s. 1. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 1999/83/EF (EFT L 243 af 15.9.1999, s. 9).

⁽⁵⁾ EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 2000/38/EF (EFT L 139 af 10.6.2000, s. 28).

⁽⁶⁾ EFT L 142 af 25.5.1989, s. 14.

⁽⁷⁾ EFT L 142 af 25.5.1989, s. 16.

⁽⁸⁾ EFT L 181 af 28.6.1989, s. 44.

⁽⁹⁾ EFT L 113 af 30.4.1992, s. 1.

⁽¹⁰⁾ EFT L 113 af 30.4.1992, s. 5.

⁽¹¹⁾ EFT L 113 af 30.4.1992, s. 8.

⁽¹²⁾ EFT L 113 af 30.4.1992, s. 13.

⁽¹³⁾ EFT L 297 af 13.10.1992, s. 8.

- (7) Begreberne 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 lægemidlet skal anvendes til. Dokumentation og de oplysninger, som skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal vise, at de fordele, der er forbundet med effektiviteten, opvejer de potentielle risici.
- (8) Normer og forskrifter for gennemførelse af forsøg med lægemidler, som er et effektivt middel til kontrol af disse og således også til beskyttelse af den offentlige sundhed, kan lette omsætningen af lægemidler, såfremt der deri opstilles fælles regler for forsøgenes gennemførelse, oplysningernes og dokumentationens form samt ansøgningernes behandling.
- (9) Erfaringen har vist, at det vil være rimeligt i endnu højere grad at præcisere de tilfælde, hvor det ikke er påkrævet at fremlægge resultater af toksikologiske, farmakologiske eller kliniske forsøg med henblik på tilladelse til markedsføring af et lægemiddel, som i det væsentlige svarer til et tilladt lægemiddel, idet det dog bør undgås, at produktudviklende virksomheder bringes i en ugunstig situation.
- (10) Det er et alment krav, at afprøvning på mennesker eller dyr ikke gentages, medmindre det er bydende nødvendigt.
- (11) 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.
- (12) 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⁽¹⁾, bør en tilladelse til at markedsføre et lægemiddel udstedt af en kompetent myndighed i en medlemsstat anerkendes af 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 på fællesskabsplan, og den videnskabelige vurdering skal føre til en enkelt afgørelse vedrørende strids-spørgsmålet, som skal være bindende for de berørte medlemsstater. Afgørelsen bør vedtages ved en hurtig procedure, der sikrer snævert samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne.
- (13) Med henblik herpå bør der nedsættes et udvalg for medicinske specialiteter, der henhører under Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering oprettet ved ovennævnte forordning (EØF) nr. 2309/93.
- (14) Dette direktiv er en vigtig etape i gennemførelsen af målsætningen i forbindelse med lægemidlers frie bevægelighed. Det kan dog vise sig nødvendigt, alt efter de indvundne erfaringer og navnlig i ovennævnte udvalg for medicinske specialiteter, at kunne træffe nye foranstaltninger med henblik på at afskaffe endnu bestående hindringer for den frie bevægelighed.
- (15) 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 til behandling i en anden medlemsstat med henblik på at anerkende sidstnævnte medlemsstats afgørelse.
- (16) 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.
- (17) Det er nødvendigt at vedtage specifikke bestemmelser for immunologiske, homøopatiske, radioaktive lægemidler samt for lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker.
- (18) Ved fastsættelsen af regler for radioaktive lægemidler, bør der tages hensyn til Rådets direktiv 84/466/Euratom af 3. september 1984 om fastsættelse af grundlæggende foranstaltninger til strålebeskyttelse af personer, der underkastes medicinske undersøgelser og behandlinger⁽²⁾. Der bør ligeledes tages hensyn til Rådets direktiv 80/836/Euratom af 15. juli 1980 om ændring til direktiverne om fastsættelse af de grundlæggende normer for beskyttelse af befolkningens og arbejdstagernes sundhed

⁽¹⁾ EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1. Forordningen er ændret ved Kommissionens forordning (EF) nr. 649/98 (EFT L 88 af 24.3.1998, s. 7).

⁽²⁾ EFT L 265 af 5.10.1984, s. 1. Direktivet er ophævet med virkning fra 13.5.2000 ved direktiv 97/43/Euratom (EFT L 180 af 9.7.1997, s. 22).

- mod de farer, der er forbundet med ioniserende stråling ⁽¹⁾, hvis formål er at hindre, at arbejdstagere eller patienter udsættes for en overdosis af ioniserende stråling, og særlig artikel 5, litra c), hvorefter der kræves forudgående tilladelse til tilsætning af radioaktive stoffer ved fremstillingen af lægemidler samt til import af sådanne lægemidler.
- (19) Fællesskabet støtter fuldt ud Europarådets bestræbelser på at fremme frivillig og vederlagsfri afgivelse af blod og plasma med henblik på Fællesskabets selvforsyning med blodprodukter og på at sikre overholdelsen af de etiske principper i handelen med terapeutiske stoffer af menneskelig oprindelse.
- (20) Bestemmelser, der tager sigte på at garantere kvaliteten, sikkerheden og effektiviteten for lægemidler fremstillet på basis af blod og plasma fra mennesker, skal finde samme anvendelse på offentlige og private virksomheder samt på blod og plasma importeret fra tredjelande.
- (21) I betragtning af homøopatiske lægemidlers særlige kendetegn, såsom deres svage koncentration af virksomme bestanddele og vanskeligheden ved at anvende den traditionelle statistiske metodologi for kliniske afprøvninger for dem, bør der indføres en forenklet registreringsordning for homøopatiske lægemidler, der markedsføres uden terapeutisk indikation og i en dispenseringsform og en dosering, der ikke udgør en risiko for patienten.
- (22) Antroposofiske lægemidler, der er beskrevet i en officiel farmakopé, og som fremstilles efter en homøopatisk fremstillingsmetode, kan for så vidt angår registrering og markedsføringstilladelse ligestilles med homøopatiske lægemidler.
- (23) Først og fremmest bør brugerne af homøopatiske lægemidler klart oplyses om, at der er tale om homøopatiske lægemidler, ligesom de bør have tilstrækkelig sikkerhed for deres kvalitet og uskadelighed.
- (24) Bestemmelserne om fremstilling af samt kontrol og tilsyn med homøopatiske lægemidler bør harmoniseres for at muliggøre markedsføring i hele Fællesskabet af sikre lægemidler af god kvalitet.
- (25) For homøopatiske lægemidler, der markedsføres med oplysninger om terapeutiske virkninger eller i en form, der kan indebære risici i forbindelse med den forventede terapeutiske virkning, bør de sædvanlige regler for tilladelse til markedsføring af lægemidler anvendes. Navn-
- lig medlemsstater med tradition for homøopati bør kunne anvende særlige regler til evaluering af afprøvningsresultaterne med henblik på at fastslå disse lægemidlers sikkerhed og effektivitet, under forudsætning af, at Kommissionen underrettes om disse regler.
- (26) For at lette den frie bevægelighed for lægemidler og undgå, at kontrol foretaget i én medlemsstat gentages i en anden medlemsstat, bør der fastlægges minimumskrav for fremstilling og indførsel fra tredjelande samt udstedelse af den hertil fornødne tilladelse.
- (27) Det er af betydning, at overvågning af og kontrol med fremstilling af lægemidler i medlemsstaterne varetages af en person, der opfylder visse minimale kvalifikationskrav.
- (28) Før der udstedes tilladelse til markedsføring af et immunologisk lægemiddel eller et lægemiddel fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, skal fremstilleren bevise, at han til stadighed er i stand til at garantere ensartethed mellem partierne. Hvad angår lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, skal han desuden, i det omfang det teknologiske stade gør det muligt, bevise, at der ikke foreligger specifik viralkontamination.
- (29) Betingelserne for udlevering af lægemidler til forbrugerne bør harmoniseres.
- (30) I så henseende har rejsende inden for Fællesskabet ret til at medføre en rimelig mængde lægemidler, som de har fået på lovlig vis til personlig brug. Det skal også være muligt for en person, der er bosiddende i en medlemsstat, at få tilsendt en rimelig mængde lægemidler til personlig brug fra en anden medlemsstat.
- (31) Endvidere kræves der i henhold til forordning (EF) nr. 2309/93 for visse lægemidler en EF-markedsføringstilladelse. I så henseende bør der fastsættes en klassificering i forbindelse med udlevering af de lægemidler, for hvilke der skal foreligge en sådan markedsføringstilladelse. Der bør følgelig fastsættes kriterier, som skal lægges til grund for de afgørelser, der skal træffes af Fællesskabet.
- (32) Der bør derfor som første skridt ske en harmonisering af de principper, der skal ligge til grund for klassificeringen i forbindelse med udlevering af lægemidler i Fællesskabet eller i den pågældende medlemsstat, med udgangspunkt i de principper, der allerede er fastlagt på dette område af Europarådet, samt i det harmoniseringsarbejde, der er udført af De Forenede Nationer for så vidt angår narkotika og psykotrope stoffer.

⁽¹⁾ EFT L 246 af 17.9.1980, s. 1. Direktivet er senest ændret ved direktiv 84/467/EØF (EFT L 265 af 5.10.1984, s. 4), ophævet med virkning fra 13.5.2000 ved direktiv 96/29/EF (EFT L 314 af 4.12.1996, s. 20).

- (33) Bestemmelserne, der vedrører klassificeringen i forbindelse med udlevering af lægemidler, berører ikke bestemmelserne i medlemsstaternes sociale sikringsordninger om refusion eller betaling for receptpligtige lægemidler.
- (34) Mange aktiviteter i forbindelse med engrosforhandling af humanmedicinske lægemidler vil kunne omfatte flere medlemsstater samtidigt.
- (35) Hele distributionskæden, lige fra fremstilling eller indførsel af lægemidler i Fællesskabet til deres udlevering til forbrugerne, bør underkastes kontrol, således at det sikres, at lægemidlerne opbevares, transporteres og håndteres under betryggende forhold. De bestemmelser, der skal vedtages med henblik herpå, vil gøre det betydeligt lettere at trække fejlbehæftede produkter tilbage fra markedet og vil åbne mulighed for en mere effektiv bekæmpelse af forfalskninger.
- (36) Enhver, der driver engros-handel med lægemidler, skal være i besiddelse af en særlig tilladelse. Dette krav bør dog ikke omfatte apotekere og personer, der har tilladelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, og som kun varetager denne opgave. Det er dog af hensyn til kontrollen med lægemiddeldistributionskæden som helhed påkrævet, at apotekere og personer, der er beføjet til at udlevere lægemidler til forbrugerne, fører fortegnelser over indgåede varer.
- (37) Der bør for tilladelsen gælde visse grundlæggende krav, hvis overholdelse det påhviler medlemsstaten at kontrollere. Hver medlemsstat skal anerkende tilladelser udstedt af de øvrige medlemsstater.
- (38) Visse medlemsstater pålægger grossister, som leverer lægemidler til apotekere og personer, der har tilladelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, visse forpligtelser til offentlig tjeneste. Medlemsstaterne bør kunne anvende disse forpligtelser på grossister, der er etableret på deres område. De bør også kunne anvende dem på grossister i de øvrige medlemsstater, forudsat at de ikke pålægger strengere forpligtelser end dem, de pålægger deres egne grossister, og i det omfang, de kan begrundes i hensynet til beskyttelse af folkesundheden og står i forhold til målsætningen vedrørende denne beskyttelse.
- (39) Bestemmelserne om, hvorledes etiketteringen skal foretages, og hvorledes indlægssedlen skal være udformet, bør præciseres.
- (40) Bestemmelserne om patientinformation bør sikre et højt beskyttelsesniveau for forbrugerne for således at gøre det muligt for dem at anvende lægemidler korrekt på grundlag af en fuldstændig og forståelig information.
- (41) Markedsføring af lægemidler, hvis etikettering og indlægsseddel er udarbejdet i henhold til dette direktiv, bør ikke kunne forbydes eller hindres alene under henvisning til deres etikettering eller indlægsseddel.
- (42) Nærværende direktiv bør ikke berøre gennemførelsen af de foranstaltninger, der træffes i henhold til Rådets direktiv 84/450/EØF af 10. september 1984 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om vildledende reklame ⁽¹⁾.
- (43) Samtlige medlemsstater har desuden vedtaget specifikke foranstaltninger vedrørende reklame for lægemidler. Disse foranstaltninger er forskellige fra medlemsstat til medlemsstat. Forskellene har indvirkning på det indre markeds funktion, da en reklame, som udsendes i én medlemsstat, kan frembringe virkninger i de øvrige medlemsstater.
- (44) Rådets direktiv 89/552/EØF af 3. oktober 1989 om samordning af visse love og administrative bestemmelser i medlemsstaterne vedrørende udøvelse af tv-radiospredningsvirksomhed ⁽²⁾ indeholder forbud mod fjernsynsreklamer for lægemidler, der er receptpligtige i den medlemsstat, under hvis kompetence tv-radiospredningsorganet henhører. Dette princip bør også gælde for andre medier.
- (45) Offentlige reklamer for ikke-receptpligtige lægemidler vil, hvis de er overdrevne og ikke tilstrækkelig gennemtænkte, kunne indvirke på folkesundheden. For så vidt sådanne reklamer er tilladt, bør de derfor opfylde visse væsentlige kriterier, som skal fastlægges nærmere.
- (46) I øvrigt bør gratis uddeling af vareprøver i reklameøjemed til offentligheden forbydes.
- (47) Lægemedelreklamer, som henvender sig til personer, der er bemyndiget til at ordinere eller udlevere lægemidler, bidrager til at informere disse personer. Sådanne reklamer bør imidlertid undergives strenge betingelser og en effektiv kontrol med udgangspunkt blandt andet i det arbejde, der er gjort inden for Europarådets rammer.
- (48) Reklame for lægemidler bør undergives passende og effektiv kontrol. Det vil i denne forbindelse være hensigtsmæssigt at lade de kontrolmekanismer, som blev indført ved direktiv 84/450/EØF, tjene som forbillede.
- (49) Lægemedelkonsulenter spiller en vigtig rolle i forbindelse med fremme af salget af lægemidler. Der bør derfor pålægges dem visse forpligtelser, herunder en forpligtelse til at give den person, hos hvem der aflægges besøg, et resumé af produktets egenskaber.

⁽¹⁾ EFT L 250 af 19.9.1984, s. 17. Direktivet er ændret ved direktiv 97/55/EF (EFT L 290 af 23.10.1997, s. 18).

⁽²⁾ EFT L 298 af 17.10.1989, s. 23. Direktivet er ændret ved direktiv 97/36/EF (EFT L 202 af 30.7.1997, s. 60).

- (50) De personer, der er bemyndiget til at ordinere lægemidler, skal være i stand til at udføre denne opgave fuldstændig objektivt uden at være påvirket af direkte eller indirekte økonomiske incitamenter.
- (51) Gratis lægemiddelprøver bør under visse restriktive betingelser kunne udleveres til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, således at de kan stifte bekendtskab med de nye lægemidler og få en vis erfaring i anvendelse af dem.
- (52) De personer, der er bemyndiget til at ordinere eller udlevere lægemidler, må have adgang til neutrale og objektive oplysninger om de lægemidler, der er til rådighed på markedet, idet det dog påhviler medlemsstaterne at træffe passende foranstaltninger i så henseende afhængigt af deres særlige situation.
- (53) Hver virksomhed, som fremstiller eller importerer lægemidler, bør indføre en ordning, som kan sikre, at alle de oplysninger, der gives om et lægemiddel, er i overensstemmelse med de betingelser, der er godkendt for dets anvendelse.
- (54) For at kunne garantere, at det fortsat er sikkert at anvende lægemidler, er det nødvendigt at sikre, at lægemiddelovervågningssystemerne i Fællesskabet løbende tilpasses for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.
- (55) Det er nødvendigt at tage hensyn til ændringer, der er et resultat af international harmonisering af definitioner, terminologi og teknologisk udvikling indenfor lægemiddelovervågning.
- (56) Den stigende anvendelse af elektroniske netværk til fremsendelse af oplysninger om bivirkninger ved lægemidler, der markedsføres i Fællesskabet, har til formål at give de kompetente myndigheder mulighed for at få oplysningerne på samme tid.
- (57) Det er i Fællesskabets interesse at sikre, at der er sammenhæng mellem overvågningssystemerne for centralt godkendte lægemidler og overvågningssystemerne for lægemidler, der godkendes ved andre procedurer.
- (58) Indehavere af markedsføringstilladelser bør være aktivt ansvarlige for den løbende lægemiddelovervågning af de lægemidler, de markedsfører.
- (59) De nødvendige foranstaltninger til gennemførelse af dette direktiv bør vedtages i overensstemmelse med Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbestemmelser, der tillægges Kommissionen ⁽¹⁾.

- (60) Kommissionen bør bemyndiges til at vedtage de nødvendige ændringer i bilag I, for at tilpasse det til den videnskabelige og tekniske udvikling.
- (61) Dette direktiv bør ikke berøre medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til fristerne for gennemførelse af de i bilag II, del B, anførte direktiver —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

AFSNIT I

DEFINITIONER

Artikel 1

I dette direktiv forstås ved:

1) *Medicinsk specialitet:*

ethvert lægemiddel, som bringes i handelen i færdigfremstillet form under en særlig betegnelse og i en særlig pakning.

2) *Lægemiddel:*

ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der betegnes som middel til helbredelse eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker.

Ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der er bestemt til at anvendes i eller på menneskers legemer med henblik på at stille en medicinsk diagnose eller at genoprette, forbedre eller påvirke fysiologiske funktioner hos mennesker, anses ligeledes som lægemiddel.

3) *Stof:*

ethvert stof, uanset dets oprindelse, idet dette kan være:

— menneskeligt, som for eksempel:

menneskeblod og præparater af menneskeblod

— animalsk, som for eksempel:

mikroorganismer, hele dyr, dele af organer, dyriske sekreter, toksiner, stoffer udvundet ved ekstraktion, blodpræparater

— vegetabilsk, som for eksempel:

mikroorganismer, planter, plantedele, plantesekreter, stoffer udvundet ved ekstraktion

— kemisk, som for eksempel:

grundstoffer, naturlige kemiske stoffer, samt kemiske præparater, fremstillet ved omdannelse eller syntese.

⁽¹⁾ EFT L 184 af 17.7.1999, s. 23.

4) *Immunologisk lægemiddel:*

ethvert lægemiddel i form af vacciner, toksiner, sera eller allergener:

a) vacciner, toksiner eller sera omfatter især:

i) midler, som anvendes med henblik på at fremkalde en aktiv immunitet, såsom koleravaccine, BCG, vaccine mod poliomyelitis og koppevaccine

ii) midler, som anvendes til diagnosticering af immunitetstilstande, såsom tuberkulin, samt PPD-tuberkulin, toksiner anvendt til Schick- og Dick-prøver og brucellin

iii) midler, som anvendes med henblik på at fremkalde en passiv immunitet, såsom difteriantitoxin, antikoppeglobulin og antilymfocytisk globulin.

b) »allergenpræparat« er et lægemiddel, som har til formål at påvise eller fremkalde en specifik erhvervet ændring i den immunologiske reaktion på et allergifremkaldende stof.

