

TILSKIPUN EVRÓPUÞINGSINS OG RÁÐSINS 2001/83/EB

2003/EES/23/42

frá 6. nóvember 2001

um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (*)

EVROÞUÞINGIÐ OG RÁÐ EVRÓPUSAMBANDSINS HAFI,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins, einkum 95. gr.,

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnarinnar,

með hliðsjón af álitum efnahags- og félagsmálanefndarinnar ⁽¹⁾,

í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 251. gr. sáttmálans ⁽²⁾,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Tilskipun ráðsins 65/65/EBE frá 26. janúar 1965 um samræmingu ákvæða í lögum eða stjórnslufyrirmælum um sérlyf ⁽³⁾, tilskipun ráðsins 75/318/EBE frá 20. maí 1975 um samræmingu laga aðildarríkjanna um staðla og aðferðarlýsingar fyrir efnagreiningar, lyfja- og eiturefnafræðileg próf og klínískar prófanir á sérlyfjum ⁽⁴⁾, tilskipun ráðsins 75/319/EBE frá 20. maí 1975 um samræmingu ákvæða í lögum eða stjórnslufyrirmælum um sérlyf ⁽⁵⁾, tilskipun ráðsins 89/342/EBE frá 3. maí 1989, þar sem gildissvið tilskipana 65/65/EBE og 75/319/EBE er fært út og bætt við ákvæðum um ónæmislyf, sem eru bóluefni, eitur eða sermi, og efni sem valda ofnæmi ⁽⁶⁾, tilskipun ráðsins 89/343/EBE frá 3. maí 1989, þar sem gildissvið tilskipana 65/65/EBE og 75/319/EBE er fært út og bætt við ákvæðum um geislavirk lyf ⁽⁷⁾, tilskipun ráðsins 89/381/EBE frá 14. júní 1989, þar sem gildissvið tilskipana 65/65/EBE og 75/319/EBE um samræmingu ákvæða í lögum eða stjórnslufyrirmælum um sérlyf er fært út og settar sérstakar reglur um lyf úr mannsblóði eða blóðvökva ⁽⁸⁾, tilskipun ráðsins 92/25/EBE frá 31. mars 1992 um

heilsösludreifingu lyfja sem ætluð eru mönnum ⁽⁹⁾, tilskipun ráðsins 92/26/EBE frá 31. mars 1992 um afgreiðsluflokkun lyfja sem ætluð eru mönnum ⁽¹⁰⁾, tilskipun ráðsins 92/27/EBE frá 31. mars 1992 um merkingu og fylgiseðla með lyfjum sem ætluð eru mönnum ⁽¹¹⁾, tilskipun ráðsins 92/28/EBE frá 31. mars 1992 um auglýsingu lyfja sem ætluð eru mönnum ⁽¹²⁾ og tilskipun ráðsins 92/73/EBE frá 22. september 1992 um að færa út gildissvið tilskipana 65/65/EBE og 75/319/EBE um samræmingu ákvæða í lögum eða stjórnslufyrirmælum um lyf og bæta við ákvæðum um hómópatalyf ⁽¹³⁾ hefur verið breytt oft og að verulegu marki. Til glöggvunar og hagræðingar ber því að kerfisbinda téðar tilskipanir og sameina þær í einn texta.

- 2) Reglur um framleiðslu og dreifingu og notkun lyfja verða fyrst og fremst að miða að því að tryggja almannahelbrigði.
- 3) Markmiði þessu verður að ná eftir leiðum sem hindra hvorki þróun lyfjaiðnaðarins né viðskipti með lyf innan bandalagsins.
- 4) Ósamræmi milli tiltekinna, innlendra ákvæða, einkum ákvæða varðandi lyf (að undanskildum efnum eða efnasamsetningum sem eru matvæli, föður eða hreinlætisvörur) hindrar viðskipti með lyf í bandalaginu og slíkt ósamræmi hefur bein áhrif á starfsemi innri markaðarins.
- 5) Hindrunum þessum verður því að ryðja úr vegi. Það krefst samræmingar á viðkomandi ákvæðum.
- 6) Til að draga úr ósamræmi sem enn gætir skal setja reglur um eftirlit með lyfjum og greina skal frá þeim skyldum, sem lögbær yfirvöld aðildarríkjanna skulu gegna, í því skyni að tryggja að farið sé að lögfestum kröfum.

(*) Þessi EB-gerð, sem birtist í Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67, var nefnd í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 82/2002 frá 25. júní 2002 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn. Sjá EES-viðbætur við Stjórnartíðindi Evrópubandalaganna nr. 49, 3.10.2002, bls. 22.

⁽¹⁾ Stjtið. EB C 368, 20.12.1999, bls. 3.

⁽²⁾ Álit Evrópuþingsins frá 3. júlí 2001 (hefur enn ekki verið birt í Stjórnartíðindum Evrópubandalaganna) og ákvörðun ráðsins frá 27. september 2001.

⁽³⁾ Stjtið. EB 22, 9.2.1965, bls. 369/65. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun 93/39/EBE (Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 22).

⁽⁴⁾ Stjtið. EB L 147, 9.6.1975, bls. 1. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 1999/83/EB (Stjtið. EB L 243, 15.9.1999, bls. 9).

⁽⁵⁾ Stjtið. EB L 147, 9.6.1975, bls. 13. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2000/38/EB (Stjtið. EB L 139, 10.6.2000, bls. 28).

⁽⁶⁾ Stjtið. EB L 142, 25.5.1989, bls. 14.

⁽⁷⁾ Stjtið. EB L 142, 25.5.1989, bls. 16.

⁽⁸⁾ Stjtið. EB L 181, 28.6.1989, bls. 44.

⁽⁹⁾ Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 1.

⁽¹⁰⁾ Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 5.

⁽¹¹⁾ Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 8.

⁽¹²⁾ Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 13.

⁽¹³⁾ Stjtið. EB L 297, 13.10.1992, bls. 8.

- 7) Hugtökin „skaðsemi“ og „lækningaverkun“ er aðeins hægt að skoða í innbyrðis samhengi og þau hafa einungis afstæða merkingu sem er háð framförum í vísindum og fyrirhugaðri notkun lyfsins. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi fyrir lyf, skulu sýna að lækningaverkun lyfsins vegur meira en hugsanleg áhætta.
- 8) Notkun staðla og aðferðarlýsinga fyrir prófanir á og tilraunir með lyf er árangursrík aðferð til að hafa eftirlit með lyfjunum og verndar þannig almannaheilbrigði og getur auk þess greitt fyrir frjálsum flutningum lyfja með samræmdum reglum um prófanir, tilraunir og tilskilin skjöl og umfjöllun um umsóknir.
- 9) Reynslan sýnir að ráðlegt er að tilgreina nákvæmar þau tilvik þar sem ekki þarf að leggja fram niðurstöður úr eitrefna- og líflyfjafræðilegum prófunum eða klínískum prófunum til þess að fá leyfi fyrir lyfi sem líkist í meginatriðum lyfi sem hefur þegar verið leyft en tryggja um leið að fyrirtæki, sem brydda upp á nýjungum, verði ekki látin gjalda þess.
- 10) Í þágu allsherjarreglu skal þó koma í veg fyrir að tilraunir á mönnum eða dýrum séu endurteknar nema brýna nauðsyn beri til.
- 11) Ef öll aðildarríkin samþykkja sameiginlega staðla og aðferðarlýsingar gerir það lögbærum yfirvöldum fært að taka ákvarðanir á grundvelli samræmdra prófana og viðmiðana og stuðlar þannig að því að koma í veg fyrir misræmi í mati.
- 12) Að undanskildum þeim lyfjum sem heyra undir miðstýrða málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa, sem ákveðin var með reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 frá 22. júlí 1993 um málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og eftirlit með þeim og um stofnun Lyfjamálastofnunar Evrópu ⁽¹⁾ ætti meginreglan að vera sú að markaðsleyfi, sem lögbær yfirvöld í einu aðildarríki veita, sé viðurkennt af lögbærum yfirvöldum hinna aðildarríkjanna nema gild ástæða sé til að ætla að leyfi fyrir viðkomandi lyfi geti stofnað almannaheilbrigði í hættu. Nú ris ágreiningur milli
- aðildarríkjanna um gæði, öryggi eða verkun lyfs og skal þá meta málið á vísindalegum grundvelli á vettvangi bandalagsins og taka í framhaldi af því sameiginlega ákvörðun um ágreiningsefnið sem skal vera bindandi fyrir hlutaðeigandi aðildarríki. Þessi ákvörðun skal tekin með flýtimeðferð þar sem tryggð er náin samvinna milli framkvæmdastjórnarinnar og aðildarríkjanna.
- 13) Í þessu skyni er rétt að skipa sérlyfjanefnd sem heyrir undir Lyfjamálastofnun Evrópu sem komið var á fót með framangreindri reglugerð (EBE) nr. 2309/93.
- 14) Með þessari tilskipun er stigið mikilvægt skref í átt að frjálsum flutningum lyfja. Því er nauðsynlegt að gera frekari ráðstafanir, að fenginni reynslu, einkum af starfi framangreindrar sérlyfjanefndar, í þeim tilgangi að ryðja úr vegi þeim hindrunum fyrir frjálsum flutningum á sérlyfjum sem eftir standa.
- 15) Til að vernda almannaheilbrigði betur og komast hjá óþarfa tvíverknaði við umfjöllun umsókna um markaðsleyfi fyrir lyf skulu aðildarríkin kerfisbundið semja matsskýrslur um hvert lyf sem þau hafa veitt markaðsleyfi fyrir og skiptast á þessum skýrslum að fenginni beiðni þar að lútandi. Aðildarríki er enn fremur heimilt að fresta umfjöllun um umsókn um leyfi til að setja lyf á markað, ef umsóknin er til umfjöllunar í öðru aðildarríki, með það í huga að viðurkenna þá ákvörðun sem síðarnefnda aðildarríkið tekur.
- 16) Þegar innri markaðinum hefur verið komið á er aðeins hægt að fella niður sérstakt eftirlit með gæðum lyfja sem flutt eru inn frá þriðju löndum ef bandalagið hefur gert viðeigandi ráðstafanir til að tryggja nauðsynlegt eftirlit í útflutningslandinu.
- 17) Nauðsynlegt er að samþykkja sérákvæði um ónæmislyf, smáskammtalyf, geislavirk lyf og lyf sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum.
- 18) Allar reglur um geislavirk lyf verða að taka mið af ákvæðum tilskipunar ráðsins 84/466/KBE frá 3. september 1984 þar sem kveðið er á um grundvallarráðstafanir í geislavörnum fyrir þá sem fara í læknisrannsókn eða læknismeðferð ⁽²⁾. Einnig er rétt að taka mið af tilskipun ráðsins 80/836/KBE frá 15. júlí 1980 um breytingu á tilskipunum þar sem kveðið er á um grunnstaðla um öryggi til að tryggja

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 1. Reglugerðinni var breytt með reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 649/98 (Stjtið. EB L 88, 24.3.1998, bls. 7).