5) *Homøopatisk lægemiddel:*

alle lægemidler fremstillet af produkter, stoffer eller blandinger, kaldet homøopatiske stammer, fremstillet efter en homøopatisk fremstillingsmetode som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller de farmakopéer, der på nuværende tidspunkt har officiel status i medlemsstaterne.

Et homøopatisk lægemiddel kan også indeholde flere bestanddele.

6) *Radioaktivt lægemiddel:*

ethvert lægemiddel, der i brugsklar form indeholder en eller flere radionukleider (radioaktive isotoper), der er tilsat til medicinske formål.

7) *Radionukleid-generator:*

ethvert system omfattende et fastgjort moderradionukleid, hvorfra der produceres et datterradionukleid, der skal frigøres ved eluering eller en anden metode, og anvendes i et radioaktivt lægemiddel.

8) *Radionukleid-kit:*

enhver tilberedning, der skal rekonstitueres eller kombineres med radionukleider i det færdige radioaktive lægemiddel, sædvanligvis forud for dets indgift.

9) *Radionukleid-præcursor:*

ethvert andet radionukleid til radioaktiv mærkning af et andet stof forud for dets indgift.

10) *Lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker:*

lægemidler, der fremstilles industrielt af offentlige eller private virksomheder på basis af blodbestanddele; disse lægemidler omfatter især albumin, koagulations-faktorer og immunoglobuliner af menneskelig oprindelse.

11) *Bivirkning:*

en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til mennesker med henblik på forebyggelse, diagnose eller behandling af sygdom eller til retablering, korrektion eller ændring af fysiologiske funktioner.

12) *Alvorlig bivirkning:*

en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

13) *Uventet bivirkning:*

en bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i resuméet af produkttegenskaberne.

14) *Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger:*

de periodiske indberetninger, som indeholder de registreringer, der er anført i artikel 104.

15) *Sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring:*

farmako-epidemiologisk undersøgelse eller et klinisk forsøg, der udføres i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen, og som gennemføres med henblik på at identificere eller kvantificere en sikkerhedsrisiko i forbindelse med et godkendt lægemiddel.

16) *Misbrug af lægemidler:*

vedvarende eller sporadisk, tilsløvet overdrevent brug af lægemidler, som ledsages af skadelig fysiske eller psykologiske virkninger.

17) *Engrosforhandling af lægemidler:*

enhver form for virksomhed, som består i at aftage, opbevare, levere eller udføre lægemidler med undtagelse af udlevering af lægemidler til forbrugerne; denne virksomhed udøves sammen med fabrikanter eller deres depositærer, importører, andre grossister eller med apotekere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne i den pågældende medlemsstat.

18) *Forpligtelse til offentlig tjeneste:*

den forpligtelse, der pålægges de pågældende grossister, til til stadighed at garantere et udvalg af lægemidler, som imødekommer behovene inden for et bestemt geografisk område, og til at sikre levering af de produkter, der anmodes om med meget kort frist inden for hele det pågældende område.

19) *Recept*

en recept på lægemidler, udstedt af en sundhedsperson, der er bemyndiget dertil.

20) *Lægemidlets navn:*

et navn, der kan være enten et særnavn eller et fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse i forbindelse med et varemærke eller fremstillers navn; særnævnet må ikke kunne forveksles med fællesnavnet.

21) *Fællesnavn:*

det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn eller, såfremt et sådan ikke findes, det gængse fællesnavn.

22) *Lægemidlets styrke:*

indholdet af virksomme stoffer udtrykt i mængde pr. dosisenhed, rumfangsenhed eller vægtenhed alt efter præsentationsform.

23) *Indre emballage:*

den beholder eller enhver anden form for pakning, som er i direkte kontakt med lægemidlet.

24) *Ydre emballage:*

den emballage, der omgiver den indre emballage.

25) *Etikettering:*

de oplysninger, der er påført den indre eller den ydre emballage.

26) *Indlægsseddel:*

den indlægsseddel, der indeholder information til brugeren, og som følger med lægemidlet.

27) *Agentur:*

Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, oprettet ved forordning (EØF) nr. 2309/93.

28) *Sundhedsfare:*

enhver fare, der er forbundet med lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.

AFSNIT II

ANVENDELSESOMRÅDE

Artikel 2

Bestemmelserne i nærværende direktiv gælder for industrielt fremstillede humanmedicinske lægemidler, som skal markedsføres i medlemsstaterne.

Artikel 3

Dette direktiv anvendes ikke på:

- 1) lægemidler, der tilberedes på et apotek efter lægerecept til en bestemt patient (almindeligvis benævnt magistrelle lægemidler)
- 2) lægemidler, der tilberedes på et apotek ifølge forskrifterne i en farmakopé og er bestemt til direkte udlevering til det pågældende apoteks kunder (almindeligvis benævnt officielle lægemidler)
- 3) lægemidler bestemt til forsknings- eller udviklingsforsøg
- 4) mellemprodukter bestemt til senere forarbejdning af en autoriseret fremstiller
- 5) radionukleider i form af lukkede kilder
- 6) fuldblod, plasma eller blodceller af menneskelig oprindelse.

Artikel 4

1. Dette direktiv indeholder ikke undtagelser fra fællesskabsbestemmelserne vedrørende strålebeskyttelse af personer, der gennemgår medicinske undersøgelser eller behandlinger, eller fra fællesskabsreglerne om de grundlæggende normer for beskyttelse af befolkningens og arbejdstagernes sundhed mod de farer, der er forbundet med ioniserende stråling.

2. Dette direktiv berører ikke Rådets afgørelse 86/346/EØF af 25. juni 1986 om accept på Fællesskabets vegne af den europæiske overenskomst om udveksling af terapeutiske stoffer af menneskelig oprindelse ⁽¹⁾.

3. 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.

4. 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.

Artikel 5

En medlemsstat kan, i overensstemmelse med gældende lovgivning og for at opfylde særlige behov, dispensere fra bestemmelserne i nærværende direktiv for så vidt angår lægemidler, der er udleveret i henhold til en bestilling, afgivet i god tro og uopfordret, og som er fremstillet i henhold til anvisninger fra en godkendt praktiserende læge til hans egne patienter og på hans personlige og direkte ansvar.

AFSNIT III

MARKEDSFØRING

KAPITEL 1

Markedsføringstilladelse

Artikel 6

1. Intet lægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har udstedt en tilladelse til markedsføring i henhold til dette direktiv, eller der er udstedt tilladelse dertil i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93.

2. Den i stk.1 nævnte tilladelse kræves ligeledes for radionukleid-generatorer, radionukleid-kits og radionukleid-præcursorer til radiofarmaka samt industrielt fremstillede radioaktive lægemidler.

Artikel 7

En markedsføringstilladelse kræves ikke for radioaktive lægemidler, der er tilberedt på anvendelsestidspunktet af en person eller et institut, der i overensstemmelse med national lovgiv-

ning er autoriseret til at anvende sådanne lægemidler i et godkendt sygehus el. lign., og som udelukkende anvender tilladte radionukleid-generatorer, radionukleid-kits, eller radionukleid-præcursorer i overensstemmelse med fabrikantens instruktioner.

Artikel 8

1. For at opnå en markedsføringstilladelse, der ikke er omfattet af en procedure indført ved forordning (EØF) nr. 2309/93, skal en ansøgning indgives til den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

2. En markedsføringstilladelse kan kun udstedes til en ansøger, der er etableret i Fællesskabet.

3. Ansøgningen skal ledsages af følgende oplysninger og dokumentation forelagt i overensstemmelse med bilag I:

- a) navn eller firma og bopæl eller hovedsæde for ansøgeren og i givet fald for fremstilleren
- b) lægemidlets navn
- c) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af alle lægemidlets bestanddele, med almindeligt benyttede betegnelser, uden anvendelse af kemiske bruttoformler, og med den af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesbetegnelse, såfremt en sådan findes
- d) beskrivelse af fremstillingsmåden
- e) terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger
- f) fosering, dispenseringsform, anvendelsesmåde samt formodet holdbarhed
- g) i givet fald årsager til eventuelle forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger ved oplagring af lægemidlet, ved dets indgift i patienter og ved bortskaffelse af affaldsprodukter samt en angivelse af mulige miljøfarer ved lægemidlet
- h) beskrivelse af de af fremstilleren anvendte kontrolmetoder (kvalitative og kvantitative analyser af bestanddelene og det færdige præparat, særprøver, for eksempel for sterilitet og pyrogenfrihed, undersøgelser for indhold af tungmetaller, holdbarhedsprøver, biologiske og toksikologiske undersøgelser samt kontrol med mellemprodukterne ved fremstillingen)
- i) resultater af:
 - fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske forsøg
 - toksikologiske og farmakologiske forsøg
 - kliniske forsøg

⁽¹⁾ EFT L 207 af 30.7.1986, s. 1.

- j) et resumé af produktets egenskaber, som er i overensstemmelse med artikel 11, samt en eller flere prøver eller modeller af ydre emballage og indre emballage samt indlægssedlen
- k) et dokument, hvoraf det fremgår, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af lægemidler i sit hjemland
- l) genpart 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 nærværende direktiv, er til behandling; genpart af produkttegenskaberne, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 11 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 21; genpart af indlægssedlen, som foreslået i henhold til artikel 59 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 61; 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.

Artikel 9

Foruden kravene i artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal en ansøgning om tilladelse til at markedsføre en radionukleid-generator også indeholde følgende oplysninger:

- en almindelig beskrivelse af systemet samt en udførlig beskrivelse af de bestanddele i systemet, der kan påvirke sammensætningen eller kvaliteten af datternukleid-præparatet
- kvalitativ og kvantitativ beskrivelse af eluatet eller sublimate.

Artikel 10

1. Uanset artikel 8, stk. 3, litra i), og med forbehold af retsfor skrifterne vedrørende beskyttelse af industriel og kommerciel ejendomsret gælder dog følgende:

- a) ansøgeren er ikke forpligtet til at forelægge resultater af toksikologiske og farmakologiske forsøg eller resultater af kliniske forsøg, såfremt han kan påvise:
- i) at lægemidlet i det væsentlige svarer til et lægemiddel, som er godkendt i den medlemsstat, ansøgningen gælder, og at indehaveren af markedsføringstilladelsen for det oprindelige lægemiddel, har samtykket i, at der, med henblik på behandlingen af den foreliggende ansøgning, henvises til den toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske dokumentation, som er indeholdt i det oprindelige lægemiddels sagsakter

- ii) eller gennem en udførlig videnskabelig bibliografi, at den eller de bestanddele, som indgår i lægemidlet, finder almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, og at de er effektive og tilstrækkeligt sikre
- iii) eller at lægemidlet i det væsentlige svarer til et lægemiddel, der har været godkendt i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i mindst seks år i Fællesskabet og markedsført i den medlemsstat, som ansøgningen vedrører; denne periode er dog på ti år, når det drejer sig om et højteknologisk lægemiddel, der er blevet tilladt efter proceduren i artikel 2, stk. 5, i Rådets direktiv 87/22/EØF ⁽¹⁾; endvidere kan en medlemsstat ligeledes forlænge perioden til ti år ved en afgørelse gældende for alle lægemidler, der markedsføres på dens område, hvis den skønner, at hensynet til den offentlige sundhed kræver det. Medlemsstaterne kan undlade at gøre perioden på seks år gældende, når et patent på det oprindelige lægemiddel er udløbet.

Er lægemidlet bestemt til andre terapeutiske formål, eller skal det indgives på anden måde eller i anden dosering i forhold til andre lægemidler i handelen, skal der dog forelægges resultater af relevante toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske forsøg

- b) for et nyt lægemiddel, der indeholder kendte bestanddele, som dog hidtil ikke har været kombineret til terapeutiske formål, skal der forelægges resultater af toksikologiske, farmakologiske og kliniske forsøg vedrørende den ny kombination, uden at det dog er nødvendigt at fremlægge dokumentation vedrørende hver enkelt bestanddel.

2. Bilag I finder tilsvarende anvendelse i forbindelse med forelæggelse af en detaljeret videnskabelig bibliografisk dokumentation i henhold til stk. 1, litra a), nr. ii).

Artikel 11

Resuméet af produktets egenskaber skal omfatte følgende oplysninger:

- 1) lægemidlets navn
- 2) den kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til virksomme stoffer og hjælpestoffer, hvortil kendskab er nødvendigt med henblik på en forsvarlig indgift af det pågældende lægemiddel; fællesnavnene eller kemiske betegnelser anvendes

⁽¹⁾ EFT L 15 af 17.1.1987, s. 38. Direktivet er ophævet ved direktiv 93/41/EØF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 40).

- 3) dispenseringsform
- 4) farmakologiske egenskaber og i det omfang sådanne oplysninger er af betydning for den terapeutiske anvendelse, farmakokinetiske elementer
- 5) kliniske oplysninger:
- 5.1. terapeutiske indikationer
- 5.2. kontraindikationer
- 5.3. bivirkninger (hyppighed og grad)
- 5.4. særlige forsigtighedsforanstaltninger under brugen og, for så vidt angår immunologiske lægemidler, særlige forsigtighedsforanstaltninger, der skal iagttages af personer, der håndterer det immunologiske lægemiddel og de personer, der giver det til patienter, sammen med de særlige forsigtighedsforanstaltninger, som patienten eventuelt skal iagttage
- 5.5. anvendelse under graviditet og laktation
- 5.6. medikamentelle eller andre interaktioner
- 5.7. dosering og anvendelsesmåde for voksne og i fornødent omfang for børn
- 5.8. overdosering (symptomer, nødhjælpsbehandling, modgift)
- 5.9. særlige advarsler
- 5.10. virkninger på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner
- 6) farmaceutiske oplysninger:
- 6.1. større uforlideligheder
- 6.2. opbevaringstid, om nødvendigt efter lægemidlets rekonstitution eller efter, at den indre emballage er åbnet for første gang
- 6.3. særlige opbevaringsregler
- 6.4. den indre emballages indhold og art
- 6.5. eventuelt særlige forholdsregler for bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra disse lægemidler
- 7) navn eller firmanavn og bopæl eller hjemsted for indehaveren af markedsførings-tilladelsen
- 8) for så vidt angår radioaktive lægemidler, fuldstændige supplerende oplysninger om den interne strålingsdosimetri
- 9) for så vidt angår radioaktive lægemidler, supplerende detaljerede instruktioner om tilberedning og kontrol med kvaliteten af produktet og i givet fald den længste opbevaringstid, hvorunder et mellemprodukt, som f.eks. et eluat, eller et brugsklart radioaktivt lægemiddel opfylder sine specifikationer.

Artikel 12

1. Medlemsstaterne træffer alle nødvendige bestemmelser for, at den dokumentation og de oplysninger, som er omhandlet i artikel 8, stk. 3, litra h) og i), og artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), udarbejdes af sagkyndige med de nødvendige tekniske eller faglige kvalifikationer, før materialet forelægges de kompetente myndigheder. Nævnte dokumentation og oplysninger skal være underskrevet af disse sagkyndige.

2. De sagkyndige har i overensstemmelse med deres kvalifikationer til opgave at:

a) foretage arbejde, der hører ind under deres faglige område (analyse, farmakologi og lignende eksperimentelle videnskaber og kliniske forsøg), samt give en objektiv beskrivelse af de opnåede resultater (kvalitativt og kvantitativt)

b) beskrive de iagttagelser, som de har gjort i overensstemmelse med bilag I samt særlig at give meddelelse:

— for analytikerens vedkommende om, hvorvidt lægemidlet er i overensstemmelse med den angivne sammensætning ved at fremlægge enhver form for dokumentation for de af fremstilleren anvendte kontrolmetoder

— for så vidt angår farmakologen eller den sagkyndige, der har en tilsvarende eksperimentel kompetence, om lægemidlets toksicitet og dets konstaterede farmakologiske egenskaber

— for klinikerens vedkommende om, hvorvidt han hos de personer, der har været behandlet med lægemidlet, har kunnet konstatere virkninger, der svarer til de oplysninger, som ansøgeren har givet i henhold til artikel 8 og 10, om hvorvidt præparatet tåles godt af patienten, hvilken dosering han tilråder, samt eventuelle kontraindikationer og bivirkninger

c) begrunde eventuel anvendelse af den i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), nævnte bibliografiske dokumentation.

3. De sagkyndiges udførlige rapporter udgør en del af det materiale, som ansøgeren indgiver til de kompetente myndigheder.

KAPITEL 2

Særlige bestemmelser for homøopatiske lægemidler

Artikel 13

1. Medlemsstaterne påser, at de homøopatiske lægemidler, der fremstilles og markedsføres i Fællesskabet, registreres eller

godkendes i overensstemmelse med artikel 14, 15 og 16, medmindre disse lægemidler er omfattet af en registrering eller en tilladelse i overensstemmelse med national lovgivning fra senest den 31. december 1993 (og uanset at denne registrering eller tilladelse er blevet fornyet efter denne dato). Der tages i hver medlemsstat behørigt hensyn til de øvrige medlemsstaters registreringer eller godkendelser.

2. En medlemsstat kan undlade at indføre en særlig, forenklet registreringsprocedure for homøopatiske lægemidler, som omhandlet i artikel 14. Medlemsstaten underretter Kommissionen herom. Denne medlemsstat tillader i så fald, at lægemidler, der er registreret af andre medlemsstater i overensstemmelse med artikel 14 og 15, anvendes på dens område.

Artikel 14

1. Kun homøopatiske lægemidler, der opfylder alle følgende betingelser, kan tillades ved en særlig, forenklet registreringsprocedure:

- oral indgift eller udvortes brug
- der findes ingen særlige terapeutiske indikationer på etiketten eller i informationen om lægemidlet
- fortyndingsgraden skal sikre, at lægemidlet er uskadeligt; især må det hverken indeholde mere end en pp 10 000 af grundtinkturen eller mere end 1/100 af den laveste dosis, der eventuelt anvendes inden for traditionel medicin for virksomme stoffer, hvis tilstedeværelse i et traditionelt lægemiddel medfører receptpligt.

Ved registreringen udarbejder medlemsstaterne en klassifikation for udleveringen af lægemidlet.

2. De kriterier og procedureregler, der omhandles i artikel 4, stk. 4, artikel 17, stk. 1, og artikel 22 til 26, 112, 116 og 125, finder tilsvarende anvendelse på den særlige, forenkledede registreringsprocedure for homøopatiske lægemidler, dog ikke på beviset for terapeutisk virkning.

3. Beviset for den terapeutiske virkning kræves ikke for homøopatiske lægemidler, der er registreret i overensstemmelse med stk. 1 i nærværende artikel, eller som eventuelt tillades efter artikel 13, stk. 2.

Artikel 15

Ansøgningen om særlig, forenklet registrering kan omfatte en række lægemidler fremstillet af samme homøopatiske stamme(r). Ansøgningen vedlægges følgende dokumenter for især at påvise disse lægemidlers farmaceutiske kvalitet og de fremstillede partiers ensartethed:

- de(n) homøopatiske stamme(r)s videnskabelige benævnelse eller en anden benævnelse fra en farmakopé med angivelse af de forskellige indgiftsmåder, dispenseringsformer og fortyndingsgrad, der skal registreres
- dokumentation med beskrivelse af fremstillingen af og kontrollen med stammen (stammerne), som beviser midlets homøopatiske karakter ved hjælp af en fyldestgørende bibliografi
- dokumentation for fremstilling og kontrol for hver dispenseringsform og beskrivelse af fortyndings- og potenseringsmetoder
- tilladelsen til fremstilling af de pågældende lægemidler
- kopi af eventuelle registreringer eller godkendelser for samme lægemidler i andre medlemsstater
- en eller flere prøver eller prototyper til ydre emballage og indre emballage af de lægemidler, der skal registreres
- oplysninger vedrørende lægemidlets holdbarhed.

Artikel 16

1. Homøopatiske lægemidler bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 14, stk. 1, skal godkendes og etiketteres i overensstemmelse med artikel 8, 10 og 11.

2. En medlemsstat kan på sit område indføre eller bibeholde særlige bestemmelser vedrørende toksikologiske, farmakologiske og kliniske afprøvninger af homøopatiske lægemidler, som ikke er omfattet af artikel 14, stk. 1, i overensstemmelse med de principper og den særlige praksis, der gælder for homøopati i denne medlemsstat.

I så fald underretter medlemsstaten Kommissionen om de gældende særregler.

3. Bestemmelserne i afsnit IX finder anvendelse på homøopatiske lægemidler, bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 14, stk. 1.

KAPITEL 3

Sagsbehandling vedrørende udstedelse af markedsføringstilladelse

Artikel 17

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, 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 21, stk. 4.

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.

Artikel 18

Hvis en medlemsstat i henhold til artikel 8, stk. 3, litra l), underrettes om, at en anden medlemsstat har godkendt et lægemiddel, som er genstand for en tilladelsesansøgning i den berørte medlemsstat, skal denne medlemsstat straks anmode myndighederne i den medlemsstat, som har udstedt tilladelsen, om at fremsende den i artikel 21, stk. 4, omhandlede evalueringsrapport.

Inden 90 dage efter modtagelsen af evalueringsrapporten skal den berørte medlemsstat enten anerkende den første medlemsstats afgørelse og resuméet af produktens egenskaber 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 procedurer, der er fastsat i artikel 29 til 34.

Artikel 19

Ved behandling af en i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, indgivet ansøgning skal medlemsstatens kompetente myndighed:

- 1) kontrollere det indgivne materiales overensstemmelse med artikel 8 og artikel 10, stk. 1, og undersøge, om betingelserne for udstedelse af markedsføringstilladelse er opfyldt
- 2) have mulighed for at lade lægemidlet, dets råvarer og om fornødent dets mellemprodukter eller andre indholdsstoffer kontrollere af et statsligt laboratorium eller et laboratorium, som er udpeget hertil, og at sikre sig, at de af fremstilleren benyttede og i det skriftlige materiale beskrevne kontrolmetoder, jf. artikel 8, stk. 3, litra h), er tilfredsstillende
- 3) i påkommende tilfælde kunne kræve, at ansøgeren supplerer materialet med yderligere oplysninger om de i artikel 8, stk. 3, og artikel 10, stk. 1, nævnte punkter. Når den kompetente myndighed gør brug af denne mulighed, suspenderes de i artikel 17 angivne frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er blevet givet. Disse frister suspenderes ligeledes i den tid, der i påkommende tilfælde gives ansøgeren til at afgive mundtlig eller skriftlig forklaring.

Artikel 20

Medlemsstaterne træffer alle de bestemmelser, der er nødvendige for, at:

- a) de kompetente myndigheder kontrollerer, at fremstillere og de, der indfører lægemidler fra tredjelande, er i stand til at gennemføre fremstillingen under overholdelse af de i artikel 8, stk. 3, litra d), indeholdte angivelser og/eller foretage kontrol efter de metoder, der er beskrevet i materialet, jf. artikel 8, stk. 3, litra h)
- b) de kompetente myndigheder undtagelsesvis og i begrundede tilfælde kan give fremstillere og de, der indfører lægemidler fra tredjelande, tilladelse til at lade visse dele af fremstillingen og/eller af den i litra a) fastsatte kontrol udføre af tredjemand; i så fald foretages de kompetente myndigheders kontrol også i den udpegede virksomhed.

Artikel 21

1. Ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen sender den pågældende medlemsstats kompetente myndighed indehaveren resuméet af produktets egenskaber, som godkendt af denne myndighed.

2. Den kompetente myndighed træffer alle nødvendige forholdsregler for at sikre, at oplysningerne i resuméet svarer til de oplysninger, der forelå ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen eller senere.

3. Den kompetente myndighed sender agenturet en genpart af tilladelsen ledsaget af resuméet af produktets egenskaber.

4. Den kompetente myndighed udarbejder 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.

Artikel 22

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 bilag I anførte grunde.

Artikel 23

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, skal efter udstedelsen af tilladelsen, for så vidt angår de i artikel 8, stk. 3, litra d) og h), omhandlede fremstillings- og kontrolmetoder, tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og indføre de ændringer, der er nødvendige for, at lægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

Disse ændringer skal godkendes af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

Artikel 24

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.

Artikel 25

Tilladelsen berører ikke det ansvar, der efter almindelige retsregler påhviler fremstilleren og i givet fald indehaveren af tilladelsen.

Artikel 26

Markedsføringstilladelsen nægtes, hvis det efter kontrol af de i artikel 8 og artikel 10, stk. 1, anførte oplysninger og dokumenter viser sig, enten:

- a) at lægemidlet er skadeligt ved normal forskriftsmæssig brug, eller
- b) at dets terapeutiske virkning mangler eller er utilstrækkeligt godtgjort af ansøgeren, eller
- c) at lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning.

Tilladelsen nægtes ligeledes, hvis de til støtte for ansøgningen fremlagte dokumenter og oplysninger ikke svarer til bestemmelserne i artikel 8 og artikel 10, stk. 1.

*KAPITEL 4***Gensidig anerkendelse af tilladelser***Artikel 27*

1. For at gøre det lettere for medlemsstaterne at vedtage fælles afgørelser om godkendelse af lægemidler på grundlag af videnskabelige kvalitets-, 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 agenturet.

2. Ud over de andre opgaver, der tillægges udvalget i henhold til fællesskabsretten, skal det behandle alle spørgsmål, der får forelagt i henhold til dette direktiv, vedrørende udstedelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse.

3. Udvalget fastsætter selv sin forretningsorden.

Artikel 28

1. Inden indgivelse af en ansøgning om anerkendelse af en markedsføringstilladelse skal indehaveren af tilladelsen ligeledes meddele den medlemsstat, som har udstedt den tilladelse, som ansøgningen bygger på (herefter benævnt »referencemedlemsstaten«), 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 referencemedlemsstaten om at udarbejde en evalueringsrapport for det pågældende lægemiddel eller i givet fald at ajourføre en eksisterende evalueringsrapport. Nævnte medlemsstat udarbejder eller ajourfører evalueringsrapporten senest 90 dage efter modtagelsen af anmodningen.

Samtidig med at ansøgningen indgives i henhold til stk. 2, sender referencemedlemsstaten evalueringsrapporten til den eller de medlemsstater, der berøres af ansøgningen.

2. Med henblik på efter procedurerne i dette kapitel at opnå anerkendelse i en eller flere medlemsstater af en markedsføringstilladelse, som en medlemsstat har udstedt, indgiver indehaveren af tilladelsen en ansøgning til den kompetente myndighed i den eller de pågældende medlemsstater ledsaget af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 8, artikel 10, stk. 1, og artikel 11. Han attesterer, at disse aktstykker er identiske med dem, referencemedlemsstaten har accepteret, eller angiver, hvor der er sket tilføjelser eller ændringer i dem. I sidstnævnte tilfælde attesterer han, at resuméet af produkttegenskaberne som foreslået af ham i henhold til artikel 11 er identisk med det resumé, som referencemedlemsstaten har godkendt i overensstemmelse med artikel 21. Han bekræfter endvidere, at alle aktstykker, der er indgivet i forbindelse med denne procedure, er identiske.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter agenturet 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, referencemedlemsstaten har udstedt. Han sender endvidere agenturet genpart af eventuelle markedsføringstilladelser, som måtte være udstedt af de øvrige medlemsstater, og angiver, om en ansøgning allerede er til behandling i anden medlemsstat.

4. Bortset fra det særlige tilfælde, der er nævnt i artikel 29, stk. 1, anerkender hver medlemsstat en markedsføringstilladelse, som er udstedt af referencemedlemsstaten, senest 90 dage efter modtagelsen af ansøgningen og evalueringsrapporten. Den underretter referencemedlemsstaten, de andre af ansøgningen berørte medlemsstater, agenturet og indehaveren af markedsføringstilladelsen for lægemidlet herom.

Artikel 29

1. Hvis en medlemsstat mener, at der er grund til at formode, at markedsføringstilladelsen for det pågældende lægemiddel kan indebære sundhedsfare, underretter den straks ansøgeren, referencemedlemsstaten, de andre af ansøgningen berørte medlemsstater og agenturet 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 28, stk. 4, omhandlede frist, underretter de straks agenturet herom med henblik på forelæggelse af sagen for udvalget for at få den behandlet efter proceduren i artikel 32.

3. Inden for den i artikel 28, stk. 4, 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 straks dette en kopi af de i artikel 28, stk. 2, omhandlede oplysninger og dokumenter.

Artikel 30

Er et lægemiddel genstand for flere ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er indgivet i henhold til artikel 8, artikel 10, stk. 1, og artikel 11, og har medlemsstaterne vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser om tilladelse, suspension eller tilbagetrækning af denne, kan en medlemsstat eller Kommissionen eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, indbringe sagen for udvalget for at få den behandlet efter proceduren i artikel 32.

Den berørte medlemsstat eller indehaveren af markedsføringstilladelsen eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter i givet fald indehaveren herom.

Medlemsstaterne og indehaveren af markedsføringstilladelsen sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

Artikel 31

Medlemsstaterne eller Kommissionen eller ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse kan i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet indbringe spørgsmålet for udvalget for at få det behandlet efter proceduren i artikel 32, 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 afsnit IX.

Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

Medlemsstaterne og indehaveren af tilladelsen sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

Artikel 32

1. Når der er henvist til proceduren 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 30 og 31, 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 29 og 30 omhandlede tilfælde giver udvalget inden afgivelse af sin udtalelse indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at fremsætte skriftlige eller mundtlige forklaringer.

I det i artikel 31 omhandlede tilfælde kan indehaveren af markedsføringstilladelsen 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 indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at forberede sine forklaringer.

4. Agenturet underretter straks indehaveren af markedsføringstilladelsen herom, hvis udvalgets udtalelse går ud på:

- at ansøgningen ikke opfylder godkendelseskriterierne, eller
- at resuméet af produkttegenskaberne som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 11 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.

Senest 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen kan indehaveren skriftligt meddele agenturet, at han agter at appellere afgørelsen. I så fald sender han agenturet en detaljeret begrundelse for sin appel senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen. Senest 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. Senest 30 dage efter, at udvalget har vedtaget sin endelige udtalelse, sender agenturet denne til Kommissionen, medlemsstaterne og indehaveren af markedsføringstilladelsen 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 markedsføringstilladelse vedlægges udtalelsen følgende dokumenter:

- a) et udkast til resumé af produkttegenskaberne som omhandlet i artikel 11
- b) i givet fald betingelser for udstedelse af tilladelsen som omhandlet i stk. 4.

Artikel 33

Senest 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 32, stk. 5, litra a) og b), omhandlede dokumenter som bilag.

Hvis udkastet til afgørelse undtagelsesvis ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, vedfører Kommissionen som bilag en nøje redegørelse for årsagerne til forskellene.

Udkastet til afgørelse sendes til medlemsstaterne og ansøgeren.

Artikel 34

1. En endelig afgørelse om ansøgningen træffes efter proceduren i artikel 121, stk. 2.
2. Forretningsordenen for det stående udvalg, der nedsættes ved artikel 121, stk. 1, tilpasses for at tage hensyn til de opgaver, der påhviler det i henhold til dette kapitel.

Disse tilpasninger indebærer følgende:

- bortset fra de tilfælde, der er omhandlet i artikel 33, stk. 3, 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 begrundes sit krav.

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 til dette stykke efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

3. Den i stk. 1 omhandlede afgørelse rettes til de medlemsstater, der er berørt af sagen, og meddeles til indehaveren af markedsføringstilladelsen. 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 agenturet herom.

Artikel 35

1. Enhver ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ændre en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne 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 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 121, stk. 2.

2. I tilfælde hvor Kommissionen forelægges en voldgiftssag, finder proceduren i artikel 32, 33 og 34 tilsvarende anvendelse på ændringer i markedsføringstilladelser.

Artikel 36

1. Finder en medlemsstat det nødvendigt at ændre 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 agenturet for at få den behandlet efter proceduren i artikel 32, 33 og 34.

2. Uanset bestemmelserne i artikel 31 kan medlemsstaten 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 dens område. Den underretter senest den følgende arbejdsdag Kommissionen og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

Artikel 37

Artikel 35 og 36 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 38

1. Agenturet offentliggør en årsrapport om anvendelsen af procedurerne 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 procedurerne i dette kapitel og foreslår eventuelle ændringer, som måtte være nødvendige til forbedring af anvendelsen af disse procedurer.

Rådet træffer på de i traktaten fastsatte betingelser afgørelse om Kommissionens forslag senest et år efter forelæggelsen.

Artikel 39

Bestemmelserne i artikel 27 til 34 finder ikke anvendelse på de homøopatiske lægemidler, der er nævnt i artikel 16, stk. 2.

AFSNIT IV

FREMSTILLING OG INDFØRSEL

Artikel 40

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at fremstilling af lægemidler på deres område betinges af besiddelsen af en tilladelse. Fremstillingstilladelse kræves, selv om de fremstillede lægemidler er bestemt til eksport.

2. Den i stk. 1 omhandlede tilladelse kræves både for den fuldstændige og for den delvise fremstilling, samt for processerne i forbindelse med opdeling, indpakning og præsentation.

Denne tilladelse kræves dog ikke for forarbejdning, opdelinger og ændringer af indpakning eller præsentation, for så vidt disse processer udelukkende udføres med henblik på detailudlevering ved farmaceuter på et apotek eller ved andre personer, der i henhold til loven i medlemsstaterne har tilladelse til at udføre de omtalte processer.

3. Den i stk. 1 omhandlede tilladelse kræves også for indførsler fra tredjelande til en medlemsstat, og med henblik herpå finder dette afsnit og artikel 118 anvendelse på sådanne indførsler i tilsvarende omfang, som de finder anvendelse på fremstilling.

Artikel 41

For at opnå fremstillingstilladelse skal ansøgeren godtgøre, at han mindst opfylder følgende betingelser:

- a) nærmere angive, hvilke lægemidler og dispenseringsformer der skal fremstilles og/eller indføres, samt stedet for deres fremstilling og/eller kontrol
- b) til fremstilling eller indførsel af dem råde over lokaler, teknisk udstyr og kontrolmuligheder, der er egnede og tilstrækkelige, og som opfylder de lovmæssige krav, som den pågældende stat stiller, såvel med hensyn til fremstilling og kontrol som til opbevaring af lægemidlerne, og under hensyntagen til bestemmelserne i artikel 20
- c) have mindst én person, der er sagkyndig i henhold til artikel 48, til rådighed.

Ansøgeren skal forsyne sin ansøgning med beviser for, at han opfylder disse krav.

Artikel 42

1. Medlemsstatens kompetente myndighed meddeler først fremstillingstilladelse efter at have sikret sig ved en undersøgelse foretaget af dens repræsentanter, at de i henhold til artikel 41 givne oplysninger er korrekte.

2. For at sikre overholdelsen af de i artikel 41 fastsatte betingelser kan der til tilladelsen knyttes visse vilkår, der pålægges enten ved dens udstedelse eller på et senere tidspunkt.

3. Tilladelsen gælder kun for de i ansøgningen anførte lokaler samt kun for de i samme ansøgning anførte lægemidler og dispenseringsformer.

Artikel 43

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at sagsbehandlingen vedrørende fremstillingstilladelse ikke varer længere end 90 dage regnet fra datoen for den kompetente myndigheds modtagelse af ansøgningen.

Artikel 44

Såfremt indehaveren af fremstillingstilladelsen anmoder om ændring af en af de i artikel 41, stk. 1, litra a) og b), omhandlede oplysninger, må sagsbehandlingen vedrørende denne anmodning ikke vare længere end 30 dage. Denne frist kan i særlige tilfælde forlænges til 90 dage.

Artikel 45

Medlemsstatens kompetente myndighed kan af ansøgeren kræve yderligere oplysninger for så vidt angår de i henhold til artikel 41 indhentede oplysninger samt for så vidt angår den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person; når den kompetente myndighed gør brug af denne mulighed, suspenderes de i artikel 43 og 44 ovenfor fastsatte frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er tilvejebragt.

Artikel 46

Indehaveren af fremstillingstilladelsen er forpligtet til mindst:

- a) at råde over personale, der opfylder de i den pågældende medlemsstat gældende lovmæssige krav både med hensyn til fremstilling og kontrol
- b) kun at udlevere de tilladte lægemidler i overensstemmelse med de pågældende medlemsstaters lovgivning
- c) på forhånd at underrette de kompetente myndigheder om enhver ændring, han måtte ønske at foretage i en af de i henhold til artikel 41 givne oplysninger; de kompetente myndigheder underrettes dog omgående i tilfælde af uforudset udskiftning af den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person
- d) til enhver tid at give repræsentanterne for den pågældende medlemsstats kompetente myndigheder adgang til sine lokaler
- e) at sætte den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person i stand til at udføre sin opgave, navnlig ved at stille alle nødvendige midler til hans rådighed
- f) at opfylde de i fællesskabsbestemmelserne fastlagte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for lægemidler.

Artikel 47

Principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for lægemidler, jf. artikel 46, litra f), skal vedtages i form af et direktiv efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

Udførlige retningslinjer, der er i overensstemmelse med disse principper og retningslinjer, udstedes af Kommissionen og revideres om nødvendigt på baggrund af den tekniske og videnskabelige udvikling.

Artikel 48

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at indehaveren af fremstillingstilladelsen til staidighed råder over mindst én sagkyndig person, der opfylder de i artikel 49 fastsatte betingelser, og som især er ansvarlig for udførelsen af de i artikel 51 definerede opgaver.

2. Hvis indehaveren af tilladelsen personligt opfylder de i artikel 49 fastlagte betingelser, kan han selv påtage sig det i stk. 1 omhandlede ansvar.

Artikel 49

1. Medlemsstaterne drager omsorg for, at den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person opfylder de i stk. 2 og 3 omhandlede mindstekrav til kvalifikationer.

2. Den sagkyndige person skal være i besiddelse af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for et universitetsstudium — eller et studium, som af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — omfattende mindst fire års teoretisk og praktisk undervisning i en af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, lægevidenskab, veterinærvidenskab, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi samt biologi.

Dog kan minimumsvarigheden af universitetsstudiet være på tre og et halvt år, hvis det efterfølges af en teoretisk og praktisk uddannelse, afsluttet med en eksamen på universitetsniveau, af en varighed på mindst et år og omfattende en praktisk tid på mindst seks måneder i et apotek, der er åbent for offentligheden.