⁽²⁾ Stjtið. EB L 265, 5.10.1984, bls. 1. Tilskipunin var felld úr gildi frá og með 13. maí 2000 með tilskipun 97/43/KBE (Stjtið. EB L 180, 9.7.1997, bls. 22).

- almannaheilbrigði og vernda launþega gegn hættu á jónandi geislun⁽¹⁾ en markmiðið með henni er að koma í veg fyrir að launþegar eða sjúklingar verði fyrir of mikilli eða óþarflega mikilli jónandi geislun, einkum er rétt að taka mið af 5. gr. c í sömu tilskipun þar sem þess er krafist að leyfi hafi verið fengið áður en geislavirkum efnum er bætt við lyf og einnig fyrir innflutningi slíkra lyfja.
- 19) Bandalagið styður einhuga viðleitni Evrópuráðsins til að hvetja sjálfbodaliða til að gefa blóð og blóðvökva án endurgjalds með það að markmiði að bandalagið fullnægi eigin þörfum fyrir blóðlyf og til að tryggja virðingu fyrir siðareglum í verslun með lækningaefni úr líkómum manna.
- 20) Reglur, sem settar eru til að tryggja gæði, öryggi og verkun lyfja úr mannsblóði eða blóðvökva, verða að gilda jafnt fyrir opinber fyrirtæki sem einkafyrirtæki og um blóð og blóðvökva frá löndum utan aðildarríkanna.
- 21) Með hliðsjón af séreinkennum þessara smáskammtalyfja, svo sem mjög litlum styrk virkra innihaldsefna og því hversu erfitt er að beita á þau hefðbundnum, tölfræðilegum aðferðum í tengslum við klínískar prófanir, er æskilegt að kveða á um sérstaka, einfaldaða skráningarmeðferð fyrir hefðbundin smáskammtalyf sem eru sett á markað án sérstakra læknisfræðilegra ábendinga og í lyfjaformi og skammtastærðum sem eru ekki hættulegar sjúklingnum.
- 22) Andrópósófisk lyf, sem lýst er í opinberri lyfjaskrá og búin eru til samkvæmt aðferð smáskammtalækninga, skulu fá sömu meðferð og smáskammtalyf að því er varðar skráningu og markaðsleyfi.
- 23) Notendur smáskammtalyfja verða fyrst og fremst að fá ótvíræðar upplýsingar um að hér sé um smáskammtalyf að ræða og einnig verða þeir að fá fullnægjandi tryggingu fyrir gæðum og öryggi lyfjanna.
- 24) Samhæfa verður reglur um framleiðslu, eftirlit og skoðun smáskammtalyfja til að hægt verði að dreifa lyfjum, sem standast kröfur um öryggi og gæði, í öllu bandalaginu.
- 25) Beita skal venjulegum reglum um leyfi til að markaðssetja lyf ef um er að ræða smáskammtalyf sem eru markaðssett með upplýsingum um ábendingar eða í formi sem getur haft í för með sér hættu er ber að vega og meta með hliðsjón af væntanlegri lækningaverkun. Einkum ættu aðildarríki, þar sem hefð er fyrir smáskammtalækningum, að geta beitt sérstökum reglum um mat á niðurstöðum úr prófunum og tilraunum sem ætlað er að staðfesta öryggi og verkun þessara lyfja, að því tilskildu að þau tilkynni framkvæmdastjórninni um reglurnar.
- 26) Til að auðvelda frjálsan flutning lyfja og til að koma í veg fyrir að eftirlit, sem fram fer í einu aðildarríki, verði endurtekið í öðru aðildarríki skal mæla fyrir um lágmarksskilyrði fyrir framleiðslu og innflutningi frá þriðju löndum og veitingu tilheyrandi leyfis sem tekur til lyfja.
- 27) Tryggja ætti að yfirumsjón og eftirlit með framleiðslu lyfja í aðildarríkjunum sé í höndum einstaklings sem uppfyllir lágmarksskilyrði um menntun og hæfi.
- 28) Ekki er hægt að veita leyfi til að markaðssetja ónæmislyf eða lyf úr mannsblóði eða blóðvökva fyrr en framleiðandi þess hefur sýnt fram á að hann geti tryggt samkvæmni milli framleiðslulotna. Ekki er heldur hægt að veita leyfi til að markaðssetja lyf úr mannsblóði eða blóðvökva fyrr en framleiðandi þess hefur sýnt fram á, að því marki sem nýjasta tækni gerir kleift, að sérstök veirusmitun sé ekki til staðar.
- 29) Mikilvægt er að samhæfa skilyrði fyrir afgreiðslu lyfja til neytenda.
- 30) Enn fremur hafa einstaklingar, sem flytja innan bandalagsins, rétt til að bera með sér hæfilegt magn lyfja sem þeir hafa fengið á löglegan hátt til eigin nota. Einnig verður einstaklingur, sem hefur staðfestu í einu aðildarríki, að geta fengið sent hæfilegt magn lyfja til eigin nota frá öðru aðildarríki.
- 31) Með skírskotun til reglugerðar (EB) nr. 2309/93 verður auk þess að fá markaðsleyfi bandalagsins fyrir tilteknum lyfjum. Með tilliti til þess er nauðsynlegt að koma á afgreiðsluflokkun lyfja sem þarf markaðsleyfi bandalagsins fyrir. Því er mikilvægt að setja viðmiðanir fyrir ákvarðanir bandalagsins.
- 32) Því er rétt að byrja á því að samhæfa grundvallarreglur um afgreiðsluflokkun lyfja í bandalaginu eða viðkomandi aðildarríki með hliðsjón af meginreglum Evrópuráðsins um þessi efni og því samhæfingarstarfi sem Sameinuðu þjóðirnar hafa unnið að því er varðar ávana- og fíkniefni.

⁽¹⁾ Stjótið. EB L 246, 17.9.1980, bls. 1. Tilskipuninni var breytt með tilskipun 84/467/KBE (Stjótið. EB L 265, 5.10.1984, bls. 4), var felld úr gildi frá og með 13. maí 2000 með tilskipun 96/29/KBE (Stjótið. EB L 314, 4.12.1996, bls. 20).

- 33) Ákvæði um afgreiðsluflokkun lyfja skulu ekki brjóta í bága við fyrirkomulag almannatrygginga varðandi endurgreiðslur eða greiðslur fyrir lyfseðilsskyld lyf.
- 34) Margt konar starfsemi í tengslum við heilðsludreifingu lyfja, sem ætluð eru mönnum, getur náð til margra aðildarríkja á einum og sama tíma.
- 35) Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með allri lyfjadreifingarkeðjunni, allt frá því að lyfin eru framleidd eða flutt inn í bandalagið þar til þau komast í hendur neytenda, og tryggja þannig að lyfin séu geymd, flutt og meðhöndluð við fullnægjandi aðstæður. Kröfur, sem ber að samþykka í þessu skyni, munu auðvelda innköllun gallaðra lyfja að verulegu leyti og stuðla að betri árangri í baráttunni gegn fölsuðum lyfjum.
- 36) Þeir sem fást við heilðsludreifingu lyfja skulu hafa sérstakt leyfi til þess. Lyfsalar og þeir sem hafa leyfi til að afgreiða lyf beint til neytenda og fást einungis við það ættu þó að vera undanþegnir þessu skilyrði. Til að unnt sé að hafa eftirlit með allri lyfjadreifingarkeðjunni er samt nauðsynlegt að lyfsalar og þeir sem hafa heimild til að afgreiða lyf til neytenda haldi skrár sem sýni viðskipti með vörur sem þeir hafa mótttekið.
- 37) Leyfið skal háð ákveðnum grundvallarskilyrðum og það er hlutverk viðkomandi aðildarríkis að sjá til þess að þessi skilyrði séu uppfyllt. Hvert aðildarríki verður að viðurkenna leyfi sem önnur aðildarríki veita.
- 38) Tiltekin aðildarríki leggja ákveðnar kvaðir um opinbera þjónustu á heilðsala, sem afgreiða lyf til lyfsala, og þá sem hafa heimild til að afgreiða lyf til neytenda. Þessi aðildarríki verða að geta haldið áfram að leggja kvaðirnar á heilðsala sem hafa staðfestu á yfirráðasvæði þeirra. Þau verða einnig að geta lagt þær á heilðsala í öðrum aðildarríkjum, að því tilskildu að þau leggi ekki strangari kvaðir á þá en sína heilðsala, rökstyðja megi kvaðirnar með skírskotun í verndun almannaeilbrigðis og þær séu í samræmi við markmiðið með þessari verndun.
- 39) Mæla skal fyrir um reglur um hvernig merkingar og fylgiseðlar skuli vera.
- 40) Ákvæðin um upplýsingar fyrir neytendur eiga að tryggja neytendum sem mesta vernd og gera þeim þannig kleift að nota lyf á réttan hátt á grundvelli ítarlegra og auðskiljanlegra upplýsinga.
- 41) Hvorki skal banna né hindra markaðssetningu lyfja á grundvelli merkingar eða fylgiseðils ef merking og fylgiseðill eru í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar.
- 42) Þessi tilskipun er með fyrirvara um beitingu ráðstafana samkvæmt tilskipun ráðsins 84/450/EBE frá 10. september 1984 um samræmingu á lögum og stjórn-sýslufyrirmælum aðildarríkjanna um villandi auglýsingar⁽¹⁾.
- 43) Öll aðildarríkin hafa samþykkt frekari sérráðstafanir vegna lyfjaauglýsinga. Þessar ráðstafanir eru mismunandi frá einu aðildarríki til annars. Líklegt er að ráðstafanirnar hafi áhrif á starfsemi innri markaðarins þar eð auglýsing í einu aðildarríki getur haft áhrif í öðrum aðildarríkjum.
- 44) Í tilskipun ráðsins 89/552/EBE frá 3. október 1989 um samræmingu tiltekinna ákvæða í lögum og stjórn-sýslufyrirmælum í aðildarríkjunum um sjónvarpsrekstur⁽²⁾ var sett bann við sjónvarpsauglýsingum á lyfjum sem eru lyfseðilsskyld í því aðildarríki sem hefur lögsögu yfir viðkomandi sjónvarpsstöð. Meginregla þessi skal einnig taka til annarra fjölmiðla og fá þannig almennt gildi.
- 45) Lyfjaauglýsingar, sem beint er til almennings, geta haft áhrif á almannaeilbrigði, jafnvel þótt lyfin séu ekki lyfseðilsskyld, ef þær eru ýktar og vanhugsaðar. Ef lyfjaauglýsingar eru heimilaðar skulu þær því uppfylla tiltekin grundvallarskilyrði sem þarf að skilgreina.
- 46) Enn fremur verður að banna dreifingu ókeypis sýnishorna til almennings í auglýsingarskyni.
- 47) Lyfjaauglýsingar, sem beint er til einstaklinga sem hafa heimild til að ávísa lyfjum eða afhenda þau, koma til viðbótar upplýsingum sem þessir einstaklingar eiga kost á. Þrátt fyrir það skulu auglýsingarnar háðar ströngum skilyrðum og skilvirkum eftirliti, m.a. innan ramma þess starfs sem unnið er á vegum Evrópuráðsins.
- 48) Hafa skal skilvirkt og viðeigandi eftirlit með lyfjaauglýsingum. Í því tilviki væri hentugt að nota eftirlitsleiðir, sem ákveðnar voru í tilskipun 84/450/EBE, sem fyrirmynd.
- 49) Lyfjakynnar gegna þýðingarmiklu hlutverki við kynningu á lyfjum. Því ber að leggja á þá tilteknar kvaðir, einkum þá kvöð að afhenda þeim sem þeir heimsækja samantekt á eiginleikum lyfsins.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 250, 19.9.1984, bls. 17. Tilskipuninni var breytt með tilskipun 97/55/EB (Stjtið. EB L 290, 23.10.1997, bls. 18).