Hvis der i en medlemsstat samtidig findes to universitetsuddannelser eller to studier, som af den pågældende stat anerkendes som dækkende hinanden, hvoraf den ene strækker sig over fire år og den anden over tre år, anses eksamensbeviset, certifikatet eller andet kvalifikationsbevis for den treårige universitetsuddannelse — eller den uddannelse, der anerkendes som svarende hertil — for at opfylde det i andet afsnit omhandlede krav om varighed, for så vidt eksamensbeviserne, certifikaterne eller andre kvalifikationsbeviser for de to studier af den pågældende stat anerkendes som havende samme værdi.

Studiet omfatter teoretisk og praktisk undervisning, der mindst omfatter følgende grundfag:

- eksperimentalfysik
- almen og uorganisk kemi

- organisk kemi
- analytisk kemi
- farmaceutisk kemi, herunder lægemiddelanalyse
- almindelig og anvendt biokemi (medicinsk)
- fysiologi
- mikrobiologi
- farmakologi
- farmaceutisk teknologi
- toksikologi
- farmakognosi (studiet af sammensætningen og virkningerne af de virksomme stoffer i naturprodukter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse).

Undervisningen i disse fag skal gives på en sådan måde, at den pågældende bliver i stand til at opfylde de i artikel 51 nærmere angivne forpligtelser.

I det omfang visse eksamensbeviser, certifikater eller andre kvalifikationsbeviser, som er nævnt i dette stykke ikke opfylder de i dette stykke nævnte kriterier, sikrer medlemsstatens kompetente myndigheder sig, at den pågældende aflægger bevis for fyldestgørende kundskaber i de pågældende fag.

3. Den sagkyndige skal have praktisk erfaring i mindst to år i en eller flere virksomheder med fremstillingstilladelse omfattende kvalitativ analyse af lægemidler, kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige afprøvning og kontrol til sikring af lægemidlernes kvalitet.

Varigheden af den praktiske erfaring kan afkortes med et år, hvis universitetsuddannelsen strækker sig over mindst fem år, og med halvandet år, hvis studiet strækker sig over mindst seks år.

Artikel 50

1. En person, der i en medlemsstat udøver den i artikel 48 omhandlede persons virksomhed på tidspunktet for iværksættelsen af direktiv 75/319/EØF uden at opfylde bestemmelserne i artikel 49, er kvalificeret til i denne stat fortsat at udøve denne virksomhed.

2. Indehaveren af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for fuldført universitetsstudium — eller et studium, der af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — inden for en videnskabelig disciplin, som kvalificerer den pågældende til at udøve den i artikel 48 omhandlede persons virksomhed i overensstemmelse med denne stats lovgivning, kan — når han har begyndt sin uddannelse før den 21. maj 1975 — anses for kvalificeret til i denne medlemsstat at påtage sig den i artikel 48 omhandlede persons

hverv, forudsat at han tidligere, før den 21. maj 1985 i mindst to år direkte under den i artikel 48 omhandlede persons ledelse har udøvet tilsynsvirksomhed for fremstilling og/eller udført kvalitativ og kvantitativ analyse af de virksomme stoffer samt de prøver og den kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af lægemidlerne i en eller flere virksomheder, der har opnået fremstillingstilladelse.

Når den pågældende har opnået den praktiske erfaring, der er omhandlet i første afsnit, før den 21. maj 1965, forlanges der et ekstra års praktisk erfaring svarende til de betingelser, der er omhandlet i første afsnit; denne supplerende praktiske erfaring skal være opnået umiddelbart inden udøvelsen af disse aktiviteter.

Artikel 51

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at den i artikel 48 omhandlede sagkyndige person, uanset hans forhold til indehaveren af fremstillingstilladelsen, inden for rammerne af de i artikel 52 omhandlede procedurer er ansvarlig for overvågelsen af:

- a) at ethvert parti lægemidler, der er fremstillet i den pågældende medlemsstat, er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med den gældende lovgivning i denne medlemsstat og under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen godkendte betingelser
- b) at ethvert særskilt fremstillet parti af lægemidler, der er importeret fra tredjelande, i importmedlemslandet har været underkastet en fuldstændig kvalitativ analyse, en kvantitativ analyse af i det mindste alle virksomme stoffer og enhver anden prøve eller kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af lægemidlerne under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen godkendte betingelser.

Partier af lægemidler, som således er kontrolleret i en medlemsstat, fritages fra ovennævnte kontrol, når de markedsføres i en anden medlemsstat ledsaget af kontrolbeviser, underskrevet af den sagkyndige person.

2. 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 stk. 1, første afsnit, litra b), omhandlede kontrol er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person fritages for ansvar for at gennemføre denne kontrol.

3. I alle tilfælde, og navnlig når lægemidlerne udbydes til salg, skal den sagkyndige person i en dertil bestemt journal eller et tilsvarende dokument attestere, at hvert særskilt fremstillet parti opfylder bestemmelserne i denne artikel; denne journal eller det tilsvarende dokument skal ajourføres, efterhånd-

den som arbejdsprocesserne afsluttes, og stilles til rådighed for de kompetente myndigheders repræsentanter i en periode, der er i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats bestemmelser, dog mindst i fem år.

Artikel 52

Medlemsstaterne sikrer ved egnede administrative foranstaltninger eller ved bestemmelser for faglig adfærd, at den i henhold til artikel 48 sagkyndige person overholder sine forpligtelser.

Medlemsstaterne kan bestemme, at denne person midlertidigt suspenderes, hvis der indledes en administrativ eller disciplinær procedure imod ham for pligtforsømmelse.

Artikel 53

Bestemmelserne i nærværende afsnit gælder også for homøopatiske lægemidler.

AFSNIT V

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Artikel 54

Ethvert lægemiddel skal på den ydre emballage eller, såfremt en sådan ikke findes, på den indre emballage være forsynet med følgende oplysninger:

- a) lægemidlets navn, fulgt af fællesnavnet, når lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof, og når dets navn er et særnavn; når der for et lægemiddel findes flere dispenseringsformer og/eller flere styrker, skal dispenseringsformen og/eller styrken (i givet fald for spædbørn, børn eller voksne) indgå i lægemidlets navn
- b) sammensætningen, udtrykt gennem en kvalitativ og kvantitativ angivelse af de virksomme stoffer pr. dosisenhed eller, alt efter indgivelsesformen, for et bestemt rumfang eller en bestemt vægt, ved brug af fællesnavnene
- c) dispenseringsform og indhold efter vægt, rumfang eller dosisenhed
- d) fortegnelse over de hjælpestoffer, som har en erkendt virkning, og som er fastsat i de retningslinjer, der er offentliggjort i henhold til artikel 65. Hvis der imidlertid er tale om injektionspræparater, et præparat til lokal anvendelse eller et øjenmiddel, skal samtlige stoffer nævnes
- e) anvendelsesmåde og om nødvendigt indgiftsmåde
- f) en særlig advarsel om, at lægemidlet skal opbevares utilgængeligt for børn

- g) en særlig advarsel, hvis en sådan er nødvendig for det pågældende lægemiddel
- h) angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog (måned/år)
- i) i givet fald særlige opbevaringsbetingelser
- j) i givet fald særlige forholdsregler for bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra lægemidler
- k) navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen
- l) markedsføringstilladelsens nummer
- m) partiets nummer
- n) for lægemidler til selvmedicinering, angivelse af anvendelsesformål.

Artikel 55

1. De indre emballager skal, bortset fra dem, der er omhandlet i stk. 2 og 3, være forsynet med de oplysninger, der er foreskrevet i artikel 54 og 62.

2. Er de indre emballager indeholdt i en ydre emballage, der er udformet i overensstemmelse med forskrifterne i artikel 54 og 62, skal de, når de har form af blisterpakninger, være forsynet med mindst følgende oplysninger:

- lægemidlets navn som fastsat i artikel 54, litra a)
- navn på indehaveren af markedsføringstilladelsen
- sidste anvendelsesdato
- partiets nummer.

3. Små indre emballager, på hvilke det er umuligt at anføre de oplysninger, der er foreskrevet i artikel 54 og 62, skal være forsynet med mindst følgende oplysninger:

- lægemidlets navn og om nødvendigt styrke og indgiftsmåde
- anvendelsesmåde
- sidste anvendelsesdato
- partiets nummer
- indhold udtrykt i vægt, rumfang eller doser.

Artikel 56

De oplysninger, der er omhandlet i artikel 54, 55 og 62, skal være påført således, at de er letlæselige, letforståelige og umulige at slette.

Artikel 57

Uanset artikel 60 kan medlemsstaterne kræve visse nærmere betingelser vedrørende lægemidlets etikettering opfyldt, der giver mulighed for:

- anførelse af lægemidlets pris
- anførelse af bestemmelser om refusion fra sygesikringsorganerne
- anførelse af bestemmelser for udlevering af lægemidlet til patienten i overensstemmelse med afsnit VI
- identifikation og bevis for ægthed.

Artikel 58

Emballagen til ethvert lægemiddel skal indeholde en indlægsseddel, medmindre alle de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 59 og 62, er angivet direkte på den ydre eller den indre emballage.

Artikel 59

1. Indlægssedlen udformes i overensstemmelse med resuméet af produktets egenskaber; den skal indeholde følgende oplysninger i den nedenfor anførte rækkefølge:

- a) til identifikation af lægemidlet:
- lægemidlets navn, fulgt af fællesnavnet, når lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof, og når dets navn er et særnavn; når der for et lægemiddel findes flere dispenseringsformer og/eller flere styrker skal dispenseringsformen og/eller styrken (i givet fald for spædbørn, børn eller voksne) indgå i lægemidlets navn
 - sammensætningen, udtrykt gennem en fuldstændig kvalitativ angivelse (i virksomme stoffer og hjælpestoffer) såvel som en kvantitativ angivelse af de virksomme stoffer, ved brug af fællesnavnene, for enhver form, hvori lægemidlet foreligger
 - dispenseringsform og indhold i vægt, rumfang eller doser, for enhver form, hvori lægemidlet foreligger
 - farmako-terapeutisk kategori eller virkemåde, affattet så den er let forståelig for patienten
 - navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen samt på fremstilleren

b) terapeutiske indikationer

c) en anførelse af de oplysninger, patienten skal have kendskab til før indtagelse af lægemidlet:

- kontraindikationer
- relevante forsigtighedsregler under brugen
- medicinsk interaktion og andre former for interaktion (f.eks. alkohol, tobak, levnedsmidler), der eventuelt kan påvirke lægemidlets virkning
- særlige advarsler.

Denne anførelse skal:

- tage hensyn til de særlige forhold, der gælder for visse brugere (børn, gravide eller ammende kvinder, ældre, personer med en særlig patologi)
- i givet fald nævne mulige virkninger af behandlingen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene visse maskiner
- indeholde en fortegnelse over hjælpestoffer, som det er nødvendigt at have kendskab til for at kunne anvende lægemidlet korrekt og risikofrit, og som er fastsat i de retningslinjer, der er offentliggjort i henhold til artikel 65

d) de nødvendige og sædvanlige oplysninger med henblik på en korrekt anvendelse, navnlig:

- dosering
- anvendelse, og om nødvendigt indgiftsmåde
- anvendeshyppighed med, om nødvendigt, angivelse af, hvornår lægemidlet kan eller bør anvendes

og i givet fald, alt efter lægemidlets art:

- behandlingens varighed, når den skal være begrænset
- forholdsregler i tilfælde af overdosis (f.eks. symptomer, nødforholdsregler)
- forholdsregler i tilfælde af overspringning af en eller flere doser
- om nødvendigt angivelse af risiko ved behandlingens ophør

e) en beskrivelse af bivirkninger, der kan optræde ved normal anvendelse af lægemidlet, og i givet fald modforholdsregler; patienten skal udtrykkeligt opfordres til at meddele sin læge

eller apoteker enhver bivirkning af lægemidlet, som ikke er angivet på indlægssedlen

f) en henvisning til den sidste anvendelsesdato, der er anført på emballagen, med:

- en advarsel mod enhver overskridelse af denne dato
- i givet fald særlige opbevaringsbetingelser
- i givet fald en advarsel med hensyn til visse synlige tegn på fordærv

g) den dato, hvor indlægssedlen sidst blev revideret.

2. Uanset stk. 1, litra b), kan den kompetente myndighed beslutte, at en række terapeutiske indikationer ikke nævnes på indlægssedlen, hvis meddelelsen af disse oplysninger kan medføre alvorlige ulemper for patienten.

Artikel 60

Medlemsstaterne kan ikke forbyde eller hindre markedsføring af lægemidler på deres område af grunde, der skyldes etiketteringen eller indlægssedlen, hvis denne opfylder forskrifterne i dette afsnit.

Artikel 61

1. En eller flere prøver eller modeller af den ydre og indre emballage samt udkastet til indlægsseddel forelægges de myndigheder, der er kompetente for så vidt angår udstedelsen af markedsføringstilladelse, samtidig med ansøgningen om markedsføringstilladelse.

2. De kompetente myndigheder modsætter sig ikke markedsføring af lægemidler, når etikettering eller indlægsseddel opfylder forskrifterne i nærværende afsnit, og når de er i overensstemmelse med de oplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber.

3. Ethvert udkast til ændring af et element i etiketteringen eller indlægssedlen, der er dækket af nærværende afsnit, og som ikke står i forbindelse med resuméet af produktets egenskaber, forelægges de myndigheder, der er kompetente for så vidt angår udstedelsen af markedsføringstilladelse. Såfremt de kompetente myndigheder ikke har gjort indsigelse mod udkastet til ændring inden for en frist på 90 dage fra ansøgningens indgivelse, kan ansøgeren foretage de pågældende ændringer.

4. Det forhold, at de kompetente myndigheder ikke har gjort indsigelse mod markedsføringen af et lægemiddel i henhold til stk. 2 eller mod en ændring af etiketteringen eller af indlægssedlen i henhold til stk. 3, berører ikke det ansvar, der efter almindelige retsregler påhviler fremstilleren i givet fald indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 62

Den ydre emballage og indlægssedlen kan være forsynet med tegn eller piktogrammer til forklaring af visse af de oplysninger, der er omhandlet i artikel 54 og artikel 59, stk. 1, samt andre oplysninger, der er forenelige med resuméet af produktets egenskaber, og som kan være sundhedsoplysende, med udelukkelse af ethvert element, der kan have karakter af reklame.

Artikel 63

1. De i artikel 54, 59 og 62 vedrørende etikettering omhandlede oplysninger skal være affattet på det eller de officielle sprog, som anvendes i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres.

Bestemmelsen i første afsnit er ikke til hinder for, at disse oplysninger kan være affattet på flere forskellige sprog, under forudsætning af at de samme oplysninger anføres på alle sprog.

2. Indlægssedlen skal være let læselig og være affattet i udtryk, der er klare og forståelige for brugerne på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres. Denne bestemmelse er ikke til hinder for, at indlægssedlen kan affattes på flere forskellige sprog under forudsætning af, at de samme oplysninger anføres på alle sprog.

3. De kompetente myndigheder kan på deres område give dispensation fra kravet om, at visse oplysninger skal opføres på etiketten og indlægssedlen for bestemte lægemidler, og at indlægssedlen skal affattes på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, når det pågældende lægemiddel ikke skal udleveres til patienten med henblik på selvmedicinering.

Artikel 64

Overholdes forskrifterne i nærværende afsnit ikke, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder, efter at den berørte part har undladt at efterkomme en henstilling, suspendere markedsføringstilladelsen, indtil lægemidlets etikettering og den medfølgende indlægsseddel er bragt i overensstemmelse med forskrifterne i nærværende afsnit.

Artikel 65

Om nødvendigt udarbejder Kommissionen retningslinjer vedrørende især:

- formuleringen af visse særlige advarsler i forbindelse med bestemte kategorier af lægemidler
- de særlige behov for information ved selvmedicinering
- læseligheden af de oplysninger, der er anført på etiketten og indlægssedlen

- metoderne til identifikation af lægemidler og bevis for deres ægthed
- den fortegnelse over hjælpestoffer, der skal være anført på etiketten på lægemidler, samt måden, hvorpå disse hjælpestoffer skal angives.

Disse retningslinjer skal i form af et direktiv vedtages efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

Artikel 66

1. Den ydre emballage og beholderen med lægemidler, der indeholder radionukleider, skal mærkes i overensstemmelse med bestemmelserne om transportsikkerhed for radioaktive stoffer som fastsat af Den Internationale Atomenergiorganisation. Desuden skal mærkningen opfylde bestemmelserne i stk. 2 og 3.

2. Etiketten på afskærmningen skal omfatte de oplysninger, der er anført i artikel 54. Desuden skal der på afskærmningens etiket findes en forklaring til de på hætteglasset/ampullen anvendte koder eventuelt med angivelse af mængden af radioaktivitet pr. dosis eller pr. hætteglas/ampul til et angivet tidspunkt og af antallet af kapsler eller, for væskers vedkommende, antallet af milliliter i beholderen.

3. Hætteglasset/ampullen skal mærkes med følgende oplysninger:

- navn eller kode på lægemidlet, herunder navn eller kemisk symbol for det pågældende radionukleid
- identifikation af parti og udløbsdato
- det internationale symbol for radioaktivitet
- fremstillernes navn
- mængden af radioaktivitet, jf. stk. 2.

Artikel 67

Den kompetente myndighed skal sørge for, at emballagen med radioaktive lægemidler, radionukleid-generatorer, radionukleid-kits eller radionukleid-præcursorer indeholder en detaljeret indlægsseddel. Teksten på denne indlægsseddel skal udarbejdes i overensstemmelse med artikel 59. Desuden skal sedlen indeholde oplysning om de forsigtighedsregler, som brugeren eller patienten skal iagttage under tilberedning og indgift af lægemidlet, og særlige sikkerhedsforanstaltninger i forbindelse med bortskaffelse af emballagen og dens ubrugte indhold.

Artikel 68

Med forbehold af artikel 69 skal homøopatiske lægemidler etiketteres i overensstemmelse med bestemmelserne i dette afsnit og bære en påskrift med klar og læselig skrift om deres homøopatiske natur.

Artikel 69

1. Etiketten og en eventuel indlægsseddel til de lægemidler, der omhandles i artikel 14, stk. 1, må og skal foruden angivelse på meget synlig måde af betegnelsen »homøopatisk lægemiddel« kun påføres følgende oplysninger:

- stammens/stammernes videnskabelige benævnelse fulgt af fortyndingsgraden ved anvendelse af symbolerne i den anvendte farmakopé som omhandlet i artikel 1, nr. 5
- navn og adresse på indehaveren af registreringen og i givet fald på fremstilleren
- anvendelsesmåde og, om nødvendigt, indgiftsmåde
- angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog (måned, år)
- dispenseringsform
- indholdet af salgsemballagen
- eventuelle særlige forsigtighedsregler, der skal iagttages ved opbevaringen
- en særlig advarsel, hvis lægemidlet kræver det
- partiets nummer
- registreringsnummer
- »homøopatisk lægemiddel, hvis terapeutiske indikationer ikke er attesteret«
- en henstilling til brugeren om at konsultere en læge, hvis symptomerne ikke forsvinder ved brugen af lægemidlet.