⁽²⁾ Stjtið. EB L 298, 17.10.1989, bls. 23. Tilskipuninni var breytt með tilskipun 97/36/EB (Stjtið. EB L 202, 30.7.1997, bls. 60).

- 50) Þeir sem hafa heimild til að ávísa lyfjum verða að geta gegnt því hlutverki á hlutlægan hátt án þess að láta beina eða óbeina fjárhagslega hvatningu hafa áhrif á sig.
- 51) Með tilteknum, takmarkandi skilyrðum ætti að vera kleift að láta þá sem hafa heimild til að ávísa lyfjum eða afhenda þau fá ókeypis lyfjasýnishorn til að þeir geti kynnt sér ný lyf og öðlast reynslu í meðferð þeirra.
- 52) Þeir sem hafa heimild til að ávísa lyfjum eða afhenda þau verða að hafa aðgang að hlutlausum, hlutlæfum upplýsingum um lyf sem eru á markaði. Aðildarríkjunum ber þó að gera allar nauðsynlegar ráðstafanir í þessu skyni með hliðsjón af eigin aðstæðum.
- 53) Öllum fyrirtækjum, sem framleiða eða flytja inn lyf, ber að koma á tilhögun er tryggir að allar upplýsingar, sem veittar eru um tiltekið lyf, samræmist þeim skilyrðum sem samþykkt hafa verið um notkun þess.
- 54) Nauðsynlegt er að tryggja að lyfjagátarkerfi í bandalaginu séu aðlöguð að staðaldri með hliðsjón af framförum í tækni og vísindum til að tryggja að óhætt sé að nota lyfin áfram.
- 55) Nauðsynlegt er að taka tillit til breytinga, sem eiga sér stað af völdum alþjóðlegrar samhæfingar, á skilgreiningum, hefðbundnum hugtökum og tækniþróun á sviði lyfjagátar.
- 56) Aukin notkun rafrænna neta til að senda upplýsingar um aukaverkanir lyfja, sem eru markaðssett í bandalaginu, gerir lögbærum yfirvöldum kleift að skiptast á upplýsingunum samtímis.
- 57) Það er í þágu bandalagsins að tryggja samræmi á milli lyfjagátarkerfa fyrir lyf, sem falla undir miðstýrða málsmeðferð við veitingu leyfa, og lyf sem eru leyfð samkvæmt annarri málsmeðferð.
- 58) Markaðsleyfishafar skulu þar að auki hafa fulla ábyrgð á áframhaldandi lyfjagát á lyfjunum sem þeir setja á markað.
- 59) Samþykkja skal nauðsynlegar ráðstafanir til að hrinda þessari tilskipun í framkvæmd í samræmi við ákvörðun ráðsins 1999/468/EB frá 28. júní 1999 um reglur um meðferð framkvæmdavalds sem framkvæmdastjórninni er falið ⁽¹⁾.

- 60) Veita ber framkvæmdastjórninni umboð til að samþykkja nauðsynlegar breytingar í þeim tilgangi að laga I. viðauka að framförum á sviði tækni og vísinda.
- 61) Þessi tilskipun skal ekki hafa áhrif á skyldur aðildarríkjanna varðandi fresti til að lögleiða tilskipanirnar sem eru tilgreindar í B-hluta II. viðauka.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

I. BÁLKUR

SKILGREININGAR

I. gr.

Í þessari tilskipun er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1. Sérlyf:

Öll fullunnin lyf sem eru markaðssett undir sérstöku heiti og í sérstökum umbúðum.

2. Lyf:

Hvers konar efni eða efnasamsetningar sem ætlaðar eru til lækninga, fróunar eða varnar gegn sjúkdómum í mönnum.

Enn fremur teljast hvers konar efni eða efnasamsetningar lyf ef þau mega koma í eða á líkama manna og eru notuð til að greina sjúkdóma, laga eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi manna eða færa hana í rétt horf.

3. Efni:

Hvers konar efni, óháð uppruna, úr:

— mönnum, t.d.

mannsblóði og efni unnin úr mannsblóði;

— dýrum, t.d.

örverur, dýr, líffærahlutar, dýrasyti, eiturefni, seyði og efni, unnin úr blóði;

— plöntum, t.d.

örverur, plöntur, plöntuhlutar, plöntuseyti og seyði;

— íðefnum, t.d.

frumefni, náttúruleg efni og íðefni sem fást með efnabreytingum eða efnasmíði.

⁽¹⁾ Stjútíð. EB L 184, 17.7.1999, bls. 23.

4. *Ónæmislyf:*

Öll lyf sem eru bóluefni, eitur eða sermi eða efni sem valda ofnæmi.

a) Orðin „bóluefni, eiturefni og sermi“ skulu m.a. fela í sér:

i) efni sem valda virku ónæmi, t.d. kólerubóluefni, berklabóluefni, mænuóttarbóluefni og kúabóluefni;

ii) efni til að greina ónæmi, þ.m.t. túberkúlín og túberkúlínpróf, eiturefni notuð við Schicks- og Dicks-prófanir og brúsellín;

iii) efni sem valda aðfengnu ónæmi, t.d. barnaveikimóteitur, glóbúlín gegn bólusótt og glóbúlín gegn eitlafrumum;

b) „lyf sem valda ofnæmi“: lyf sem ætlað er að greina eða kalla fram sérstaka, áunna breytingu á ónæmisviðbrögðum við ofnæmisvaka.

5. *Smáskammtalyf:*

Öll lyf sem unnin eru úr efnaafurðum, efnnum eða blöndum, sem kölluð eru smáskammtastofnar, í samræmi við framleiðsluáferð smáskammtalækninga sem lýst er í evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í gildandi lyfjaskrár í aðildarríkjunum.

Í smáskammtalyfjum geta einnig verið mörg efni.

6. *Geislavirk lyf:*

Öll fullbúin lyf sem innihalda eina eða fleiri geislavirkar kjarnategundir (geislavirkar samsætur) í lækningaskyni.

7. *Geislageit:*

Kerfi með fasta, geislavirka kjarnategund sem móður efni sem gefur af sér dótturefni, geislavirka kjarnategund, sem er skolað út eða hún fjarlægð á annan hátt og notuð í geislavirk lyf.

8. *Samstæða geislavirkra kjarnategunda:*

Öll lyfjaform sem í á að blanda eða sameina geislavirkum kjarnategundum eða lyfi svo úr verði fullbúið, geislavirkt lyf og er það yfirleitt gert áður en lyfjagjöf fer fram.

9. *Forefni geislavirkra kjarnategunda:*

Allar geislavirkar kjarnategundir sem eru notaðar til að geislamerkja annað efni áður en það er gefið.

10. *Lyf úr mannsblóði eða blóðvökva:*

Lyf úr blóðþáttum sem eru fjöldaframleidd hjá opinberum fyrirtækjum eða einkafyrirtækjum en til þessara lyfja teljast meðal annars albúmín, blóðstorkuþættir og ónæmisglóbúlín úr mönnum.

11. *Aukaverkun:*

Viðbrögð við lyfi sem eru skaðleg og ekki fyrirhuguð og sem eiga sér stað við inntöku skammta sem eru venjulega gefnir fólki til að fyrirbyggja, greina eða meðhöndla sjúkdóma eða til að endurvekja, leiðrétta eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi.

12. *Alvarleg aukaverkun:*

Aukaverkun sem er banvæn, lífshættuleg, krefst innlagnar á sjúkrahús eða lengir sjúkrahúsvist, leiðir til viðvarandi eða alvarlegrar fötlunar eða vanhæfni eða sem er meðfætt frávik/fæðingargalli.

13. *Óvænt aukaverkun:*

Aukaverkun sem, í eðli sínu, alvarleika eða afleiðingum, samræmist ekki því sem segir í samantekt á eiginleikum lyfsins.

14. *Öryggisskýrsla sem er uppfærð reglulega:*

Skýrslur sem eru gerðar reglulega og innihalda skrárnar sem um getur í 104. gr.

15. *Öryggisrannsókn eftir veitingu leyfis:*

Lyfjafaraldursfræðileg rannsókn eða klínísk prófun sem er framkvæmd í samræmi við skilmála markaðsleyfisins og í því skyni að greina og meta hættuna sem tengist lyfi með markaðsleyfi.

16. *Misnotkun lyfja:*

Lyf sem eru notuð af ásettu ráði í óhóflegu magni, stöðugt eða öðru hverju sem hefur í för með sér skaðleg líkamleg eða andleg áhrif.

17. *Heildsöludreifing lyfja:*

Starfsemi sem felst í því að kaupa inn, geyma, afgreiða eða flytja út lyf, að undanskilinni afgreiðslu lyfja til neytenda. Þessi starfsemi fer fram í samvinnu við framleiðendur eða umboðsmenn þeirra, innflytjendur, aðra heildsala eða lyfsala og þá sem hafa leyfi eða rétt til að afgreiða lyf til neytenda í viðkomandi aðildarríki.

18. *Kvöð um opinbera þjónustu:*

Kvöð, sem lögð er á heildsala, um að þeir ábyrgist að ávallt sé til nægilegt úrval lyfja sem uppfyllir þarfir á tilteknu landsvæði og afhendi umbeðnar birgðir með mjög stuttum fyrirvara hvar sem er á þessu svæði.

19. *Lyfseðill:*

Allar lyfjaávisanir sem gefnar eru út af sérmenntuðum einstaklingi sem hefur heimild til að ávísa lyfjum.