2. Uanset stk. 1 kan medlemsstaterne kræve anvendelsen af visse bestemmelser for etikettering, der giver mulighed for anførelse af:

- lægemidlets pris
- betingelser for refusion fra sygesikringen.

AFSNIT VI

KLASSIFICERING AF LÆGEMIDLER

Artikel 70

1. Når de kompetente myndigheder giver tilladelse til markedsføring af et lægemiddel, skal de anføre dets klassificering som:

- et receptpligtigt lægemiddel
- et ikke-receptpligtigt lægemiddel.

Myndighederne anvender i dette øjemed de i artikel 71, stk. 1, anførte kriterier.

2. De kompetente myndigheder kan fastsætte underkategorier for de lægemidler, som kun kan udleveres på recept. I så fald henviser de til følgende klassificering:

- a) lægemidler, som kan udleveres en eller flere gange på samme recept
- b) lægemidler, hvortil der kræves en særlig recept
- c) receptpligtige lægemidler med begrænset udlevering, som er forbeholdt visse specialiserede kredse.

Artikel 71

1. Der kræves recept for lægemidler, når de:

- direkte eller indirekte kan frembyde en fare, selv ved normal brug, hvis de anvendes uden lægeligt tilsyn, eller
- ofte og i meget vid udstrækning bliver anvendt under unormale omstændigheder, og dette direkte eller indirekte kan være til fare for sundheden, eller
- indeholder stoffer eller præparater på basis af disse stoffer, hvis virkning og/eller bivirkninger det er absolut nødvendigt at undersøge nærmere, eller
- med visse undtagelser, er foreskrevet af en læge med henblik på at blive indgivet parenteralt.

2. Når medlemsstaterne fastsætter underkategorien for de lægemidler, for hvilke der kræves en særlig recept, tager de hensyn til følgende:

- lægemidlet indeholder i en ikke-fritaget mængde et stof, der er klassificeret som et narkotisk eller psykotropt stof i henhold til de internationale konventioner (såsom FN-konventionerne af 1961 og 1971), eller
- lægemidlet kan ved unormal brug være forbundet med alvorlig risiko for medicinmisbrug, medføre stofafhængighed eller give anledning til misbrug i kriminelt øjemed, eller
- lægemidlet indeholder et stof, der, fordi det er nyt eller har særlige egenskaber, som en sikkerhedsforanstaltning vil kunne henregnes til den i andet led nævnte gruppe.

3. Når medlemsstaterne fastsætter underkategorien for de lægemidler, for hvilke der kræves en recept til begrænset udlevering, tager de hensyn til følgende:

- lægemidlet er på grund af sine farmakologiske egenskaber, fordi der er tale om et nyt produkt, eller af hensyn til folkesundheden forbeholdt behandlinger, som kun kan gennemføres i et hospitalsmiljø, eller
- lægemidlet anvendes til behandling af sygdomme, som skal diagnosticeres i et hospitalmiljø eller i institutioner med passende diagnostiske midler, hvorimod indgiften af lægemidlet og den videre patientbehandling kan ske uden for hospitalet, eller
- lægemidlet er beregnet for patienter i ambulant behandling, men anvendelsen heraf kan fremkalde meget alvorlige bivirkninger, hvilket kræver en recept udstedt, i givet fald, af en specialist og et særligt tilsyn under behandlingen.

4. En kompetent myndighed kan fravige anvendelsen af stk. 1, 2 og 3, for så vidt angår:

- a) den maksimale enkeltdosis eller den maksimale dagsdosis, styrken, dispenseringsformen, visse typer emballage, og/eller
- b) andre anvendelsesbetingelser, som den har specificeret.

5. Hvis en kompetent myndighed ikke klassificerer et lægemiddel i en af de i artikel 70, stk. 2, omhandlede underkategorier, skal den ikke desto mindre tage hensyn til de i nærværende artikel, stk. 2 og 3, omhandlede kriterier ved bestemmelse af, om et lægemiddel skal klassificeres i kategorien af lægemidler, der kun kan udleveres på recept.

Artikel 72

De ikke-receptpligtige lægemidler er de lægemidler, der ikke opfylder kriterierne som opregnet i artikel 71.

Artikel 73

De kompetente myndigheder udarbejder en fortegnelse over de lægemidler, hvis udlevering kræver recept på deres område, om nødvendigt med angivelse af klassifikationskategori. De ajourfører årligt denne fortegnelse.

Artikel 74

Ved den femårlige fornyelse af markedsføringstilladelsen, eller når nye oplysninger bringes til de kompetente myndigheders kendskab, skal disse på ny undersøge og i givet fald ændre klassificeringen af et lægemiddel under anvendelse af kriterierne i artikel 71.

Artikel 75

Medlemsstaterne meddeler hvert år Kommissionen og de øvrige medlemsstater de ændringer, de har foretaget i den i artikel 73 omhandlede fortegnelse.

AFSNIT VII

ENGROSFORHANDLING AF LÆGEMIDLER*Artikel 76*

Med forbehold af artikel 6 træffer medlemsstaterne hensigtsmæssige foranstaltninger til at sikre, at der på deres område kun forhandles lægemidler, for hvilke der er udstedt markedsføringstilladelse i overensstemmelse med fællesskabsretten.

Artikel 77

1. Medlemsstaterne træffer hensigtsmæssige foranstaltninger til at sikre, at engrosforhandling af lægemidler er undergivet krav om, at den pågældende person er i besiddelse af en tilladelse til at udøve virksomhed som lægemiddelgrossist med anførelse af det sted, hvor tilladelsen er gyldig.

2. Når personer, som har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, også kan udøve engrosvirksomhed i henhold til national lovgivning, er de undergivet den i stk. 1 omhandlede tilladelse.

3. Besiddelse af en fremstillingstilladelse giver ligeledes tilladelse til at forhandle de af denne tilladelse omfattede lægemidler en gros. Besiddelse af en tilladelse til at udøve virksomhed som lægemiddelgrossist fritager ikke for forpligtelsen til at have tilladelse til fremstilling og at overholde de bestemmelser, der er fastsat med henblik herpå, heller ikke når fremstillingen eller indførslen sker som bierhverv.

4. På anmodning af Kommissionen eller af en medlemsstat skal medlemsstaterne fremlægge alle nyttige oplysninger om de individuelle tilladelser, de har udstedt i henhold til stk. 1.

5. Ansvar for gennemførelsen af kontrollen med de personer, der har fået tilladelse til at udøve virksomhed som lægemiddelgrossister, samt af inspektionen af de pågældendes lokaler, påhviler den medlemsstat, der har udstedt tilladelsen.

6. Den medlemsstat, der har udstedt den i stk. 1 omhandlede tilladelse, suspenderer denne eller trækker den tilbage, hvis forudsætningerne for tilladelsen ikke længere er til stede. Den underretter straks de øvrige medlemsstater og Kommissionen herom.

7. Skønner en medlemsstat, at indehaveren af en tilladelse, der er givet af en anden medlemsstat i henhold til stk. 1, ikke eller ikke længere opfylder forudsætningerne for tilladelsen, underretter den straks Kommissionen og den pågældende medlemsstat herom. Sidstnævnte medlemsstat træffer de fornødne

foranstaltninger og giver Kommissionen og den førstnævnte medlemsstat underretning om de afgørelser, den har truffet, og begrundelsen herfor.

Artikel 78

Medlemsstaterne påser, at proceduren for behandling af forhandlingstilladelse ikke strækker sig over mere end 90 dage regnet fra den dato, på hvilken den pågældende medlemsstats kompetente myndighed modtager ansøgningen.

Den kompetente myndighed kan i givet fald kræve af ansøgeren, at han fremlægger alle nødvendige oplysninger om betingelserne for tilladelsen. Når den kompetente myndighed benytter sig af denne mulighed, suspenderes den i stk. 1 fastsatte frist, indtil de ønskede supplerende oplysninger er blevet meddelt.

Artikel 79

For at opnå forhandlingstilladelse skal ansøgeren mindst opfylde følgende krav:

- a) han skal råde over velegnede og tilstrækkelige lokaler og anlæg samt velegnet og tilstrækkeligt udstyr, således at lægemidlerne kan opbevares og udleveres korrekt
- b) han skal råde over et kvalificeret personale, især en udpeget ansvarlig person, der opfylder betingelserne i den pågældende medlemsstats lovgivning
- c) han skal forpligte sig til at opfylde de pligter, der påhviler ham i medfør af artikel 80.

Artikel 80

For at opnå forhandlingstilladelse skal ansøgeren mindst opfylde følgende krav:

- a) til enhver tid give inspicerende personale adgang til lokaler, anlæg og udstyr som omhandlet i artikel 79, litra a)
- b) kun aftage forsyninger af lægemidler fra personer, der selv er i besiddelse af forhandlingstilladelse, eller som er fritaget herfor i medfør af artikel 77, stk. 3
- c) kun levere lægemidler til personer, der enten selv er i besiddelse af forhandlingstilladelse, eller som i den pågældende medlemsstat har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne

- d) have udarbejdet en nødplan, som sikrer effektiv gennemførelse af en tilbagerækning fra markedet efter ordre fra de kompetente myndigheder eller i samarbejde med fremstilleren af det pågældende lægemiddel eller indehaveren af markedsføringstilladelsen for nævnte lægemiddel
- e) opbevare dokumentation, der enten kan foreligge i form af indkøbs- og salgsfakturaer eller i form af edb-baserede data eller i en hvilken som helst anden form, og som for alle ind- og udgåede lægemidler indeholder mindst følgende oplysninger:
- dato
 - lægemidlets navn
 - ind- og udgået mængde
 - den pågældende leverandørs eller modtagers navn og adresse
- f) stille den under litra e) omhandlede dokumentation til rådighed for myndighederne i en periode på fem år med henblik på inspektion
- g) efterkomme de i artikel 84 fastlagte principper og retningslinjer for god distributionspraksis.

Artikel 81

For så vidt angår leverancer af lægemidler til apotekere og personer med tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, må medlemsstaterne ikke pålægge personer, der har opnået forhandlingstilladelse i en anden medlemsstat, forpligtelser, bl.a. forpligtelser til offentlig tjeneste, der er strengere end dem, de pålægger personer, som de selv har givet tilladelse til at drive en tilsvarende form for virksomhed.

Disse forpligtelser skal endvidere i overensstemmelse med traktaten være begrundet i hensynet til beskyttelse af folkesundheden og stå i forhold til målsætningen vedrørende denne beskyttelse.

Artikel 82

For alle leverancer af lægemidler til en person, der i den pågældende medlemsstat har tilladelse eller bemyndigelse til at udlevere lægemidler til forbrugerne, skal grossister med tilladelse vedlægge den nødvendige dokumentation for:

- dato
- lægemidlets navn og dispenseringsform
- leveret mængde
- leverandørens og modtagerens navn og adresse.

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at de personer, der har tilladelse eller bemyndigelse til at udle-

vere lægemidler til forbrugerne, er i stand til at fremlægge oplysninger, der gør det muligt at følge den kæde af distributionsled, som hvert lægemiddel har været igennem.

Artikel 83

Bestemmelserne i nærværende afsnit er ikke til hinder for, at en medlemsstat anvender strengere bestemmelser for engrosforhandling:

- af narkotiske eller psykotrope stoffer på sit område
- af lægemidler fremstillet på basis af blod
- af immunologiske lægemidler
- af radioaktive lægemidler.

Artikel 84

Kommissionen offentliggør retningslinjer for god distributionspraksis. Den hører med henblik herpå udvalget for medicinske specialiteter og lægemiddeludvalget oprettet ved Rådets afgørelse 75/320/EØF ⁽¹⁾.

Artikel 85

Bestemmelserne i dette afsnit finder anvendelse på homøopatiske lægemidler, bortset fra dem, der er omhandlet i artikel 14, stk. 1.

AFSNIT VIII

REKLAME

Artikel 86

1. I dette afsnit forstås ved »reklame for lægemidler«: enhver form for opsøgende informationsvirksomhed, kundesøgning eller holdningspåvirkning, der tager sigte på at fremme ordning, udlevering, salg eller forbrug af lægemidler; dette omfatter især:

- offentlig reklame for lægemidler
- reklame for lægemidler over for personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler
- lægemiddelkonsulenters besøg hos personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler
- udlevering af prøver

⁽¹⁾ EFT L 187 af 9.6.1975, s. 23.

- tilskyndelse til at ordinere eller udlevere lægemidler ved at yde, tilbyde eller love pekuniære fordele eller fordele i form af naturalier, undtagen hvis den reelle værdi heraf er ubetydelig
 - sponsorering af reklamemøder, hvori der deltager personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler
 - sponsorering af videnskabelige kongresser, hvori der deltager personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, og navnlig afholdelse af disse personers udgifter til transport og ophold i denne forbindelse.
2. Dette afsnit finder ikke anvendelse på:
- mærkning og indlægsseddel som er omfattet af bestemmelserne i afsnit V
 - korrespondance, i givet fald ledsaget af et dokument af ikke-reklamemæssig art, der er nødvendig for at besvare et bestemt spørgsmål om et specielt lægemiddel
 - konkrete oplysninger og dokumentation vedrørende f.eks. ændringer i emballagen, advarsler mod bivirkninger som led i lægemiddelovervågningen samt salgskataloger og prislister, forudsat de ikke indeholder nogen information om lægemidlerne
 - oplysninger om sundhed og sygdomme hos mennesker, forudsat der heri hverken direkte eller indirekte henvises til et lægemiddel.

Artikel 87

1. Medlemsstaterne forbyder enhver form for reklame for et lægemiddel, for hvilket der ikke er udstedt markedsføringstilladelse i henhold til fællesskabsretten.
2. Alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de oplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber.
3. Reklamer for et lægemiddel:

- skal fremme den rationelle brug af lægemidlet ved at præsentere det objektivt og uden at overdrive dets egenskaber
- må ikke være vildledende.

Artikel 88

1. Medlemsstaterne forbyder offentlig reklame for lægemidler:
 - der er receptpligtige, i overensstemmelse med afsnit VI

— der indeholder psykotrope eller narkotiske stoffer i henhold til internationale konventioner, såsom FN-konventionen af 1961 og 1971

— der ikke vil kunne gøres til genstand for offentlig reklame i henhold til stk. 2, andet afsnit.

2. Der kan gøres offentlig reklame for lægemidler, som i kraft af deres sammensætning og formål er beregnet til anvendelse, uden at der søges læge med henblik på diagnosticering, receptudstedelse eller overvågning af behandlingen, om nødvendigt med råd fra apotekeren.

Medlemsstaterne forbyder omtale i offentlige reklamer af terapeutiske indikationer såsom:

- tuberkulose
- seksuelt overførte sygdomme
- andre alvorlige infektionssygdomme
- kræft og andre svulstsygdomme
- kronisk søvnløshed
- diabetes og andre stofskiftesygdomme.

3. Medlemsstaterne kan på deres område forbyde offentlig reklame for tilskudsberettigede lægemidler.

4. Forbuddet som omhandlet i stk. 1 gælder ikke for vaccinationskampagner, der lanceres af industrien, og som er godkendt af medlemsstaternes kompetente myndigheder.

5. Forbuddet i stk. 1 gælder med forbehold af artikel 14 i direktiv 89/552/EØF.

6. Medlemsstaterne forbyder industrien at foretage direkte uddeling af lægemidler til offentligheden i reklameøjemed; de kan dog i særlige tilfælde tillade en sådan uddeling i andet øjemed.

Artikel 89

1. Med forbehold af artikel 88 skal enhver offentlig reklame for et lægemiddel:

a) udformes på en sådan måde, at budskabets karakter af reklame er åbenbar og produktet klart identificeres som lægemiddel

b) i det mindste indeholde:

- lægemidlets navn samt fællesnavnet, hvis lægemidlet kun indeholder ét virksomt stof

- de oplysninger, der er nødvendige for korrekt brug af lægemidlet
- en udtrykkelig og letlæselig opfordring til omhyggeligt at læse den vejledning, der alt efter omstændighederne er anført på indlægssedlen eller på den ydre emballage.

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at offentlig reklame for et lægemiddel uanset stk. 1 kan begrænses til lægemidlets navn, når reklamen udelukkende har til formål at henlede opmærksomheden på dette navn.

Artikel 90

Offentlige reklamer for et lægemiddel må ikke indeholde enkeltheder, som:

- a) giver indtryk af, at det er overflødig at konsultere en læge eller at få foretaget et kirurgisk indgreb, navnlig ved tilbud om diagnose eller anbefaling af behandling pr. korrespondance
- b) antyder, at virkningen af lægemidlet er sikker, er uden bivirkninger og er bedre eller lige så god som virkningen af en anden behandling eller et andet lægemiddel
- c) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende kan forbedres ved brug af lægemidlet
- d) antyder, at målpersonens almindelige velbefindende vil kunne forringes, hvis han ikke anvender lægemidlet; dette forbud gælder ikke for vaccinationskampagner som omhandlet i artikel 88, stk. 4
- e) udelukkende eller hovedsageligt henvender sig til børn
- f) henviser til en anbefaling fra forskere, medicinalpersoner eller personer, der, selv om de hverken er forskere eller medicinalpersoner, i kraft af deres anseelse kan tilskynde til forbrug af lægemidler
- g) sidestiller lægemidlet med et levnedsmiddel, et kosmetisk produkt eller en anden forbrugsvarer
- h) antyder, at sikkerheden ved lægemidlet eller dets effektivitet skyldes det forhold, at det drejer sig om et naturligt stof
- i) ved en beskrivelse eller detaljeret fremstilling af anamnesen kan forlede målpersonen til selv at stille en forkert diagnose
- j) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde henviser til udsagn om helbredelse

k) på en overdreven, skræmmende eller vildledende måde gør brug af visuelle fremstillinger af ændringer i den menneskelige krop, der skyldes sygdomme eller læsioner, eller af et lægemiddels indvirkning på den menneskelige krop eller dele heraf

l) nævner, at der er udstedt markedsføringstilladelse for lægemidlet.

Artikel 91

1. Enhver reklame for lægemidler, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, skal indeholde:

- de relevante oplysninger, som er forenelige med resuméet af produktets egenskaber
- lægemidlets udleveringsklassifikation.

Medlemsstaterne kan desuden kræve, at denne reklame indeholder salgsprisen eller den vejledende pris for de forskellige pakninger og betingelserne for refusion gennem sygesikringen.

2. Medlemsstaterne kan bestemme, at reklame for et lægemiddel, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere dette lægemiddel, uanset stk. 1 kan begrænses til lægemidlets navn, når reklamen udelukkende har til formål at henlede opmærksomheden på dette navn.

Artikel 92

1. Alt oplysningsmateriale om et lægemiddel, som i salgsfremmende øjemed sendes til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere dette lægemiddel, skal mindst indeholde de i artikel 91, stk. 1, nævnte oplysninger, og angive den dato, på hvilken det er udarbejdet eller senest ændret.

2. Alle oplysningerne i det i stk. 1 nævnte materiale skal være nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets terapeutiske værdi.

3. Citater, tabeller og andre illustrationer hentet fra medicinske tidsskrifter eller videnskabelige værker, som benyttes i det i stk. 1 omhandlede oplysningsmateriale, skal gengives loyalt, og den nøjagtige kilde skal oplyses.

Artikel 93

1. Lægemiddelkonsulenterne skal have fået en passende uddannelse hos det firma, som de arbejder for, og være i besiddelse af den fornødne faglige viden, således at de kan give så præcise og fyldestgørende oplysninger som muligt om de lægemidler, de foreviser.

2. Under hvert besøg skal lægemiddelkonsulenterne for hvert enkelt af de foreviste lægemidler give den person, hos hvem der aflægges besøg, eller stille til dennes disposition et resumé af produktets egenskaber, som, hvis medlemsstatens lovgivning tillader det, suppleres med de oplysninger om priser og refusionsbetingelser, der er omhandlet i artikel 91, stk. 1.

3. Lægemiddelkonsulenterne skal give den i artikel 98, stk. 1, omhandlede videnskabelige tjeneste alle oplysninger om anvendelsen af de lægemidler, som de søger at fremme salget af, særlig sådanne oplysninger om bivirkninger, som de modtager fra de personer, hos hvem de har aflagt besøg.

Artikel 94

1. Ved fremme af salg af lægemidler over for personer, som er beføjet til at ordinere eller udlevere de pågældende lægemidler, er det forbudt at yde, tilbyde eller love disse personer præmier, pekuniære fordele eller fordele i form af naturalier, medmindre de er af ubetydelig værdi og står i forbindelse med udøvelsen af læge- eller apotekergerningen.

2. Repræsentation i forbindelse med salgsfremmende reklamefremstød for lægemidler skal altid holdes på et rimeligt niveau og være underordnet i forhold til hovedformålet med mødet; den må ikke omfatte andre personer end medicinalpersoner.

3. Personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere lægemidler, må ikke anmode om eller modtage nogen af de ydelser, der er forbudt i henhold til stk. 1, eller som strider imod stk. 2.

4. De foranstaltninger eller den handelspraksis, der i medlemsstaterne gælder for priser, fortjenstmargener og rabatter, berøres ikke af stk. 1, 2 og 3.

Artikel 95

Bestemmelserne i artikel 94, stk. 1, hindrer ikke direkte eller indirekte repræsentation i forbindelse med arrangementer af udelukkende faglig og videnskabelig karakter; sådan repræsentation skal altid holdes på et rimeligt niveau og være underordnet i forhold til det videnskabelige hovedformål med mødet; den må ikke omfatte andre personer end medicinalpersoner.

Artikel 96

1. Gratis prøver til personer, som er beføjet til at ordinere lægemidler, må kun udleveres undtagelsesvis og på følgende betingelser:

- a) der må kun udleveres et begrænset antal prøver af hvert lægemiddel om året til hver beføjet person
- b) enhver levering af prøver forudsætter, at den beføjede person har fremsat en skriftlig, dateret og underskrevet anmodning herom

- c) for personer, som udleverer prøver, skal der indføres et passende system for gennemførelse af kontrol og fastsættelse af ansvar
 - d) hver prøve skal være identisk med den mindste pakning, der findes i handelen
 - e) hver prøve skal bære påskriften »gratis medicinprøve — ikke til salg« eller enhver anden påskrift med tilsvarende betydning
 - f) hver prøve skal ledsages af en kopi af resuméet af produktets egenskaber
 - g) der må ikke udleveres prøver af lægemidler, som indeholder psykotrope eller narkotiske stoffer i henhold til internationale konventioner, såsom FN-konventionen af 1961 og 1971.
2. Medlemsstaterne kan yderligere begrænse uddelingen af prøver af visse lægemidler.

Artikel 97

1. Medlemsstaterne drager omsorg for, at der findes egnede og effektive midler til at føre kontrol med reklame for lægemidler. Sådanne midler, som kan være baseret på et system med forudgående kontrol, skal under alle omstændigheder omfatte retsfor skrifter, hvorefter personer eller organisationer, der i henhold til national lovgivning har en berettiget interesse i at få nedlagt forbud mod en reklame, som er uforenelig med nærværende afsnit, kan indbringe spørgsmålet for retten med krav om forbud mod den pågældende reklame eller indbringe sagen for et administrativt organ, som har kompetence til enten at træffe afgørelse om klager eller at indlede passende retsforfølgning.

2. Inden for rammerne af de i stk. 1 omhandlede retsfor skrifter skal medlemsstaterne tillægge domstolene eller de administrative organer beføjelse til, såfremt de finder, at sådanne foranstaltninger er nødvendige under hensyn til alle berørte interesser og navnlig samfundets interesse:

— at påbyde indstilling af vildledende reklame eller at indlede passende retsforfølgning for at få påbudt indstilling af sådan reklame

eller

— at forbyde en sådan reklame eller indlede passende retsforfølgning for at få den vildledende reklame forbudt, såfremt den endnu ikke er nået ud til offentligheden, men offentliggørelsen heraf er umiddelbart forestående også selv om der ikke er ført bevis for, at der faktisk er lidt tab eller skade, eller at der er tale om forsæt eller uagtsomhed fra annoncørens side.

3. Medlemsstaterne træffer bestemmelse om, at de i stk. 2 omhandlede foranstaltninger kan træffes som led i en fremskyndet procedure, enten med foreløbig virkning eller med endelig virkning.

Det tilkommer hver medlemsstat at afgøre, hvilken af de to muligheder, der er nævnt i første afsnit, den vil vælge.

4. Medlemsstaterne kan med henblik på at fjerne eftervirkningerne af en vildledende reklame, der er påbudt indstillet ved en endelig afgørelse, tillægge domstolene eller de administrative organer beføjelse til:

- at kræve denne afgørelse offentliggjort, enten i sin helhed eller i uddrag og i en form, som domstolen eller myndighederne finder passende
- at kræve, at der yderligere offentliggøres en berigtigelse.

5. Stk. 1-4 udelukker ikke, at frivillig kontrol med reklamer for lægemidler kan udøves af uafhængige organer, som også kan behandle klager, hvis der for sådanne organer er fastsat en procedure ud over de i stk. 1 omhandlede retslige og administrative procedurer.

Artikel 98

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen opretter inden for sin virksomhed en videnskabelig tjeneste, som har til opgave at informere om de lægemidler, som virksomheden markedsfører.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- påser, at et eksemplar af alle virksomhedens reklamer tillige med et oplysningsblad med angivelse af modtagerne, distributionsmåden og datoen for den første distribution, stilles til rådighed for de myndigheder eller organer, som har til opgave at føre kontrol med reklamer for lægemidler, eller fremsendes til disse
- sikrer sig, at virksomhedens reklamer for lægemidler er i overensstemmelse med forskrifterne i nærværende afsnit
- kontrollerer, at de af virksomheden ansatte lægemiddelkonsulenter har en passende uddannelse og overholder de forpligtelser, som påhviler dem i henhold til artikel 93, stk. 2 og 3
- giver de myndigheder eller organer, der har til opgave at føre kontrol med reklamer for lægemidler, de oplysninger og den bistand, de anmoder om med henblik på udøvelsen af deres beføjelser
- drager omsorg for, at afgørelser truffet af de myndigheder eller organer, der har til opgave at føre kontrol med reklamer for lægemidler, efterkommes omgående og fuldstændigt.

Artikel 99

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at sikre, at bestemmelserne i nærværende afsnit gennemføres, og

fastlægger navnlig de sanktioner, der skal iværksættes i tilfælde af overtrædelse af de bestemmelser, der vedtages til gennemførelsen af nærværende afsnit.

Artikel 100

Reklame for de i artikel 13, stk. 2, og artikel 14, stk. 1, omhandlede homøopatiske lægemidler falder ind under bestemmelserne i nærværende afsnit bortset fra artikel 87, stk. 1.

Dog kan kun de i artikel 69, stk. 1, omhandlede oplysninger anvendes i reklame for disse lægemidler.

Endvidere kan den enkelte medlemsstat forbyde enhver reklame for de i artikel 13, stk. 2, og artikel 14, stk. 1, omhandlede homøopatiske lægemidler på sit område.

AFSNIT IX

LÆGEMIDDELOVERVÅGNING

Artikel 101

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 læger og andet sundhedspersonale om indberetningen af formodede alvorlige eller uventede bivirkninger, navnlig hvis indberetning herom er en betingelse for markedsføringstilladelsen.

Artikel 102

For at sikre, at der vedtages passende afgørelser om lægemidler, der er tilladt i Fællesskabet, under hensyn til oplysninger om bivirkningerne ved lægemidlerne under normale anvendelsesvilkår, opretter medlemsstaterne et lægemiddelovervågnings-system. Under dette system skal der indsamles oplysninger, der er nyttige for lægemiddelovervågningen, navnlig om lægemidlers bivirkninger hos mennesker, og der skal foretages en videnskabelig evaluering af sådanne oplysninger.

Disse oplysninger skal sammenholdes med oplysningerne om lægemiddelforbruget.

I systemet tages der ligeledes hensyn til foreliggende oplysninger om forkert brug og misbrug af lægemidler, som kan have betydning for vurderingen af fordele og ulemper ved disse.

Artikel 103

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal til stadighed have en person, der er tilstrækkelig 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 og lægemiddelkonsulenterne, samles og behandles, så de er tilgængelige mindst ét sted i Fællesskabet
- b) udarbejdelse af de i artikel 104 omhandlede fortegnelser til de kompetente myndigheder i den form, som disse måtte fastsætte, i overensstemmelse med den i artikel 106, stk. 1, nævnte vejledning
- c) sikring af, at alle anmodninger fra de kompetente myndigheder om tilvejebringelse af yderligere nødvendige 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
- d) fremsendelse til de kompetente myndigheder af enhver oplysning, der er relevant for vurderingen af fordele og ulemper ved et lægemiddel, herunder relevante oplysninger om sikkerhedsundersøgelser, der er gennemført, efter at der er givet tilladelse til markedsføring.

Artikel 104

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal føre detaljerede fortegnelser over alle formodede bivirkninger, som indtræder enten i Fællesskabet eller i et tredjeland.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal registrere alle formodede alvorlige bivirkninger, som et medlem af sundhedsprofessionerne meddeler ham, og straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger indberette dem til den kompetente myndighed i den medlemsstat, på hvis område hændelsen indtraf.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal registrere alle andre formodede alvorlige bivirkninger, som opfylder indberetningskriterierne i henhold til den i artikel 106, stk. 1, nævnte vejledning, og som han med rimelighed må formodes at have kendskab til, og straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger indberette dem til den kompetente myndighed i den medlemsstat, på hvis område hændelsen indtraf.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle formodede alvorlige uventede bivirkninger, som indtræder på et tredjelands område, og som et medlem af sundhedsprofessionerne meddeler ham, straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af oplysningerne indberettes i overensstemmelse med den i artikel 106, stk. 1, nævnte vejledning til agenturet og de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor lægemidlet er tilladt.

5. I forbindelse med lægemidler, som falder under direktiv 87/22/EØF, og som har været omfattet af procedurerne for

gensidig anerkendelse i henhold til artikel 17 og 18, eller artikel 28, stk. 4, i nærværende direktiv, eller, som har været underkastet til procedurerne i artikel 32, 33 og 34 i nærværende direktiv, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen yderligere sikre, at alle formodede alvorlige bivirkninger, som indtræder i Fællesskabet, indberettes i den udformning og på de tidspunkter, der er aftalt med referencemedlemsstaten eller en kompetent myndighed, der handler som referencemedlemsstaten, således at disse oplysninger er til rådighed for referencemedlemsstaten.

6. Medmindre der er fastsat andre krav som betingelse for meddelelse af tilladelsen, eller efterfølgende som anført i den vejledning, der er nævnt i artikel 106, stk. 1, forelægges fortegnelserne over alle uønskede bivirkninger for de kompetente myndigheder i form af periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger, så snart der anmodes herom, eller hver sjette måned i de første to år efter tilladelsen, en gang om året i de følgende to år, og på tidspunktet for den første fornyelse. Derefter forelægges der periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger hvert femte år sammen med anmodning om fornyelse af tilladelsen. Den periodiske, opdaterede sikkerhedsberetning skal omfatte en videnskabelig vurdering af fordele og ulemper ved lægemidlet.

7. Efter tildeling af markedsføringstilladelsen kan indehaveren af markedsføringstilladelsen anmode om ændring af de perioder, der er nævnt i denne artikel, i henhold til den procedure, der er fastsat i Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 ⁽¹⁾.

Artikel 105

1. Agenturet opretter i samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen et edb-netværk for at lette udveksling af lægemiddelovervågningsoplysninger vedrørende lægemidler, der markedsføres i Fællesskabet, således at alle kompetente myndigheder kan få oplysningerne på samme tid.
2. Ved anvendelse af det i stk. 1 nævnte netværk sikrer medlemsstaterne, at indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger, som har fundet sted på deres område, straks og under alle omstændigheder senest 15 kalenderdage efter indberetningen stilles til rådighed for agenturet og de andre medlemsstater.
3. Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger, som har fundet sted på deres område, straks og under alle omstændigheder senest 15 kalenderdage efter indberetningen stilles til rådighed for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

⁽¹⁾ EFT L 55 af 11.3.1995, s. 7. Forordningen er ændret ved forordning (EF) nr. 1146/98 (EFT L 159 af 3.6.1998, s. 31).

Artikel 106

1. For at fremme udvekslingen af oplysninger om lægemiddelovervågning i Fællesskabet opstiller Kommissionen i samråd med agenturet og medlemsstaterne og de berørte parter en detaljeret vejledning i indsamling, kontrol og udformning af fortegnelser over bivirkninger, herunder tekniske krav til elektronisk udveksling af oplysninger om lægemiddelovervågning i overensstemmelse med internationalt anerkendt terminologi.

Denne vejledning offentliggøres i bind 9 i Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab, og der tages hensyn til det internationale harmoniseringsarbejde inden for lægemiddelovervågning.

2. Ved fortolkning af definitionerne i artikel 1, nr. 11 til 16, og principperne i dette afsnit henholder indehaveren af markedsføringstilladelsen og de kompetente myndigheder sig til den vejledning, der er nævnt i stk. 1.

Artikel 107

1. Hvis en medlemsstat som følge af en evaluering af lægemiddelovervågningsdata finder, at en markedsføringstilladelse bør suspenderes, tilbagekaldes eller ændres i overensstemmelse med den i artikel 106, stk. 1, nævnte vejledning, underretter den straks agenturet, de andre medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

2. I hastetilfælde kan den pågældende medlemsstat suspendere markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, forudsat at agenturet, Kommissionen og de andre medlemsstater underrettes derom senest den følgende hverdag.

Artikel 108

Ændringer, som måtte være nødvendige for at ajourføre artikel 101-107 for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling, skal vedtages efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

AFSNIT X

**SÆRLIGE BESTEMMELSER VEDRØRENDE LÆGEMIDLER
FREMSTILLET AF BLOD ELLER PLASMA FRA MENSKER***Artikel 109*

1. For så vidt angår anvendelsen af blod eller plasma fra mennesker som råvare for fremstillingen af lægemidler skal medlemsstaterne træffe de nødvendige forholdsregler for at hindre overførelse af infektionssygdomme. For så vidt dette er omfattet af de i artikel 121, stk. 1, omhandlede ændringer skal disse forholdsregler ud over anvendelsen af Den Europæiske Farmakopés monografier om blod og plasma omfatte de for-

holdsregler, som anbefales af Europarådet og Verdenssundhedsorganisationen, især for så vidt angår udvælgelse af og kontrol med bloddonorer og plasmadonorer.

2. Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at donorer og centrene for indsamling af blod og plasma fra mennesker til enhver tid kan identificeres entydigt.

3. Kravet om den i stk. 1 og 2 omhandlede sikkerhed gælder også for importører af menneskeblod og plasma fra tredjelande.

Artikel 110

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at nå frem til selvforsyning i Fællesskabet med blod og plasma fra mennesker. Med henblik herpå fremmer de frivillig og vederlagsfri afgivelse af blod og plasma og træffer de nødvendige foranstaltninger for at fremme produktionen og anvendelsen af produkter, som er fremstillet på basis af sådant blod eller plasma fra mennesker, der hidrører fra frivillig og vederlagsfri afgivelse af blod eller plasma. De underretter Kommissionen om de truffne foranstaltninger.

AFSNIT XI

TILSYN OG SANKTIONER*Artikel 111*

1. Den kompetente myndighed i den pågældende stat sikrer sig gennem gentagne inspektionsbesøg, at lovgivningens forskrifter vedrørende lægemidler overholdes.

Disse inspektionsbesøg foretages af repræsentanter for de kompetente myndigheder, som skal have bemyndigelse til at:

- a) foretage inspektionsbesøg på fremstillings- og handelsvirksomheder samt på de laboratorier, der af indehaverne af fremstillingstilladelsen har fået overdraget kontrolopgaver i medfør af artikel 20
- b) udtage stikprøver
- c) gøre sig bekendt med samtlige dokumenter vedrørende inspektionsbesøgenes genstand med forbehold af de bestemmelser, som begrænser adgangen hertil for så vidt angår beskrivelse af fremstillingsmåden, og som var gældende i medlemsstaterne den 21. maj 1975.

2. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige bestemmelser for at sikre, at de fremstillingsprocesser, der anvendes ved fremstillingen af immunologiske lægemidler, kontrolleres behørigt, samt at der til stadighed sikres ensartethed mellem partierne.

3. Repræsentanterne for de kompetente myndigheder udarbejder efter hvert af de i stk. 1 nævnte inspektionsbesøg rapporter om, hvorvidt fremstillingsvirksomheden overholder de i

artikel 47 fastlagte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis. Indholdet af disse rapporter meddeles den fremstillingsvirksomhed, der er undergivet inspektionsbesøg.

Artikel 112

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige bestemmelser for at sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald indehaveren af fremstillingstilladelsen godtgør, at der føres kontrol med lægemidlet og/eller med bestanddelene og mellemprodukterne ved fremstillingen efter de i artikel 8, stk. 3, litra h), omhandlede metoder, der lægges til grund for markedsføringstilladelsen.

Artikel 113

Med henblik på gennemførelsen af artikel 112 kan medlemsstaterne kræve, at fremstillerne af de immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, skal forelægge en kompetent myndighed kopier af alle de kontrolbeviser, der er underskrevet af den sagkyndige person i overensstemmelse med artikel 51.

Artikel 114

1. En medlemsstat kan, såfremt den finder det nødvendigt af hensyn til folkesundheden, kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen for:

- levende vacciner
- immunologiske lægemidler, der anvendes ved den primære immunisering af børn eller andre grupper, der er udsat for risici
- immunologiske lægemidler, der anvendes i forbindelse med offentlige immuniseringsprogrammer
- eller immunologiske lægemidler, der er nye, eller som er fremstillet ved hjælp af ny eller ændret teknik eller som har karakter af en nyhed for en given fabrikant, i en overgangsperiode, der normalt vil være fastsat i markedsføringstilladelsen

inden markedsføringen skal forelægge prøver fra hvert parti af bulkvaren og/eller lægemidlet til afprøvning i et statslaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget til dette formål, medmindre den kompetente myndighed i en anden medlemsstat i forbindelse med et parti, der er fremstillet i denne medlemsstat, tidligere har undersøgt det pågældende parti og erklæret, at den er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Medlemsstaterne skal sikre, at sådanne afprøvninger er afsluttet senest 60 dage efter modtagelsen af prøverne.