20. *Heiti lyfsins:*

Heiti, sem getur verið annaðhvort sérheiti eða samheiti eða vísindaheiti, ásamt vörumerki eða nafni framleiðanda; sérheiti má ekki vera þannig að hætta sé á að því verði ruglað saman við samheiti.

21. *Samheiti:*

Alþjóðlegt samheiti, sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin mælir með, eða, sé það ekki til, almennt samheiti.

22. *Styrkleiki lyfsins:*

Magn virks innihaldsefnis, greint sem magn í afmældum skammti, rúmmálsseiningu eða þyngdareiningu eftir því hvert lyfjaformið er.

23. *Innri umbúðir:*

Ílát eða annars konar umbúðir sem eru í beinni snertingu við lyfið.

24. *Ytri umbúðir:*

Umbúðir utan um innri umbúðir.

25. *Merking:*

Upplýsingar á innri eða ytri umbúðum.

26. *Fylgiseðill:*

Seðill, sem fylgir lyfinu, með upplýsingum fyrir neytendur.

27. *Lyfjamálastofnunin:*

Lyfjamálastofnun Evrópu sem stofnuð var með reglugerð (EBE) nr. 2309/93.

28. *Hætta fyrir almannaheilbrigði:*

Öll áhætta sem tengist gæðum, öryggi og verkun lyfsins.

II. BÁLKUR

GILDISSVIÐ

2. gr.

Ákvæði þessarar tilskipunar gilda um fjöldaframleidd lyf sem ætluð eru mönnum og ráðgert er að setja á markað í aðildarríkjunum.

3. gr.

Tilskipunin gildir ekki um:

1. Lyf sem framleidd eru í lyfjabúð samkvæmt fyrirráðum á lyfseðli (jafnan nefnd forskriftarlyf lækna).
2. Lyf sem framleidd eru í lyfjabúð samkvæmt forskrift í lyfjaskrá og sem viðkomandi lyfjabúð afhendir viðkomandi sjúklingi milliliðalaust (jafnan nefnd stöðluð forskriftarlyf).
3. Lyf sem ætluð eru til rannsókna og tilrauna í því skyni að þróa lyf.
4. Lyf á millistigi í framleiðslu sem fara síðan til frekari vinnslu hjá viðurkenndum framleiðanda.
5. Geislavirkar kjarnategundir sem eru lokaðar geislalindir.
6. Blóð, blóðvökva eða blóðfrumur úr mönnum.

4. gr.

1. Ekkert í þessari tilskipun skal víkja frá bandalagsreglum um geislavarnir fyrir þá sem fara í læknisskoðun eða læknismeðferð eða bandalagsreglum þar sem kveðið er á um grunnstaðla um öryggi til að tryggja almannaheilbrigði og vernda launþega gegn hættu á jónandi geislun.

2. Þessi tilskipun er með fyrirvara um ákvörðun ráðsins 86/346/EBE frá 25. júní 1986 þar sem Evrópusamningur um viðskipti með lækningaefni úr líkómum manna er samþykktur af hálfu bandalagsins ⁽¹⁾.

3. Ákvæði þessarar tilskipunar skulu hvorki hafa áhrif á heimildir yfirvalda aðildarríkjanna til að ákvarða verð lyfja né þátttöku innlendra sjúkratryggingakerfa í greiðslu þeirra á grundvelli heilsufarslegra, efnahagslegra og félagslegra aðstæðna.

4. Þessi tilskipun hefur ekki áhrif á beitingu innlendar löggjafar sem bannar eða takmarkar sölu, afhendingu eða notkun lyfja til getnaðarvarna eða til að framkalla fósturlát. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni um viðkomandi innlend lagaákvæði.

5. gr.

Aðildarríki er heimilt, í samræmi við gildandi löggjöf og til að uppfylla sérstakar þarfir, að undanskilja frá ákvæðum þessarar tilskipunar lyf, afgreidd samkvæmt ótilkvaddri beiðni sem lögð er fram í góðri trú og í samræmi við nákvæma lýsingu löggilts heilbrigðisstarfsmanns og ætluð sjúklingum hans á hans eigin ábyrgð.

III. BÁLKUR

MARKAÐSSETNING

1. KAFLI

Markaðsleyfi

6. gr.

1. Óheimilt er að setja lyf á markað í aðildarríki fyrr en lögbær yfirvöld í aðildarríkinu hafa gefið út markaðsleyfi í samræmi við þessa tilskipun eða markaðsleyfi hefur verið veitt í samræmi við reglugerð (EBE) nr. 2309/93.

2. Krafist er leyfisins, sem um getur í 1. gr., fyrir geislageitur, samstæður geislavirkra kjarnategunda, geislavirk lyf með geislavirkri kjarnategund sem forefni og fjöldaframleidd, geislavirk lyf.

7. gr.

Ekki þarf þó markaðsleyfi fyrir geislavirku lyfi sem búið er til þegar það er notað og er þeim aðila eða þeirri stofnun, sem það gerir, heimilt, samkvæmt landslögum, að nota slík

lyf í viðurkenndri heilbrigðisstofnun, enda séu þau eingöngu búin til í leyfðum geislageitum eða úr leyfðum samstæðum eða forefnum fyrir geislavirk lyf í samræmi við leiðbeiningar framleiðanda.

8. gr.

1. Til að fá markaðsleyfi fyrir lyfi, óháð málsmeðferðinni sem fastsett er með reglugerð (EBE) nr. 2309/93, skal leggja inn umsókn hjá lögbæra yfirvaldinu í viðkomandi aðildarríki.

2. Markaðsleyfi er einungis hægt að veita umsækjendum sem hafa staðfestu í bandalaginu.

3. Umsókninni skulu fylgja eftirtaldar upplýsingar og skjöl í samræmi við I. viðauka:

a) nafn eða firmaheiti og fast aðsetur umsækjandans og framleiðandans ef við á;

b) heiti lyfisins;

c) þátt- og magnbundnar upplýsingar um öll efni í lyfinu með því að nota hefðbundin hugtök, að undanskildum efnaformúlum, ásamt alþjóðlegu samheiti sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin mælir með, ef það er til;

d) lýsing á framleiðsluaðferð;

e) ábendingar, frábendingar og aukaverkanir;

f) stærð skammta, lyfjaform, aðferð við gjöf og íkomuleið og áætlað geymsluþol;

g) ef við á, ástæður fyrir varúðar- og öryggisráðstöfunum, sem gera þarf þegar lyfið er geymt, gefið sjúklingum og lyfjaúrgangi er fargað, ásamt vísbendingum um hugsanlega hættu sem umhverfi gæti stafað af lyfinu;

h) lýsing á aðferðum sem framleiðandi notar við eftirlit (þátt- og magnbundin greining á innihaldsefnum og fullunnu lyfi, sérstakar prófanir, svo sem sæfingarprófanir, prófanir til að finna efni sem valda sótthita, prófanir til að finna þunga málma, stöðugleikaprófanir, líffræði- og eiturhrifaprófanir, eftirlit með lyfjum á millistigi í framleiðsluferlinu);

i) niðurstöður úr:

— eðlisefnafræðilegum, líffræðilegum eða örverufræðilegum prófum,

— eiturefnafræðilegum og líflyfjafræðilegum prófum,

— klínískum prófunum;

⁽¹⁾ Stjórn. EB L 207, 30.7.1986, bls. 1.

- j) samantekt á eiginleikum lyfsins í samræmi við 11. gr., eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af söluumbúðum lyfsins ásamt fylgiseðli í umbúðunum;
- k) skjal sem sýnir að framleiðandi hafi leyfi í heimalandi sínu til að framleiða lyf;
- l) afrit af hvers konar leyfi, sem fengist hefur í öðru aðildarríki eða í þriðja landi, til að markaðssetja viðkomandi lyf, ásamt skrá yfir aðildarríki þar sem verið er að fjalla um leyfisumsókn sem lögð er fram í samræmi við þessa tilskipun. Afrit af samantekt á eiginleikum lyfsins, sem umsækjandi leggur til í samræmi við 11. gr., eða lögbær yfirvöld aðildarríkisins samþykkja í samræmi við 21. gr. Afrit af fylgiseðli sem gerð er tillaga að í samræmi við 59. gr. eða sem lögbær yfirvöld aðildarríkisins samþykkja í samræmi við 61. gr. Nánari upplýsingar um ákvarðanir um leyfissynjun, hvort sem það er í bandalaginu eða þriðja landi, og ástæðurnar fyrir slíkri ákvörðun.

Þessar upplýsingar skulu uppfærðar reglulega.

9. gr.

Til viðbótar þeim kröfum sem settar eru fram í 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. skulu eftirfarandi upplýsingar og gögn fylgja umsókn um leyfi til að markaðssetja geislageit:

- almenn lýsing á kerfinu og ítarleg lýsing á einstökum hlutum kerfisins sem kunna að hafa áhrif á samsetningu eða gæði lyfsins sem hefur verið merkt með dótturefni geislavirku efnablöndunnar,
- þátt- og magnbundnar upplýsingar um síuvökvann eða þurreimaða efnið.

10. gr.

1. Þrátt fyrir ákvæði i-liðar 3. mgr. 8. gr. og með fyrirvara um lög um verndun einkaréttar á sviði iðnaðar og verslunar:

- a) er umsækjanda ekki skylt að leggja fram niðurstöður úr eiturefnafræðilegum og líflyfjafræðilegum prófunum og klínískum prófunum ef hann getur sýnt fram á:
- i) annaðhvort að lyfið sé í meginatriðum eins og lyf með markaðsleyfi í því aðildarríki, sem umsóknin varðar, og að handhafi markaðsleyfis upprunalega lyfsins hafi samþykkt að nota megi tilvísanir í eiturefnafræðilegar, líflyfjafræðilegar og/eða klínískar prófanir í skjólum um upprunalega lyfið til að meta viðkomandi umsókn;

- ii) eða, með ítarlegum tilvisunum í fræðirit, að þegar sé komin hefð á notkun innihaldsefnis eða innihaldsefna lyfsins til lækninga og að verkunin sé þekkt og öryggið viðunandi;

- iii) eða að lyfið sé í meginatriðum eins og lyf sem hefur fengið markaðsleyfi innan bandalagsins, í samræmi við gildandi ákvæði bandalagsins, í sex ár hið minnsta og sé á markaði í aðildarríki þar sem sótt er um leyfi. Tímabil þetta lengist í tíu ár sé um hátækniyf að ræða sem leyft hefur verið samkvæmt málsmeðferðinni sem kveðið er á um í 5. mgr. 2. gr. í tilskipun ráðsins 87/22/EBE ⁽¹⁾. Aðildarríki er einnig heimilt að lengja þetta tímabil í tíu ár með einni ákvörðun sem nær til allra lyfja sem eru á markaði á yfirráðasvæði þess telji það þörf á því til að tryggja almannaheilbrigði. Aðildarríkjunum er heimilt að beita ekki ákvæðum um sex ára tímabil eftir að einkaleyfi fyrir upprunalega sérlyfinu rennur út.

Sé hins vegar ætlunin að nota sérlyfið til lækninga á annan hátt en hin sérlyfin á markaðinum eða sé ráðgert að gefa það á annan hátt eða í öðrum skammtastærðum, verður að leggja fram niðurstöður úr videigandi líflyfja- og eiturefnafræðilegum prófunum og/eða videigandi klínískum prófunum.

- b) Sé um nýtt lyf að ræða sem inniheldur þekkt efni sem hafa ekki verið notuð saman til lækninga áður verður að leggja fram niðurstöður úr eiturefnafræðilegum og líflyfjafræðilegum prófunum og klínískum prófunum á þessari efnasamsetningu en ekki er nauðsynlegt að leggja fram videigandi gögn um hvert innihaldsefni fyrir sig.
2. Ákvæði I. viðauka skulu gilda á samsvarandi hátt ef lagðar eru fram tilvísanir í birt gögn skv. ii-lið a-liðar 1. mgr.

11. gr.

Í samantekt á eiginleikum lyfsins skal eftirfarandi koma fram:

1. Heiti lyfsins.
2. Þátt- og magnbundnar upplýsingar um samsetningu virkra efna og innihaldsefni hjálparefna til að unnt sé að gefa lyfið rétt. Nota skal almennt samheiti eða efnafraðilega lýsingu.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 38. Tilskipunin var felld úr gildi með tilskipun 93/41/EBE (Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 40).

3. Lyfjaform. Því sem við á, hámarkstíma sem hægt er að geyma millilyf, svo sem síuvökva eða lyf sem tilbúið er til notkunar, án þess að það hætti að samræmast nákvæmri vörulýsingu.
4. Líflyfjafræðilegir eiginleikar og lyfjahvörf, að því marki sem þær upplýsingar koma að gagni við lækningar.
5. Klínískar upplýsingar:
- 5.1. ábendingar,
- 5.2. frábendingar,
- 5.3. aukaverkanir (tíðni og umfang),
- 5.4. sérstakar varúðarráðstafanir við notkun og, ef um er að ræða ónæmislyf, sérstakar varúðarráðstafanir sem þeim ber að gera sem handleika lyfið eða gefa það sjúklingum, auk þess varúðarráðstafanir sem sjúklingum ber að gera,
- 5.5. notkun á meðgöngutíma og mjólkurskeiði,
- 5.6. milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir,
- 5.7. stærð skammta og aðferð við lyfjagjöf fyrir fullorðna og, ef þörf krefur, fyrir börn,
- 5.8. of stórir skammtar (einkenni, neyðarráðstafanir, móteitur),
- 5.9. sérstök varnaðarorð,
- 5.10. áhrif á ökuferni eða hæfni til að stjórna hvers konar vélum.
6. Upplýsingar varðandi lyfjagerð:
- 6.1. verulegur ósamrýmanleiki við önnur lyf,
- 6.2. geymsluþol, ef þurfa þykir, eftir að lyfið er uppleyst eða ílátið opnað í fyrsta sinn,
- 6.3. geymsluákvæði,
- 6.4. gerð innri umbúða og efni þeirra,
- 6.5. sérstakar varúðarráðstafanir við förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs eftir því sem við á.
7. Nafn eða firmaheiti og fast aðsetur handhafa markaðsleyfisins ef við á.
8. Ef um er að ræða geislavirk lyf, ítarlegar upplýsingar um innri geislaskammta.
9. Ef um er að ræða geislavirk lyf, ítarlegar leiðbeiningar til viðbótar um lyf, sem búin eru til á staðnum, og gæðaeftirlit með slíkum lyfjum og, eftir
12. gr.
1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að sérfræðingar, sem ráða yfir nauðsynlegri tækni- eða fagþekkingu, útbúi skjölin og upplýsingarnar, sem kveðið er á um í h- og i-lið 3. mgr. 8. gr. og ii-lið a-liðar 1. mgr. 10. gr., áður en þau eru afhent lögbærum yfirvöldum. Sérfræðingarnir skulu undirrita skjölin og upplýsingarnar.
2. Sérfræðingunum ber skylda til, eftir því hver menntun þeirra og hæfi er:
- a) að gera athuganir á sínu sérsviði (þ.e. efnagreiningu, líflyfjafræði og sambærilegum tilraunavísindum og klínískum prófunum) og greina frá niðurstöðum þeirra á hlutlægan hátt, bæði út frá þátt- og magnbundnum forsendum;
- b) að greina frá þeim niðurstöðum, sem þeir hafa komist að í samræmi við I. viðauka, og tilgreina einkum:
- sé um sérfræðing í efnagreiningu að ræða, hvort lyfið samræmist þeirri samsetningu sem gefin er upp og skal rökstyðja þær aðferðir sem framleiðandi beitir við eftirlit;
- sé um líflyfjafræðing að ræða eða sérfræðing með sambærilega menntun á sviði tilrauna, eiturhrif lyfsins og líflyfjafræðilegu eiginleika þess sem komið hafa í ljós;
- sé um starfandi lækni að ræða, hvort hann hafi getað greint áhrif, sem svara til upplýsinga umsækjanda, skv. 8. og 10. gr., hjá einstaklingi sem fengið hefur lyfið, hvort sjúklingurinn þoli lyfið vel, hvaða skammtastærðum læknirinn mæli með og hverjar frábendingar og aukaverkanir séu;
- c) að tilgreina ástæður fyrir notkun tilvísana í fræðirit sem um getur í ii-lið a-liðar í 1. mgr. 10. gr. ef við á.
3. Nákvæmar skýrslur frá sérfræðingum skulu vera hluti af upplýsingunum sem fylgja skulu umsókninni sem umsækjandi afhendir lögbærum yfirvöldum.
2. KAFLI
- Tiltekin ákvæði sem gilda um smáskammtalyf**
13. gr.
1. Aðildarríkin skulu tryggja að smáskammtalyf, sem eru framleidd og markaðssett innan bandalagsins, séu skráð eða

leyfið í samræmi við ákvæði 14., 15. og 16. gr. nema lyfin hafi verið skráð eða leyfið í samræmi við landslög 31. desember 1993 eða fyrir þann tíma (og hvort skráningin eða leyfið hafi verið endurnýjað eftir þann dag eða ekki). Hvert aðildarríki skal taka fullt tillit til skráninga og leyfa sem hafa áður verið veitt í öðru aðildarríki.

2. Aðildarríki getur látið vera að kveða á um sérstaka, einfaldaða skráningarmeðferð fyrir smáskammtalyf sem um getur í 14. gr. Aðildarríki skal tilkynna það framkvæmdastjórninni. Hlutaðeigandi aðildarríki skal leyfa notkun smáskammtalyfja á yfirráðasvæði sínu ef önnur aðildarríki hafa skráð þau í samræmi við 14. og 15. gr.

14. gr.

1. Aðeins er hægt að veita leyfi fyrir smáskammtalyfjum sem heyra undir sérstaka, einfaldaða skráningarmeðferð ef þau uppfylla öll eftirtalin skilyrði:

— þau eru gefin til inntöku eða útvortis,

— í merkingu lyfsins eða í upplýsingum um það er engin sérstök ábending,

— lyfið er nægilega þynnt til að tryggja að það sé öruggt; lyfið má hvorki innihalda meira en 1/10 000 af stofntinktúrunni né meira en 1/100 af minnsta skammti sem er notaður í hefðbundnum lækningum ef um er að ræða virk efni og hefðbundin lyf verða lyfseðilsskyld þegar þau innihalda þessi virku efni.

Við skráningu skulu aðildarríkin ákveða afgreiðsluflokkun lyfsins.

2. Viðmiðanir og starfsreglur, sem kveðið er á um í 4. mgr. 4. gr., 1. mgr. 17. gr., 22. til 26. gr. og 112., 116., og 125. gr., skulu gilda á hliðstæðan hátt og sérstök, einfölduð skráningarmeðferð fyrir smáskammtalyf, nema krafan um sönnun á lækningaverkun.

3. Ekki er gerð krafa um sönnun á lækningaverkun fyrir smáskammtalyf sem er skráð í samræmi við 1. mgr. þessarar greinar eða, ef við á, leyft í samræmi við 2. mgr. 13. gr.

15. gr.

Umsókn um sérstaka, einfaldaða skráningu getur tekið til margs konar lyfja sem unnin eru úr sama smáskammtastofni eða -stofnum. Eftirfarandi skjöl skulu lögð fram með umsókninni til að sýna einkum lyfjafræðileg gæði viðkomandi lyfja og einsleitni milli framleiðslulotna þeirra:

— vísindaheiti eða annað heiti smáskammtastofnsins eða -stofnanna í lyfjaskrá ásamt upplýsingum um mismunandi íkomuleiðir, lyfjaform og þynningarstig sem skráð skulu,

— tilskilin skjöl þar sem lýst er framleiðslu og eftirliti með smáskammtastofninum eða -stofnunum og smáskammtaæðli þeirra rökstutt,

— framleiðslu- og eftirlitsskrá fyrir hvert lyfjaform og lýsing á aðferð við þynningu og virknisaukningu,

— framleiðsluleyfi fyrir viðkomandi lyfi,

— afrit af skráningum eða leyfum fyrir sama lyf í öðrum aðildarríkjum,

— eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af ytri og innri umbúðum lyfsins sem á að skrá,

— gögn um geymsluþol lyfsins.

16. gr.

1. Önnur smáskammtalyf en þau sem um getur í 1. mgr. 14. gr. skulu leyfið og merkt í samræmi við ákvæði 8., 10. og 11. gr.

2. Aðildarríki getur, í samræmi við þær meginreglur og sérstök hefðir sem gilda um smáskammtalækningar í aðildarríkinu, sett eða viðhaldið sérreglum á yfirráðasvæði sínu um eiturefna- og líflyfjafræðilegar og klínískar prófanir á smáskammtalyfjum, öðrum en þeim sem um getur í 1. mgr. 14. gr.

Í því tilviki skal hlutaðeigandi aðildarríki tilkynna framkvæmdastjórninni um gildandi sérreglur.

3. Ákvæði IX. bóls skulu gilda um smáskammtalyf, að undanskildum þeim sem um getur í 1. mgr. 14. gr.

3. KAFLI

Málsmeðferð varðandi markaðsleyfi

17. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að málsmeðferð við veitingu leyfis til að setja lyf á markað sé lokið innan 210 daga frá því að gild umsókn er lögð fram.