2. De kompetente myndigheder kan, såfremt en medlemsstats lovgivning indeholder bestemmelser herom af hensyn til folkesundheden, kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen for lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, inden markedsføringen skal forelægge prøver fra hvert parti af bulkvaren og/eller færdigproduktet til afprøvning i et statsligt laboratorium eller et laboratorium, der er

udpeget til dette formål, medmindre de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat allerede har undersøgt det pågældende parti og erklæret, at det er i overensstemmelse med de godkendte specifikationer. Medlemsstaterne skal sikre, at sådanne afprøvninger er afsluttet senest 60 dage fra prøvernes modtagelse.

Artikel 115

Medlemsstaterne træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at de fremstillings- og rensningsprocesser, der anvendes ved fremstilling af lægemidler på basis af blod eller plasma fra mennesker, kontrolleres behørigt, samt at de til stadighed sikrer ensartethed mellem partierne og, i den udstrækning det teknologiske stade tillader det, fravær af specifik viral kontamination. Fremstilleren skal derfor meddele de kompetente myndigheder, hvilken metode der anvendes for at begrænse eller fjerne de sygdomsfremkaldende vira, der kan overføres gennem lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker. Med henblik herpå kan de kompetente myndigheder indgive prøver af bulkvarer og/eller lægemidler til afprøvning i et statsligt laboratorium eller et laboratorium, der er udpeget til dette formål, enten under behandlingen af ansøgningen i henhold til artikel 19 eller efter udstedelse af markedsføringstilladelse.

Artikel 116

Medlemsstaternes kompetente myndigheder suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelse for et lægemiddel, hvis det viser sig, enten at lægemidlet er skadeligt ved normal forskriftsmæssig brug, eller at det er uden terapeutisk virkning, eller endelig at det ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning. Den terapeutiske virkning mangler, når det fastslås, at der ikke kan opnås terapeutiske resultater med lægemidlet.

Markedsføringstilladelsen suspenderes eller tilbagekaldes ligeledes, hvis det findes, at de oplysninger, der i henhold til artikel 8, artikel 10, stk. 1, og artikel 11 er anført i sagens akter, er urigtige eller ikke er blevet ændret i henhold til artikel 23, eller når kontrollen i henhold til artikel 112 ikke er blevet gennemført.

Artikel 117

1. Med forbehold af de i artikel 116 fastsatte foranstaltninger træffer medlemsstaterne alle hensigtsmæssige bestemmelser for at sikre, at udlevering af lægemidlet forbydes, og at dette trækkes tilbage fra markedet, når:

- a) det viser sig, at lægemidlet er skadeligt ved normal forskriftsmæssig brug, eller
- b) lægemidlets terapeutiske virkning mangler, eller
- c) lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning, eller

d) kontrollen med lægemidlet og/eller med bestanddelene og mellemprodukterne ved fremstillingen ikke har fundet sted, eller når et andet krav eller en anden forpligtelse i forbindelse med udstedelse af fremstillingstilladelsen ikke er blevet overholdt.

2. Den kompetente myndighed kan begrænse forbuddet mod udlevering og tilbagekaldelse fra markedet til kun at gælde for hvert særskilt fremstillet parti, mod hvilket der er rejst indsigelse.

Artikel 118

1. Den kompetente myndighed suspenderer eller tilbagekalder fremstillingstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, når et af de i artikel 41 fastsatte vilkår ikke længere er overholdt.

2. Den kompetente myndighed kan foruden at træffe de i artikel 117 fastsatte foranstaltninger enten suspendere fremstillingen eller indførslen af lægemidler fra tredjelande eller suspendere eller tilbagekalde fremstillingstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, dersom de i artikel 42, 46, 51 og 112 fastsatte bestemmelser ikke overholdes.

Artikel 119

Bestemmelserne i nærværende afsnit gælder for homøopatiske lægemidler, med forbehold for bestemmelserne i artikel 14, stk. 3.

AFSNIT XII

STÅENDE UDVALG

Artikel 120

De ændringer, der er nødvendige for tilpasningen af bilag I til den videnskabelige og tekniske udvikling, vedtages efter proceduren i artikel 121, stk. 2.

Artikel 121

1. Kommissionen bistås af et stående udvalg for humanmedicinske lægemidler for tilpasning til den tekniske udvikling af direktiverne om fjernelse af tekniske hindringer for handelen med lægemidler, i det følgende benævnt »det stående udvalg«.

2. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5 og 7 i afgørelse 1999/468/EF jf. dens artikel 8.

Fristen i artikel 5, stk. 6, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til tre måneder.

3. Det stående udvalg vedtager selv sin forretningsorden.

AFSNIT XIII

GENERELLE BESTEMMELSER

Artikel 122

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at de pågældende kompetente myndigheder udveksler passende oplysninger med henblik på at sikre, at betingelserne for udstedelse af fremstillingstilladelsen eller markedsføringstilladelse overholdes.

På begrundet anmodning skal medlemsstaterne straks sende de i artikel 111, stk. 3, nævnte rapporter til de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat. Såfremt den medlemsstat, der modtager rapporterne, ikke mener at kunne acceptere konklusionerne fra de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor rapporten er udarbejdet, skal den oplyse de pågældende kompetente myndigheder om grunden hertil og kan anmode om yderligere oplysninger. De pågældende medlemsstater bestræber sig på at nå til enighed. I tilfælde af alvorlige meningsforskelle underrettes Kommissionen om nødvendigt af en af de pågældende medlemsstater.

Artikel 123

1. Hver medlemsstat træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at afgørelser om markedsføringstilladelse, om nægtelse eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse, om annullering af afgørelse om at nægte eller tilbagekalde markedsføringstilladelse, om udleveringsforbud og tilbagetrækning fra markedet samt begrundelserne herfor omgående bringes til agenturets kundskab.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til straks at underrette de berørte medlemsstater om alle foranstaltninger, han har truffet til at suspendere salget af eller til at trække lægemidlet tilbage fra markedet, samt angive grunden hertil, hvis denne vedrører lægemidlets effektivitet eller beskyttelse af folkesundheden. Medlemsstaterne sørger for, at disse oplysninger straks bringes til agenturets kendskab.

3. Medlemsstaterne påser, at fyldestgørende oplysninger om foranstaltninger som omhandlet i stk. 1 og 2, og som kan påvirke folkesundheden i tredjelande, straks meddeles Verdenssundhedsorganisationen, med en kopi til agenturet.

4. Kommissionen offentliggør hvert år en fortegnelse over de lægemidler, hvis anvendelse er forbudt i Fællesskabet.

Artikel 124

Medlemsstaterne giver gensidigt hinanden de nødvendige oplysninger, især de oplysninger, der omhandles i artikel 122 og 123, for at sikre kvaliteten og uskadeligheden af de homøopatiske lægemidler, der fremstilles og markedsføres i Fællesskabet.

Artikel 125

Enhver af de i dette direktiv omhandlede afgørelser, der træffes af medlemsstaternes kompetente myndigheder, skal nøje begrundes.

Afgørelsen skal meddeles ansøgeren med angivelse af klagemuligheder i henhold til gældende ret og klagefrister i forbindelse hermed.

Enhver medlemsstat offentliggør markedsføringstilladelse og afgørelserne angående deres tilbagekaldelse i sin officielle tidende.

Artikel 126

Markedsføringstilladelse kan kun nægtes, suspenderes eller tilbagekaldes af de grunde, som er nævnt i dette direktiv.

Enhver afgørelse om suspension af fremstilling eller indførsel af lægemidler fra tredjelande, udleveringsforbud for og tilbagekaldelse af et lægemiddel fra markedet kan kun træffes med de i artikel 117 og 118 nævnte begrundelser.

Artikel 127

1. Efter anmodning fra fremstilleren, eksportøren eller et importerende tredjelands myndigheder attesterer medlemsstaterne, at en fremstiller af lægemidler er i besiddelse af fremstillingstilladelsen. Ved udstedelsen af sådanne attester skal følgende betingelser overholdes:

- a) medlemsstaterne skal tage hensyn til de gældende administrative bestemmelser inden for Verdenssundhedsorganisationen

- b) for lægemidler, som er bestemt til eksport og allerede til ladet på deres område, skal de fremlægge et resumé af produktets egenskaber som godkendt i overensstemmelse med artikel 21.

2. Hvis fremstilleren ikke er i besiddelse af en markedsføringstilladelse, skal han over for de myndigheder, som skal udstede den i stk. 1 omhandlede attest, afgive en erklæring med forklaring på, hvorfor denne tilladelse ikke foreligger.

AFSNIT XIV

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER*Artikel 128*

Direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF, 75/319/EØF, 89/342/EØF, 89/343/EØF, 89/381/EØF, 92/25/EØF, 92/26/EØF, 92/27/EØF, 92/28/EØF og 92/73/EØF, som ændret ved de i bilag II, del A, anførte direktiver, ophæves, dog uden at medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til de gennemførelsesfrister, der er anført i bilag II, del B, berøres heraf.

Henvisninger til de ophævede direktiver gælder som henvisninger til nærværende direktiv og læses i henhold til den i bilag III anførte sammenligningstabel.

Artikel 129

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende*.

Artikel 130

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 6. november 2001.

På Europa-Parlamentets vegne

N. FONTAINE

Formand

På Rådets vegne

D. REYNERS

Formand

BILAG I

NORMER OG FORSKRIFTER VEDRØRENDE ANALYTISKE, TOKSIKOLOGISK-FARMAKOLOGISKE OG KLINISKE UNDERSØGELSER AF LÆGEMIDLER

INDLEDNING

De oplysninger og den dokumentation, som skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, forelægges i fire eksemplarer, i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og under hensyntagen til den vejledning, som Kommissionen har offentliggjort i Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab, bind 2: Vejledning for ansøgere om markedsføringstilladelse for lægemidler til human brug i Det Europæiske Fællesskabs medlemsstater.

Ved indsamling af dokumentation til en ansøgning om markedsføringstilladelse skal ansøgeren følge Fællesskabets retningslinjer for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet, som Kommissionen har offentliggjort i Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab, bind 3 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 fortsat kontrol med vurderingen af fordele/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 afdelinger i dette bilag indeholder bestemmelser for alle kategorier af lægemidler; derudover er der afdelinger, som fastlægger yderligere særbestemmelser for radioaktive lægemidler og biologiske lægemidler, såsom immunologiske lægemidler 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 del A og i første led i del B i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93.

Medlemsstaterne skal sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål ⁽¹⁾.

1. DEL

DOKUMENTATION**A. Administrative data**

Det lægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og navn på de(t) virksomme stof(fer) samt dispenseringsform, anvendelsesmåde, 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 fremstillere af færdigproduktet og fremstillere af de(t) virksomme stof(fer)), 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 40 og en liste over lande, hvor der er givet tilladelse, kopier af alle resuméer af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 11 som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over lande, hvor der er indgivet ansøgning.

B. Resumé af produktets egenskaber

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til et resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 11.

⁽¹⁾ EFT L 358 af 18.12.1986, s. 1.

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

C. Ekspertrapper

I overensstemmelse med artikel 12, stk. 2, skal der forelægges ekspertrapper om den kemiske, farmaceutiske og biologiske dokumentation, den toksikologisk-farmakologiske dokumentation og den kliniske dokumentation.

Ekspertrappen består af en kritisk evaluering af lægemidlets 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 lægemidlets egenskaber, kvalitet, de foreslåede specifikationer og kontrolmetoder, sikkerhed, effektivitet, fordele og ulemper.

Alle væsentlige oplysninger skal resumeres i et tillæg til ekspertrappen, om muligt i tabelform eller grafisk form. Ekspertrappen og resuméet 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 erhvervs erfaring. Ekspertens professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

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 af 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 fremstillingsmetoden. Hvad angår prøvningsprocedurer, som er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.

A. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning af indholdsstofferne

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra c), skal ledsage ansøgningen om tilladelse, forelægges i overensstemmelse med følgende regler:

1. Kvalitativ sammensætning

1.1. Ved »kvalitativ sammensætning« af alle lægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

- de(t) virksomme stof(fer)
- hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, til sætningsstoffer, 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 lægemidlet.

1.2. I forbindelse med et radioaktivt kit, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses det virksomme stof for at være den del af formuleringen, som er beregnet til at bære eller binde 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 de virksomme stoffer.

2. Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 8, stk. 3, litra c):
- for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
 - for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen 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 nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
 - 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⁾.
3. *Kvantitativ sammensætning*
- 3.1. For den kvantitative sammensætning af alle virksomme stoffer i lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af dispenseringsformen, at angive masse eller biologiske enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af de virksomme stoffer.
- Biologiske enheder anvendes for stoffer, som ikke kan defineres kemisk. Hvis Verdenssundhedsorganisationen har fastsat en international biologisk enhed, skal denne anvendes. Når der ikke er fastsat nogen international enhed, udtrykkes 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 virksomt stof pr. enkelt dosisbeholder under hensyntagen til det kvantum, der kan udnyttes, eventuelt efter rekonstitution
 - for lægemidler, der skal indgives dråbevis, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof indeholdt i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af præparatet
 - for miksturer, emulsioner, granulater og andre dispenseringsformer, der skal indgives i bestemte mængder, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. volumenenhed.
- 3.2. Virksomme stoffer, 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 virksomt stof, for hvilket der indgives ansøgning om markedsføringsstilladelse i en af Fællesskabets medlemsstater for første gang, skal den kvantitative sammensætning af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, systematisk udtrykkes i masse af den eller de virksomme dele i molekylet. Alle efterfølgende godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal have deres kvantitative sammensætning udtrykt på samme måde for samme virksomme stof.
- 3.4. For allergener skal den kvantitative sammensætning angives i biologiske enheder, undtagen for veldefinerede allergener, hvor koncentrationen kan udtrykkes i masse/volumenenhed.
- 3.5. Kravet om at angive indholdet af virksomme stoffer i masse af virksomme dele, som i punkt 3.3, 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 ved fremstilling skal angives og begrundes.

⁽¹⁾ EFT L 11 af 14.1.1978, s. 18. Direktivet er senest ændret ved tiltrædelsesakten af 1985.

- 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 8, stk. 3, litra d), 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 dispenseringsformen ikke har kunnet fremkalde 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 dispenseringsformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis; produkter, 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 lægemidler detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.
2. For kit til radioaktiv mærkning skal beskrivelsen af fremstillingsmetoden også omfatte oplysninger om fremstillingen af kit 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 denne afdeling forstås ved »råvarer« alle lægemidlets og eventuelt beholderens indholdsstoffer, således som disse er opregnet i afdeling A, punkt 1, ovenfor.

Såfremt:

- et virksomt stof, der ikke er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé eller
- et virksomt stof, der er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, og som er fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i farmakopémonografien, og for hvilken monografien er uegnet til at foretage en passende kontrol af dets kvalitet,

fremstilles af en anden person end ansøgeren, kan denne sørge for, at fremstilleren af det virksomme stof 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 ensartethed mellem fabrikationspartierne, 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 8, stk. 3, litra h) og i), og artikel 10, stk. 1, skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter resultaterne af de forsøg, herunder analyser af partiet især af virksomme stoffer, som vedrører kvalitetskontrollen af alle indholdsstoffer. Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser:

1.1. Råvarer, der er opført i farmakopéer

Monografiene i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle de stoffer, der er opført deri.

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

Med hensyn til anvendelse af artikel 8, stk. 3, litra h), er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde kan beskrivelse 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 fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er kontrolleret i farmakopémonografien, 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 hvert råvareparti, skal angives i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre undersøgelser end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at råvarerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

Dersom en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere produktets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige angivelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for lægemidlet, skal give de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, detaljer med hensyn til den påståede utilstrækkelige sikkerhed og de derefter anvendte tillægsspecifikationer.

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

1.2. Råvarer, der ikke er opført i en farmakopé

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

- a) stoffets betegnelse svarende til kravene i afdeling 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 Farmakopé, 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) metoden 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 sammensætning 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, animalsk eller 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 virksomme bestanddele, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet doseringsmetode 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 de virksomme stoffer skal, uanset om disse stoffer er opført i farmakopéerne, medtages som et led i den generelle beskrivelse af de virksomme stoffer, 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 første tre led gælder ikke for stoffer, der udelukkende anvendes i opløsning.

2. Bestemmelserne i dette nr. gælder for biologiske lægemidler som immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker.

I dette nr. forstås ved råvare ethvert stof, som anvendes ved fremstillingen af lægemidlet; dette omfatter indholdsstoffer i lægemidlet og, om fornødent, beholderens indholdsstoffer, som anført i afdeling A, punkt 1, ovenfor, samt udgangsmaterialer som mikroorganismer, væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller biologiske 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/inaktiverings-procedure med deres validering og alle kontrolprocedurer under fremstillingen beregnet til at sikre kvalitet, sikkerhed og ensartethed mellem fabriktionspartierne for 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 fremmede 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 på 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 allergener skal specifikationer og kontrolmetoder for udgangsmaterialerne beskrives så udførligt som muligt. 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. Specifikke foranstaltninger til forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati hos dyr

Ansøgeren skal bevise, at lægemidlet er fremstillet i overensstemmelse med den opdaterede vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopatiagenser fra dyr via lægemidler, som Europa-Kommissionen har offentliggjort i bind 3 i publikationen Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab.

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

E. Kontrol med mellemprodukterne ved fremstillingen

1. De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra h) og i), samt artikel 10, stk. 1, 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 de virksomme stoffer (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

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

2. For biologiske lægemidler som immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker skal de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger fra Verdenssundhedsorganisationen (krav til biologiske produkter), tjene som retningslinjer for alle kontroller af produktionstrin, som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats nationale farmakopé.

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. Ændrede eller adsorbere allergener skal beskrives kvalitativt og kvantitativt på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

F. Kontrol af færdigproduktet

1. I forbindelse med kontrol af det færdige produkt forstås ved et parti af lægemidlet alle enheder af en dispenseringsform, 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.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fortegnelse over de prøver, som gennemføres rutinemæssigt for hvert parti 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 8, stk. 3, litra h) og i), samt artikel 10, stk. 1, 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 dispenseringsformer, immunsæra, vacciner og radioaktive præparationer i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald en medlemsstats farmakopé gælder for alle produkter, der er defineret deri. For alle kontroller af biologiske lægemidler som immunologiske lægemidler og lægemidler, der er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats farmakopé, tjener de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger i Verdenssundhedsorganisationens krav til biologiske produkter som retningslinjer.

Såfremt der anvendes andre prøveprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i monografier i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at færdigproduktet, såfremt det er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform.

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 og 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 materiale samt standarderne beskrives nøjagtigt, såfremt de ikke er anført i Den Europæiske Farmakopé eller i medlemsstaternes nationale farmakopéer; det samme gælder, når de metoder, der er fastsat i disse farmakopéer, ikke finder anvendelse.