2. Komist aðildarríki að raun um að leyfisumsókn sé þegar til umfjöllunar fyrir sama lyf í öðru aðildarríki getur hlutaðeigandi aðildarríki ákveðið að fresta ítarlegri umfjöllun um umsóknina og beðið matsskýrslunnar sem hitt aðildarríkið semur í samræmi við 4. mgr. 21. gr.

Hlutaðeigandi aðildarríki skal tilkynna hinu aðildarríkinu og umsækjanda um þá ákvörðun sína að fresta ítarlegri umfjöllun um viðkomandi umsókn. Um leið og hitt aðildarríkið hefur fjallað um umsóknina og tekið ákvörðun skal það senda afrit af matsskýrslu sinni til hlutaðeigandi aðildarríkis.

18. gr.

Þegar aðildarríki er tilkynnt, í samræmi við 1-lið 3. mgr. 8. gr., að annað aðildarríki hafi leyft lyf sem sótt hefur verið um leyfi fyrir í hlutaðeigandi aðildarríki skal það tafarlaust óska eftir því við yfirvöld aðildarríkisins sem veitti leyfið að þau sendi því matsskýrsluna sem um getur í 4. mgr. 21. gr.

Innan 90 daga frá móttöku matsskýrslunnar skal hlutaðeigandi aðildarríki annaðhvort viðurkenna ákvörðun hins aðildarríkisins og þá samantekt á eiginleikum lyfsins sem það hefur samþykkt eða, telji það að ástæða sé til að ætla að leyfi fyrir viðkomandi lyfi geti stofnað almannaheilbrigði í hættu, beita málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 29. til 34. gr.

19. gr.

Til að fjalla um umsókn sem lögð hefur verið fram skv. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. skulu lögbær yfirvöld aðildarríkjanna:

1. Sannprófa hvort upplýsingarnar, sem fylgja umsókninni til stuðnings, uppfylli ákvæði 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. og athuga hvort skilyrðum fyrir veitingu markaðsleyfis lyfs hafi verið fullnægt.
2. Hafa heimild til að senda lyfið, hráefni þess og, ef þörf er á, millilyf þess eða önnur innihaldsefni til rannsóknar hjá opinberri rannsóknarstofu eða rannsóknarstofu, sem tilnefnd er til þessa verks, til að tryggja að eftirlitsaðferðirnar, sem framleiðandinn notar og lýst er í umsóknarskjölunum í samræmi við h-lið 3. mgr. 8. gr., séu fullnægjandi.
3. Hafa heimild til að krefja umsækjanda um frekari upplýsingar en þær sem fylgja umsókninni, eftir því sem við á, varðandi þau atriði sem tilgreind eru í 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. Velji lögbær yfirvöld þennan kost lengist fresturinn, sem mælt er fyrir um í 17. gr., sem nemur þeim tíma sem liður þar til umbeðnum viðbótarupplýsingum hefur verið skilað. Fresturinn lengist á sama hátt sem nemur þeim tíma sem umsækjandi fær, eftir því sem við á, til að skýra mál sitt munnlega eða skriflega.

20. gr.

Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til þess að tryggja að:

- a) lögbær yfirvöld sannreyni að framleiðendur og innflytjendur lyfja frá þriðju löndum séu færir um að framleiða þau í samræmi við upplýsingarnar sem gefnar eru skv. d-lið 3. mgr. 8. gr. og/eða gera eftirlitsprófanir í samræmi við þær aðferðir sem lýst er í upplýsingunum sem fylgja umsókninni skv. h-lið 3. mgr. 8. gr.,
- b) lögbær yfirvöld geti heimilað, í undantekningartilvikum og réttlætlanlegum tilvikum, framleiðendum og innflytjendum lyfja frá þriðju löndum að láta ákveðin stig framleiðslunnar og/eða tiltekinn hluta af eftirlitsprófununum, sem um getur í a-lið, í hendur þriðju aðila; í slíkum tilvikum skal eftirlit lögbærra yfirvalda einnig fara fram í viðkomandi starfsstöðvum.

21. gr.

1. Þegar markaðsleyfið hefur verið veitt skulu lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríki tilkynna handhafa þess um þá samantekt á eiginleikum lyfsins sem þau hafa samþykkt.

2. Lögbær yfirvöld skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að upplýsingarnar, sem fram koma í samantektinni, séu í samræmi við það sem samþykkt var þegar markaðsleyfið var veitt eða eftir það.

3. Lögbær yfirvöld skulu senda Lyfjamálastofnun Evrópu afrit af leyfinu ásamt samantekt á eiginleikum lyfsins.

4. Lögbær yfirvöld skulu semja matsskýrslu og gera athugasemdir við tilskildu skjölin að því er varðar niðurstöður úr efnagreiningum, líflyfja- og eiturefnafræðilegum prófunum og klínískum prófunum á viðkomandi lyfi. Matsskýrsluna skal ávallt uppfæra um leið og nýjar upplýsingar liggja fyrir sem hafa þýðingu fyrir mat á gæðum, öryggi eða verkun viðkomandi lyfs.

22. gr.

Í undantekningartilvikum og að höfðu samráði við umsækjanda er heimilt að veita leyfi sem bundið er tilteknum sérkvöðum, þ.m.t.:

- frekari rannsóknum eftir að leyfið hefur verið veitt,
- að tilkynnt sé um aukaverkanir lyfsins.

Þessar sérstöku ákvarðanir má aðeins taka á hlutlögum og sannanlegum forsendum og skulu þær grundvallast á einni af ástæðunum sem um getur í G-lið 4. hluta í I. viðauka.

23. gr.

Þegar leyfi hefur verið veitt skal handhafi þess taka mið af framförum á sviði tækni og vísinda, að því er varðar framleiðslu- og eftirlitsaðferðirnar, sem kveðið er á um í d- og h-liðum 3. mgr. 12. gr., og gera allar þær breytingar sem þörf er á til að hægt sé að framleiða viðkomandi lyf og hafa eftirlit með viðurkenndum vísindaaðferðum.

Lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríki skulu viðurkenna þessar breytingar.

24. gr.

Leyfið gildir í fimm ár og skal endurnýjað til fimm ára í senn leggi leyfishafi fram umsókn um endurnýjun að minnsta kosti þremur mánuðum áður en leyfið rennur út og eftir að lögbæra yfirvaldið hefur kynnt sér tilskilin skjöl sem innihalda meðal annars ítarleg gögn um lyfjagát og aðrar upplýsingar sem máli skipta við eftirlit með lyfinu.

25. gr.

Leyfið hefur ekki áhrif á refsí- eða skaðabótaskyldu framleiðanda og, þar sem við á, handhafa markaðsleyfisins.

26. gr.

Synja skal um markaðsleyfi ef sannprófun á upplýsingum og skjölum, sem tilgreind eru í 8. gr. og 1. mgr. 10. gr., sýnir:

- a) að lyfið sé skaðlegt við venjuleg notkunarskilyrði, eða
- b) að lyfið hafi ekki lækningaverkun eða að umsækjandi hafi ekki fært sönnur á lækningaverkun þess svo fullnægjandi þyki, eða
- c) að þátt- og magnbundin samsetning þess sé ekki eins og staðhæft var.

Enn fremur skal synja um leyfi ef upplýsingar og skjöl sem fylgja, umsókninni til stuðnings, eru ekki í samræmi við ákvæði 8. gr. og 1. mgr. 10. gr.

4. KAFLI

Gagnkvæm viðurkenning á leyfum

27. gr.

1. Hér með er stofnuð sérlyfjanefnd, hér á eftir kölluð „nefndin“, til að auðvelda aðildarríkjunum að taka sameiginlegar ákvarðanir um leyfi fyrir lyfjum, á grundvelli vísindalegra viðmiðana fyrir gæðum, öryggi og verkun, og

koma þannig á frjálsum flutningum lyfja innan bandalagsins. Nefndin skal vera hluti af Lyfjamálastofnun Evrópu.

2. Til viðbótar við önnur störf, sem nefndinni ber að gegna samkvæmt lögum bandalagsins, skal hún fjalla um öll mál sem lögð eru fyrir hana í samræmi við þessa tilskipun og varða veitingu, breytingu, tímabundna niðurfellingu eða afturköllun markaðsleyfis fyrir lyfi.

3. Nefndin setur sér starfsreglur.

28. gr.

1. Áður en handhafi leyfis leggur inn umsókn um viðurkenningu á markaðsleyfi skal hann tilkynna aðildarríkinu, sem veitti leyfið sem umsóknin byggist á (hér á eftir nefnt „tilvísunaraðildarríki“), að umsókn verði lögð fram í samræmi við þessa tilskipun og geta allra viðbóta við upphaflegu skjölin; sama aðildarríki getur krafist umsækjanda um þær upplýsingar og þau tilskildu skjöl sem gera því kleift að sannreyna að tilskildu skjölin, sem lögð eru fram, séu eins og þau sem lágu til grundvallar leyfisveitingunni.

Að auki skal handhafi leyfisins fara þess á leit við tilvísunaraðildarríkið að það semji matsskýrslu um viðkomandi lyf eða, ef þurfa þykir, uppfæri fyrirliggjandi matsskýrslu. Aðildarríkið skal semja matsskýrsluna eða uppfæra hana innan 90 daga frá móttöku beiðinnar.

Um leið og umsóknin er lögð fram í samræmi við 2. mgr. skal tilvísunaraðildarríkið senda matsskýrsluna til aðildarríkisins eða aðildarríkjanna sem umsóknin varðar.

2. Til þess að öðlast viðurkenningu, samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í þessum kafla, í einu eða fleiri aðildarríkjum á markaðsleyfi sem aðildarríki gefur út skal handhafi leyfisins leggja fram umsókn fyrir lögbær yfirvöld hlutaðeigandi aðildarríkis eða aðildarríkja, ásamt upplýsingum og tilskildum skjölum sem um getur í 8. gr., 1. mgr. 10. gr. og 11. gr. Hann skal votta að tilskilda skjalið sé eins og tilskilda skjalið sem tilvísunaraðildarríkið samþykkti eða tilgreina allar viðbætur eða breytingar. Í síðara tilvikinu skal hann votta að samantektin á eiginleikum lyfisins, sem hann leggur til í samræmi við 11. gr., sé eins og sú sem tilvísunaraðildarríkið samþykkti í samræmi við 21. gr. Enn fremur skal hann votta að tilskilin skjöl, sem lögð eru fram sem hluti af þessari málsmeðferð, séu alls staðar eins.

3. Handhafi markaðsleyfisins skal senda Lyfjamálastofnuninni umsóknina, tilkynna henni um öll hlutaðeigandi aðildarríki og þá daga sem leggja skal umsóknina inn og senda henni afrit af lyfinu sem tilvísunaraðildarríkið veitti. Hann skal einnig senda Lyfjamálastofnuninni afrit af öllum slíkum leyfum sem önnur aðildarríki kunna að hafa veitt, að því er varðar hlutaðeigandi lyf, og tilkynna hvort einhverjar leyfisumsóknir séu til umfjöllunar í einhverju aðildarríki.

4. Hvert aðildarríki skal viðurkenna markaðsleyfið, sem tilvísunaraðildarríkið veitti, innan 90 daga frá móttöku umsóknar og matsskýrslu, nema í því undantekningartilviki sem kveðið er á um í 1. mgr. 29. gr. Þetta skal tilkynna tilvísunaraðildarríkinu sem veitti upprunalega leyfið, hinum aðildarríkjunum sem umsóknin varðar, Lyfjamálastofnuninni og handhafa markaðsleyfis lyfsins.

29. gr.

1. Telji aðildarríki að ástæða sé til þess að ætla að markaðsleyfi fyrir viðkomandi lyfi geti stofnað almannaheilbrigði í hættu skal það þegar í stað tilkynna það umsækjanda, tilvísunaraðildarríkinu, sem veitti upprunalega leyfið, öðrum aðildarríkjunum, sem umsóknin kann að varða, og Lyfjamálastofnuninni. Aðildarríkið skal færa ítarleg rök fyrir þessu og tilgreina hvaða aðgerðir kunni að vera nauðsynlegar til að lagfæra hugsanlega annmarka á umsókninni.

2. Öll aðildarríki, sem hlut eiga að máli, skulu reyna eftir fremsta megni að komast að samkomulagi um aðgerðir vegna umsóknarinnar. Þau skulu gefa umsækjanda færi á að koma sjónarmiðum sínum á framfæri, munnlega eða skriflega. Hafi aðildarríkin hins vegar ekki komist að samkomulagi innan þeirra tímamarka sem um getur í 4. mgr. 28. gr. skulu þau þegar í stað vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til að hún vísi því til nefndarinnar til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferð þeirri sem mælt er fyrir um í 32. gr.

3. Hlutaðeigandi aðildarríki skulu leggja ítarlega greinargerð fyrir nefndina um þau mál, sem ekki hefur náðst samkomulag um, og ástæðurnar fyrir ágreiningnum innan þeirra tímamarka sem um getur í 4. mgr. 28. gr. Umsækjandinn skal fá afrit af þessum upplýsingum.

4. Um leið og umsækjandi fær tilkynningu um að málinu hafi verið vísað til nefndarinnar skal hann senda nefndinni afrit af upplýsingum þeim og gögnum sem um getur í 2. mgr. 28. gr.

30. gr.

Hafi margar umsóknir um markaðsleyfi fyrir tilteknu lyfi verið lagðar fram í samræmi við 8. gr., 1. mgr. 10. gr. og 11. gr. og aðildarríkin tekið ólíkar ákvarðanir um leyfi fyrir lyfinu eða tímabundna niðurfellingu leyfis eða afturköllun leyfis getur aðildarríki eða framkvæmdastjórnin eða handhafi markaðsleyfisins vísað málinu til nefndarinnar til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferð þeirri sem mælt er fyrir um í 32. gr.

Hlutaðeigandi aðildarríki, handhafi markaðsleyfisins eða framkvæmdastjórnin skal tilgreina nákvæmlega hvaða máli er vísað til nefndarinnar til umfjöllunar og, ef við á, tilkynna það framangreindum handhafa.

Aðildarríkin og handhafi markaðsleyfisins skulu senda nefndinni allar tiltækar upplýsingar um viðkomandi mál.

31. gr.

Aðildarríkin eða framkvæmdastjórnin eða umsækjandi eða handhafi markaðsleyfis geta, í sérstökum tilvikum þar sem bandalagið hefur hagsmuna að gæta, vísað málinu til nefndarinnar til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferð þeirri sem mælt er fyrir um í 32. gr. áður en tekin er ákvörðun um beiðni um markaðsleyfi, tímabundna niðurfellingu leyfis eða afturköllun leyfis eða aðrar þær breytingar á skilmálum markaðsleyfis sem nauðsynlegar kunna að virðast, einkum til að taka tillit til þeirra upplýsinga sem aflað er í samræmi við IX. bálk.

Hlutaðeigandi aðildarríki eða framkvæmdastjórnin skal tilgreina nákvæmlega hvaða máli er vísað til nefndarinnar til umfjöllunar og tilkynna það handhafa markaðsleyfisins.

Aðildarríkin og handhafi markaðsleyfisins skulu senda nefndinni allar tiltækar upplýsingar um viðkomandi mál.

32. gr.

1. Þegar vísað er til þeirrar málsmeðferðar sem er lýst í þessari grein skal nefndin fjalla um viðkomandi mál og skila rökstuddu álitinu innan 90 daga frá þeim degi er málinu var vísað til hennar.

Séu mál hins vegar lögð fyrir nefndina í samræmi við 30. og 31. gr. er heimilt að lengja frestinn um 90 daga.

Ef málið er brýnt getur nefndin samþykkt styttri frest að tillögu formannsins.

2. Til að fjalla um málið getur nefndin tilnefnt einn nefndarmanna sem skýrslugjafa. Nefndin getur einnig tilnefnt óháða sérfræðinga til ráðgjafar í sérstökum málum. Þegar nefndin tilnefnir sérfræðinga skal hún skilgreina verkefni þeirra og tilgreina þann frest sem þeir hafa til að leysa þessi verkefni.

3. Í þeim tilvikum, sem um getur í 29. og 30. gr., skal nefndin gefa handhafa markaðsleyfisins færi á að koma á framfæri munnlegum eða skriflegum skýringum áður en hún skilar álitinu.

Í því tilviki, sem um getur í 31. gr., er heimilt að krefja handhafa markaðsleyfisins um munnlegar eða skriflegar skýringar.

Nefndin getur, telji hún ástæðu til, boðið hverjum sem er að leggja fram upplýsingar um mál sem hún hefur til umfjöllunar.

Nefndin getur lengt frestinn, sem um getur í 1. mgr., til að gefa handhafa markaðsleyfisins tækifæri til að undirbúa útskýringar sínar.

4. Lyfjamálastofnunin skal þegar í stað tilkynna það handhafa markaðsleyfisins ef það er álit nefndarinnar:

— að umsóknin standist ekki viðmiðanir um veitingu leyfis, eða

— að breyta þurfi samantektinni á eiginleikum lyfsins, sem umsækjandinn leggur til, í samræmi við 11. gr., eða

— að leyfið skuli bundið skilyrðum, þ.e.a.s. skilyrðum sem teljast nauðsynleg fyrir örugga og árangursríka notkun lyfsins, þ.m.t. lyfjagát, eða

— að fella skuli markaðsleyfið niður um tíma, breyta því eða afturkalla það.

Handhafi markaðsleyfisins getur tilkynnt Lyfjamálastofnuninni skriflega, innan 15 daga frá móttöku álitsins, að hann ætli að áfrýja. Ef svo er skal hann senda Lyfjamálastofnuninni rökstudda greinargerð um áfrýjun innan 60 daga frá móttöku álitsins. Innan 60 daga frá því að nefndin fær greinargerðina í hendur skal hún fjalla um það hvort álitid skuli endurskoðað og skulu ályktanir nefndarinnar um áfrýjunina fylgja með matsskýrslunni sem um getur í 5. mgr.

5. Innan 30 daga frá því að nefndin skilar lokaálitni skal Lyfjamálastofnunin senda það til aðildarríkjanna, framkvæmdastjórnarinnar og handhafa markaðsleyfisins ásamt skýrslu um mat nefndarinnar á lyfinu og rökum fyrir ályktunum hennar.

Ef í álitinu er mælt með veitingu leyfis eða áframhaldandi leyfi til að setja viðkomandi lyf á markað skulu eftirfarandi skjöl fylgja álitinu:

- a) drög að samantekt á eiginleikum lyfsins eins og um getur í 11. gr.;
- b) skilyrði fyrir útgáfu leyfisins skv. 4. mgr.

33. gr.

Innan 30 daga frá því að álitid berst framkvæmdastjórninni skal hún semja drög að ákvörðun um umsóknina með hliðsjón af lögum bandalagsins.

Ef fyrirhugað er að veita markaðsleyfi samkvæmt drögum skulu skjölin, sem um getur í a- og b-lið 5. mgr. 32. gr., fylgja.

Ef svo ólíklega vill til að drögin séu ekki í samræmi við álit Lyfjamálastofnunarinnar skal framkvæmdastjórnin einnig láta fylgja ítarlega skýringu á ástæðunum fyrir þessum mun.

Drögin skulu send til aðildarríkjanna og umsækjandans.

34. gr.

1. Taka skal lokaákvörðun um umsóknina í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 2. mgr. 121. gr.

2. Breyta skal starfsreglum fastanefndarinnar, sem um getur í 1. mgr. 121. gr., svo að tekið sé tillit til þeirra starfa sem henni ber að gegna í samræmi við þennan kafla.

Breytingarnar fela í sér eftirfarandi:

— fastanefndin skal skila skriflegu álitni nema í þeim tilvikum sem um getur í þriðju málsgrein 33. gr.,

— hvert aðildarríki fær að minnsta kosti tuttugu og átta daga til að senda framkvæmdastjórninni skriflegar athugasemdir við drögin að ákvörðuninni,

— hvert aðildarríki getur krafist þess skriflega að fastanefndin fjalli um drögin enda færi það ítarleg rök fyrir kröfu sinni.

Sé það álit framkvæmdastjórnarinnar að skriflegar athugasemdir aðildarríkis veiki veigamiklar, nýjar efasemdir, vísindalegs eða tæknilegs eðlis, sem ekki er gerð grein fyrir í álitni Lyfjamálastofnunarinnar skal formaðurinn gera hlé á málsmeðferðinni og vísa umsókninni aftur til Lyfjamálastofnunarinnar til frekari umfjöllunar.

Framkvæmdastjórnin samþykkir nauðsynleg ákvæði til að koma ákvæðum þessarar málsgreinar í framkvæmd í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 2. mgr. 121. gr.

3. Ákvörðun, sem um getur í 1. mgr., skal beint til hlutaðeigandi aðildarríkja og tilkynnt handhafa markaðsleyfisins. Aðildarríkin skulu annaðhvort veita eða afturkalla markaðsleyfi eða gera þær breytingar á skilmálum markaðsleyfis, sem eru nauðsynlegar til að hlíta ákvörðuninni, innan 30 daga frá birtingu hennar. Þau skulu tilkynna þetta framkvæmdastjórninni og Lyfjamálastofnuninni.

35. gr.