Endvidere underkastes faste dispenseringsformer, som skal indgives oralt, undersøgelser in vitro af de virksomme stoffers 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 de(t) virksomme stof(fer)

Identifikation og kvantitativ bestemmelse af de(t) virksomme stof(fer) skal enten gennemføres på en repræsentativ gennemsnitlig prøve af produktionspartiet eller på en række doseringsenheder, der analyseres hver for sig.

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige produkt ikke overstige $\pm 5\%$ på fremstillingstidspunktet.

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

I visse undtagelsestilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor analyse af de virksomme stoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hvert produktionsparti, tillades det, at et eller flere virksomme stoffer i det færdige produkt ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadiet 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 afdeling B viser en betydelig overdosering af virksomme stoffer 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 organiske funktioner; en øvre og nedre grænseværdi er obligatorisk for hjælpestoffer, som kan antages at have indvirkning på et virksomt stofs biotilgængelighed, medmindre biotilgængeligheden sikres på anden passende måde.

1.4. Sikkerhedsforsøg

1. Uafhængigt af de toksikologiske-farmakologiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse 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 immunologiske lægemidler og lægemidler, som er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, og som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats nationale farmakopé, tjener de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger i Verdenssundhedsorganisationens krav til biologiske stoffer, som retningslinjer.

3. For radioaktive lægemidler skal den radionukleidske renhed, den radiokemiske renhed og specifikke aktivitet angives. Radioaktivitetsmængden må ikke afvige mere end $\pm 10\%$ 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 generator-systemet.

For kit skal specifikationerne for det færdige produkt omfatte prøvning af produkternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radio-kemiske renhed og radionukleidske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres og analyseres.

G. Holdbarhedsforsøg

1. De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra g) og h), 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.

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

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes 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 immunologiske lægemidler og lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma, ikke kan gennemføres på færdigproduktet, kan det accepteres, at der udføres vejledende holdbarhedsforsøg på et mellemstadium i produktionen så sent som muligt i fremstillingsprocessen. Desuden bør der foreligge en evaluering af færdigproduktets holdbarhed ved hjælp af andre forsøg.
3. For radioaktive lægemidler skal der gives passende oplysninger om holdbarhed for radionukleid-generatorer, radionukleid-kit og radioaktive produkter. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal holdbarheden under brug dokumenteres.

3. DEL

TOKSIKOLOGISKE OG FARMAKOLOGISKE FORSØG

I. Indledning

1. De oplysninger og den dokumentation, som i henhold artikel 8, stk. 3, litra i), samt artikel 10, stk. 1, 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 utilsigtede giftige virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de foreliggende patologiske forhold

⁽¹⁾ EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ EFT L 145 af 11.6.1988, s. 35. Direktivet er ændret ved Kommissionens direktiv 90/18/EØF (EFT L 11 af 13.1.1990, s. 37).

- b) produktets farmakologiske egenskaber, både dosering og farmaceutisk aktivitet i forhold til den foreslåede anvendelse til mennesker. Alle resultater skal være pålidelige og almenlydige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.

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

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

Hvis der imidlertid ved kliniske forsøg påvises resorption, 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 kapitel II, afdeling E, i denne del.

3. For biologiske lægemidler såsom immunologiske lægemidler 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 indgift af produktet, skal udarbejdes, så der tages hensyn til eventuel induktion eller interferens af antistoffer

— undersøgelse af forplantningsfunktionen, af den toksiske påvirkning af embryo/føtus og ved fødslen, af de mutagene egenskaber og carcinogene egenskaber bør overvejes. Når mistanken er rettet mod andre indholdsstoffer end de(t) virksomme stof(fer), 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 strålingsdosimetri. Organers/vævs udsættelse for stråling skal dokumenteres. Skøn over den absorberede strålingsdosis skal beregnes efter et nærmere angivet, internationalt anerkendt system ved hjælp af en særlig indgiftsmåde.
5. Et hjælpestof, som anvendes for første gang på lægemiddeldområdet, 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.

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 de(t) virksomme stof(fer), der er indholdt 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 virksomme stoffer foretages undersøgelsen på en sådan måde, at det efterprøves, om der optræder øget toksicitet.

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

Prøverne for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske 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 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 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 mulighederne for resorption. Indgiftsmåde 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 kroniske 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 én 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 indgift.

Tilrettelæggelse 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. Mutagene egenskaber

Formålet med undersøgelser vedrørende mutagene egenskaber er at afsløre de ændringer, som et stof forårsager i individers eller 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 stoffer, der indgår i lægemidlets sammensætning, og 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 lægemidlet 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 bivirkninger. Generelt bør de vigtigste funktioner i de fysiologiske systemer undersøges; denne undersøgelse bør være endnu mere tilbunds gående, når de doseringer, der kan fremkalde bivirkninger, 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. Undlæse heraf skal behørigt begrundes.

Afprøvning af de virksomme stoffers kombinationer 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 stoffkombinationen anbefalelsesværdig til klinisk brug.

I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for stoffkombinationen søges gennem kliniske forsøg, skal det undersøges, om stoffkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og investigator 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 tilbunds-gående undersøgelse.

G. **Farmakokinetik**

Ved farmakokinetik forstås produktets 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, biotransformation og udskillelse 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 virksomme stoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i legemet, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgift 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.

I. **Almindelig anerkendt anvendelse**

Med henblik på i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), at påvise, at et lægemiddels bestanddele finder almindelig anerkendt anvendelse med et acceptabelt sikkerhedsniveau, gælder følgende særbestemmelser:

- a) De faktorer, der skal tages hensyn til i forbindelse med at fastslå en »almindelig anerkendt anvendelse« for et lægemiddels bestanddele, er den periode, hvor et stof er blevet anvendt, kvantitative aspekter ved brugen af stoffet, graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og kohærens mellem de videnskabelige vurderinger. Det kan derfor være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers »almindelig anerkendte anvendelse«. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå »en almindelig anerkendt anvendelse« af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som lægemiddel i Det Europæiske Fællesskab.

- b) Den dokumentation, som ansøgeren fremlægger, skal dække alle aspekter af sikkerhedsvurderingen og skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både positiv og negativ, skal fremsendes.
- c) Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om der mangler nogle undersøgelser.
- d) Ekspertrapporten skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til et produkt, der vil blive givet markedsføringstilladelse til, på trods af de eksisterende forskelle.
- e) Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

4. DEL

KLINISK DOKUMENTATION

De oplysninger og den dokumentation, der ledsager ansøgninger om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8, stk. 3, litra i), og artikel 10, stk. 1, 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 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 8, stk. 3, litra i), og artikel 10, stk. 1, 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 på mennesker 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 lægemiddelafrøvninger)

- 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 (herunder statistisk planlægning) procedurer og dokumentation for den relevante etiske komité til udtalelse. Undersøgelserne kan ikke iværksættes, før komitéens 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 har ret til at anvende radionukleider til lægelige formål.

2. Arkivering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for 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 lægemidlet 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 undersøgte lægemiddel, referencelægemiddel og 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 lægemidlet ikke længere er tilladt.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de kompetente 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 investigatorene. 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 investigatorene 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 og de komparative tests
 - 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 personer 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 forsøgs materialet udtale sig om produktets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerance, 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 det undersøgte lægemiddel på alle centres 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 virksomme stoffer 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 og farmakologiske undersøgelser udføres og gennemgås som følge heraf.

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
- 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 lægemidlet 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 og/eller 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 resuméet af produktets egenskaber, som forelægges i overensstemmelse med artikel 11, nr. 5.6.

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 farmakodynamiske egenskaber, som f.eks. variabel absorption.

Derudover skal der om fornødent foretages en biotilgængelighedsvurdering for at fastslå bioækvivalensen for lægemidler, der er nævnt i artikel 10, stk. 1, litra a).

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. Behandlingen af kontrolgruppen 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 evalueringsgrundlaget er baseret på et subjektivt skøn, bør det søges at undgå forudindtagethed, 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 statistiske værdi), 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 klinisk 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 immunologiske lægemidler skal follow up-studier 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 værdier for klinisk biologi, skal fremlægges individuelt og diskuteres, især:
 - i en samlet sammenhæng
 - og som en funktion af disse virkningers art, alvor og årsagssammenhæng.
8. En kritisk vurdering af den 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 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/riskforholdet
- 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

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 virksomme stof(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 allergener bør reaktionen i perioder med stort allergenindhold identificeres.

I. Almindelig anerkendt anvendelse

Med henblik på i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), at påvise, at et lægemiddels bestanddele finder almindelig anerkendt anvendelse med en anerkendt effektivitet, gælder følgende særbestemmelser:

- a) De faktorer, der skal tages hensyn til i forbindelse med at fastslå en »almindelig anerkendt anvendelse« for et lægemiddels bestanddele, er den periode, hvor et stof er blevet anvendt, kvantitative aspekter ved brugen af stoffet, graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og kohærens mellem de videnskabelige vurderinger. Det kan derfor være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers »almindelig anerkendte anvendelse«. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en »almindelig anerkendt anvendelse« af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som lægemiddel i Det Europæiske Fællesskab.
- b) Den dokumentation, som ansøgeren fremlægger, skal dække alle aspekter af vurderingen af effektiviteten og skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både positiv og negativ, skal fremsendes.
- c) Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et anerkendt effektivitetsniveau, skønt der mangler nogle undersøgelser.
- d) Ekspertrapporten skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det produkt, der er undersøgt kan anses for at svare til det produkt, som der vil blive givet markedsføringstilladelse til, på trods af de eksisterende forskelle.
- e) Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

BILAG II

DEL A

**Ophævede direktiver med deres successive ændringer
(jf. artikel 128)**

Rådets direktiv 65/65/EØF (EFT 22 af 9.2.1965, s. 369/65)

Rådets direktiv 66/454/EØF (EFT 144 af 5.8.1966, s. 2658/66)

Rådets direktiv 75/319/EØF (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13)

Rådets direktiv 83/570/EØF (EFT L 332 af 28.11.1983, s. 1)

Rådets direktiv 87/21/EØF (EFT L 15 af 17.1.1987, s. 36)

Rådets direktiv 89/341/EØF (EFT L 142 af 25.5.1989, s. 11)

Rådets direktiv 92/27/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 8)

Rådets direktiv 93/39/EØF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 22)

Rådets direktiv 75/318/EØF (EFT L 147 af 9.6.1975, s. 1)

Rådets direktiv 83/570/EØF

Rådets direktiv 87/19/EØF (EFT L 15 af 17.1.1987, s. 31)

Rådets direktiv 89/341/EØF

Kommissionens direktiv 91/507/EØF (EFT L 270 af 26.9.1991, s. 32)

Rådets direktiv 93/39/EØF

Kommissionens direktiv 1999/82/EF (EFT L 243 af 15.9.1999, s. 7)

Kommissionens direktiv 1999/83/EF (EFT L 243 af 15.9.1999, s. 9)

Rådets direktiv 75/319/EØF

Rådets direktiv 78/420/EØF (EFT L 123 af 11.5.1978, s. 26)

Rådets direktiv 83/570/EØF

Rådets direktiv 89/341/EØF

Rådets direktiv 92/27/EØF

Rådets direktiv 93/39/EØF

Kommissionens direktiv 2000/38/EF (EFT L 139 af 10.6.2000, s. 28)

Rådets direktiv 89/342/EØF (EFT L 142 af 25.5.1989, s. 14)

Rådets direktiv 89/343/EØF (EFT L 142 af 25.5.1989, s. 16)

Rådets direktiv 89/381/EØF (EFT L 181 af 28.6.1989, s. 44)

Rådets direktiv 92/25/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 1)

Rådets direktiv 92/26/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 5)

Rådets direktiv 92/27/EØF

Rådets direktiv 92/28/EØF (EFT L 113 af 30.4.1992, s. 13)

Rådets direktiv 92/73/EØF (EFT L 297 af 13.10.1992, s. 8)

DEL B

Liste over gennemførelsesfrister til national lovgivning

(jf. artikel 128)

Direktiv	Gennemførelsesfrist
Direktiv 65/65/EØF	31. december 1966
Direktiv 66/454/EØF	—
Direktiv 75/318/EØF	21. november 1976
Direktiv 75/319/EØF	21. november 1976
Direktiv 78/420/EØF	—
Direktiv 83/570/EØF	31. oktober 1985
Direktiv 87/19/EØF	1. juli 1987
Direktiv 87/21/EØF	1. juli 1987
	1. januar 1992 ⁽¹⁾
Direktiv 89/341/EØF	1. januar 1992
Direktiv 89/342/EØF	1. januar 1992
Direktiv 89/343/EØF	1. januar 1992
Direktiv 89/381/EØF	1. januar 1992
Direktiv 91/507/EØF	1. januar 1992 ⁽²⁾
	1. januar 1995 ⁽³⁾
Direktiv 92/25/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/26/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/27/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/28/EØF	1. januar 1993
Direktiv 92/73/EØF	31. december 1993
Direktiv 93/39/EØF	1. januar 1994 ⁽⁴⁾
	1. Januar 1998 ⁽⁵⁾
Direktiv 1999/82/EF	1. januar 2000
Direktiv 1999/83/EF	1. marts 2000
Direktiv 2000/38/EF	5. december 2001

⁽¹⁾ Gennemførelsesfristen gælder for Grækenland, Spanien og Portugal.

⁽²⁾ Undtaget afdeling A, nr. 3.3. i bilagets del 2.

⁽³⁾ Gennemførelsesfristen gælder for afdeling A, nr. 3.3. i bilagets del 2.

⁽⁴⁾ Undtaget hvad angår artikel 1, nr. 6.

⁽⁵⁾ Gennemførelsesfristen gælder for artikel 1, nr. 7.

BILAG III

SAMMENLIGNINGSTABEL

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 1, nr. 1 til 3	art. 1, nr. 1 til 3										
art. 1, nr. 4			bilag	art. 1, stk. 1 og 2							
art. 1, nr. 5											art. 1
art. 1, nr. 6 til 9					art. 1, stk. 1 og 2						
art. 1, nr. 10						art. 1, stk. 1					
art. 1, nr. 11 til 16			art. 29b, 1. afs.								
art. 1, nr. 17 til 18							art. 1, stk. 2				
art. 1, nr. 19								art. 1, stk. 2, 2. sætning			
art. 1, nr. 20 til 26									art. 1, stk. 2		
art. 1, nr. 27			art. 8, 1. afs.								
art. 1, nr. 28			art. 10, stk. 1								
art. 2	art. 2, stk. 1										
art. 3, nr. 1 og 2	art. 1, nr. 4 og 5 art. 2, stk. 3, 1. led										
art. 3, nr. 3 og 4	art. 2, stk. 3, 2. og 3. led										
art. 3, nr. 5					art. 1, stk. 1						
art. 3, nr. 6						art. 1, stk. 2					
art. 4, stk. 1					art. 1, stk. 3						
art. 4, stk. 2						art. 1, stk. 3					

art. 4, stk. 3	art. 3, 2. afs.										
art. 4, stk. 4	art. 6										
art. 5	art. 2, stk. 4										
art. 6, stk. 1	art. 3, 1. afs.										
art. 6, stk. 2					art. 2, 1. sætning						
art. 7					art. 2, 2. sætning						
art. 8, stk. 1, og 2	art. 4, 1. og 2. afs.										
art. 8, stk. 3, a) til e)	art. 4, 3. afs., nr. 1 til 5	art. 1, 1. afs.									
art. 8, stk. 3, f) til i)	art. 4, 3. afs., nr. 6 til 8.1										
art. 8, stk. 3, j) til l)	art. 4, 3. afs., nr. 9 til 11										
art. 9					art. 3						
art. 10, stk. 1	art. 4, 3. afs., nr. 8.2										
art. 10, stk. 2		art. 1, 2. afs.									
art. 11, nr. 1 til 5.3	art. 4a, nr. 1 til 5.3										
art. 11, nr. 5.4	art. 4a, nr. 5.4			art. 3							
art. 11, nr. 5.5 til 6.4	art. 4a, nr. 5.5 til 6.4										
art. 11, nr. 6.5	art. 4a, nr. 6.6										
art. 11, nr. 7	art. 4a, nr. 6.5										
art. 11, nr. 8 og 9					art. 4						
art. 12, stk. 1			art. 1								

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 12, stk. 2 og 3			art. 2								
art. 13											art. 6, stk. 1 og 2
art. 14, stk. 1 og 2											art. 7, stk. 1 og 4
art. 14, stk. 3											art. 4, 2. afs.
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7a										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4b										
art. 22	art. 10, stk. 2										
art. 23	art. 9a										
art. 24	art. 10, stk. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28, stk. 1			art. 9, stk. 3								
art. 28, stk. 2			art. 9, stk. 1								
art. 28, stk. 3			art. 9, stk. 2								
art. 28, stk. 4			art. 9, stk. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14, stk. 1								
art. 34			art. 14, stk. 2 til 4								
art. 35			art. 15								

art. 36			art. 15a								
art. 37			art. 15b								
art. 38			art. 15c								
art. 39			art. 14, stk. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20, stk. 1								
art. 44			art. 20, stk. 2								
art. 45			art. 20, stk. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19a								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51, stk. 1 og 2			art. 22, stk. 1								
art. 51, stk. 3			art. 22, stk. 2								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2, stk. 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4, stk. 1		
art. 57									art. 5, stk. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7, stk. 1 og 2		
art. 60									art. 5, stk. 1, og art. 9		
art. 61									art. 10, stk. 1 til 4		
art. 62									art. 2, stk. 2, og art. 7, stk. 3		

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 63, stk. 1									art. 4, stk. 2		
art. 63, stk. 2									art. 8		
art. 63, stk. 3									art. 10, stk. 5		
art. 64									art. 11, stk. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6, stk. 1						
art. 68											art. 2, stk. 2
art. 69											art. 7, stk. 2 og 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5, stk. 1			
art. 74								art. 5, stk. 2			
art. 75								art. 6, stk. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4, stk. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1, stk. 3 og 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3, stk. 1 til 6	

art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97, stk. 1 til 4										art. 12, stk. 1 og 2	
art. 97, stk. 5										art. 12, stk. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6, stk. 3
art. 101			art. 29e								
art. 102			art. 29a								
art. 103			art. 29c								
art. 104			art. 29d								
art. 105			art. 29f								
art. 106, stk. 1			art. 29g								
art. 106, stk. 2			art. 29b, 2. afs.								
art. 107			art. 29h								
art. 108			art. 29i								
art. 109							art. 3, nr. 1, 2 og 3				
art. 110							art. 3, nr. 4				
art. 111, stk. 1			art. 26, 1. og 2. afs.								
art. 111, stk. 2				art. 4, stk. 1							
art. 111, stk. 3			art. 26, 3. afs.								

Nærværende direktiv	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4, stk. 2		art. 4, stk. 2					
art. 114, stk. 1				art. 4, stk. 3							
art. 114, stk. 2						art. 4, stk. 3					
art. 115						art. 4, stk. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4, 1. afs.
art. 120		art. 2a, 1. afs.									
art. 121		art. 2b	art. 37a								
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, stk. 2		art. 11, stk. 2	art. 12, stk. 3	
art. 126, 1. afs.	art. 21										
art. 126, 2. afs.			art. 32								
art. 127			art. 28a								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilag I		Bilag									
Bilag II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilag III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—