1. Sérhver umsókn handhafa markaðsleyfis um breytingu á markaðsleyfi, sem hefur verið veitt í samræmi við ákvæði þessa kafla, skal lögð fyrir öll aðildarríki sem hafa þegar leyft viðkomandi lyf.

Framkvæmdastjórnin skal, í samráði við Lyfjamálastofnunina, samþykkja heppilegt fyrirkomulag á umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfis.

Þetta fyrirkomulag skal fela í sér tilkynningarkerfi eða stjórnsýslumeðferð ef um er að ræða minni háttar breytingar enda sé hugtakið „minni háttar breyting“ skilgreint af nákvæmni.

Framkvæmdastjórnin skal samþykkja þetta fyrirkomulag með framkvæmdarreglugerð í samræmi við þá málsmeðferð sem um getur í 2. mgr. 121. gr.

2. Sé gerðardómsmál lagt fyrir framkvæmdastjórnina gildir málsmeðferðin, sem mælt er fyrir um í 32., 33. og 34. gr., á hliðstæðan hátt um breytingar á markaðsleyfum.

36. gr.

1. Telji aðildarríki að nauðsynlegt sé að breyta skilmálum markaðsleyfis, sem veitt hefur verið í samræmi við ákvæði þessa kafla, fella það niður um tíma eða afturkalla það til að vernda almannaheilbrigði skal það þegar í stað vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til meðferðar samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 32., 33. og 34. gr.

2. Með fyrirvara um ákvæði 31. gr. er aðildarríki heimilt, í undantekningartilvikum og ef brýnt er að grípa skjótt til aðgerða til að vernda almannaheilbrigði, að stöðva tímabundið markaðssetningu og notkun lyfs á yfirráðasvæði sínu þar til endanleg ákvörðun er tekin. Það skal tilkynna framkvæmdastjórninni og hinum aðildarríkjunum eigi síðar en næsta virka dag um ástæðurnar fyrir aðgerðunum.

37. gr.

Ákvæði 35. og 36. gr. skulu gilda á hliðstæðan hátt um lyf sem aðildarríkin hafa veitt markaðsleyfi fyrir, að fengnu álitni nefndarinnar skv. 4. gr. tilskipunar 87/22/EBE, fyrir 1. janúar 1995.

38. gr.

1. Lyfjamálastofnunin skal birta árlega skýrslu um beitingu þeirrar málsmeðferðar sem mælt er fyrir um í þessum kafla og senda Evrópuþinginu og ráðinu skýrsluna til upplýsingar.

2. Fyrir 1. janúar 2001 skal framkvæmdastjórnin birta ítarlega skýrslu um beitingu málsmeðferðarinnar sem mælt er fyrir um í þessum kafla og leggja til nauðsynlegar breytingar til að bæta hana ef þurfa þykir.

Ráðið skal taka ákvörðun um tillögu framkvæmdastjórnarinnar, samkvæmt þeim skilyrðum sem kveðið er á um í sáttmálanum, innan árs frá því að hún er lögð fram.

39. gr.

Ákvæði 27. til 34. gr. skulu ekki gilda um smáskammtalyf sem um getur í 2. mgr. 16. gr.

IV. BÁLKUR

FRAMLEIÐSLA OG INNFLUTNINGUR

40. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að framleiðsla lyfja á yfirráðasvæði þeirra sé háð leyfi. Einnig er skylt að krefjast framleiðsluleyfisins þrátt fyrir að framleiddu lyfin séu ætluð til útflutnings.

2. Skylt er að hafa leyfið, sem um getur í 1. mgr., fyrir framleiðslu, í heild eða að hluta, og skömmtun, pökkun eða söluumbúnaði lyfja.

Leyfið skal þó ekki gert að skilyrði fyrir því að útbúa lyf, skammta þau, skipta um umbúðir eða annast söluumbúnað þegar þessi vinna fer eingöngu fram á smásölustigi og er í höndum lyfjafræðinga í lyfjabúðum eða annarra sem aðildarríkin hafa veitt heimild til að vinna slík verk.

3. Skylt er að hafa leyfið, sem um getur í 1. mgr., fyrir lyfjum sem flutt eru inn í aðildarríki frá þriðju löndum. Ákvæði þessa bálks og ákvæði 118. gr. skulu gilda jafnt um innflutt lyf sem lyfjaframleiðslu.

41. gr.

Til að fá framleiðsluleyfi skal umsækjandinn fullnægja eftirfarandi lágmarksskilyrðum:

- a) að tiltaka nákvæmlega hvaða lyf hann hyggst framleiða eða flytja inn og í hvaða formi, svo og framleiðslu- og/eða eftirlitsstað þeirra;
- b) að hafa til umráða nægilegt og hentugt húsnæði fyrir framleiðsluna eða innflutninginn, tæknibúnað og eftirlitsaðstöðu til að fullnægja lagaskilyrðum sem hlutadeigandi aðildarríki setur um framleiðslu, eftirlit og geymslu lyfja í samræmi við 20. gr.;
- c) að hafa í þjónustu sinni minnst einn menntaðan og hæfan einstakling skv. 48. gr.

Umsækjandi skal leggja fram nákvæmar upplýsingar í umsókn sinni til að staðfesta að hann uppfylli framangreind skilyrði.

42. gr.

1. Lögbert yfirvald aðildarríkisins skal ekki veita framleiðsluleyfið fyrr en fulltrúar þess hafa staðfest með rannsókn að allar upplýsingarnar, sem eru veittar skv. 41. gr., séu réttar.

2. Til að tryggja að skilyrðin, sem um getur í 41. gr., séu uppfyllt má binda leyfið við uppfyllingu ákveðinna skilyrða, annaðhvort þegar leyfið er veitt eða innan tiltekins frests.

3. Leyfið gildir einungis fyrir vinnuhúsnæði, sem er tiltekið í umsókninni, og þau lyf og lyfjaform sem tiltekin eru í sömu umsókn.

43. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að málsmeðferð við veitingu leyfisins sé lokið innan 90 daga frá þeim degi sem umsóknin berst lögbærum yfirvöldum.

44. gr.

Óski handhafi markaðsleyfisins að breyta einhverjum þeim upplýsingum sem um getur í a- og b-liðum fyrstu málsgreinar 41. gr. skal málsmeðferð viðvíkjandi beiðni hans ekki vara lengur en 30 daga. Í undantekningartilvikum má lengja þennan frest í allt að 90 daga.

45. gr.

Lögbært yfirvald aðildarríkisins getur krafist frekari skýringa frá umsækjanda á þeim upplýsingum, sem veittar eru skv. 41. gr., og um menntaða og hæfa einstaklinginn sem um getur í 48. gr. Nýti lögbæra yfirvaldið sér þennan rétt sinn lengist fresturinn, sem um getur í 43. og 44. gr., sem nemur þeim tíma sem þarf til að útvega nauðsynlegar viðbótarupplýsingar.

46. gr.

Handhafi markaðsleyfisins skal fullnægja eftirfarandi lágmarksskilyrðum:

- a) að hafa í þjónustu sinni starfsfólk sem uppfyllir lagaskilyrði í hlutaðeigandi aðildarríki, bæði að því er varðar framleiðslu og eftirlit;
- b) að afhenda lyf, sem hann hefur leyfi til að framleiða, eingöngu í samræmi við lög hlutaðeigandi aðildarríkja;
- c) að tilkynna lögbærum yfirvöldum fyrir fram um allar breytingar sem hann hyggst gera á upplýsingum sem veittar eru skv. 41. gr.; lögbærum yfirvöldum skal þó þegar tilkynnt um það ef nýr aðili tekur óvænt við af menntaða og hæfa einstaklingnum sem um getur í 48. gr.;
- d) að veita fulltrúum lögbærra yfirvalda í hlutaðeigandi aðildarríki aðgang að vinnuhúsnæði sínu hvenær sem er;
- e) að gera menntaða og hæfa einstaklingnum, sem um getur í 48. gr., kleift að inna af hendi skyldur sínar, t.d. með því að útvega honum allan nauðsynlegan búnað til þess;
- f) að fara að grundvallar- og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð eins og kveðið er á um í lögum bandalagsins.

47. gr.

Þær grundvallar- og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð, sem um getur í f-lið 46. gr., skulu settar fram í tilskipun í samræmi við þá málsmeðferð sem um getur í 2. mgr. 121. gr.

Framkvæmdastjórnin skal birta ítarlegar viðmiðunarreglur í samræmi við grundvallarreglurnar og endurskoða þær eftir þörfum með hliðsjón af framförum á sviði tækni og vísinda.

48. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að handhafi markaðsleyfisins hafi til frambúðar og stöðugt að minnsta kosti einn menntaðan og hæfan einstakling í þjónustu sinni sem, í samræmi við þau skilyrði sem mælt er fyrir um í 49. gr., hefur aðallega þeim skyldum að gegna sem lýst er í 51. gr.

2. Uppfylli leyfishafinn sjálfur skilyrðin um menntun og hæfi sem mælt er fyrir um í 49. gr. getur hann tekið á sig þær skyldur sem um getur í 1. mgr.

49. gr.

1. Aðildarríkin skulu tryggja að einstaklingurinn, sem um getur í 48. gr., uppfylli lágmarksskilyrði um menntun og hæfi sem um getur í 2. og 3. mgr.

2. Þessi menntaði og hæfi einstaklingur skal geta framvísað prófskírteini, vottorði eða öðrum vitnisburði um formlega menntun og hæfi sem honum hefur verið veittur að loknu háskólanámi eða öðru námi sem, að mati hlutaðeigandi aðildarríkis, jafngildir því, varir í fjögur ár hið minnsta og felur í sér bæði bóklegt og verklegt nám í einhverri af eftirfarandi raungreinum: lyfjafræði, læknisfræði, dýralæknisfræði, efnafræði, lyfjaefna- og lyfjatækni-fræði og líffræði.

Þriggja og hálfis árs háskólanám er þó talið nægjanlegt þegar því fylgir bæði verklegt og bóklegt starfsnám sem varir í eitt ár hið minnsta og felur í sér a.m.k. sex mánaða þjálfunartíma í lyfjabúð sem er opin almenningi og náminu lýkur með prófi á háskólastigi.

Þegar fyrir hendi eru í sama aðildarríki tvær námsbrautir í háskóla eða tvær námsbrautir sem yfirvöld viðurkenna sem jafngildar og önnur þeirra felur í sér fjögurra ára nám en hin þriggja ára nám, telst prófskírteini, vottorð eða annar vitnisburður um formlega menntun og hæfi, sem veittur er í lok þriggja ára háskólanáms eða viðurkennds jafngildis þess, fullnægja þeim skilyrðum um lengd námstíma, sem um getur í fyrstu málsgrein, að því leyti sem prófskírteini, vottorð eða annar vitnisburður um formlega menntun og hæfi, sem veittur er að loknu námi í báðum tilvikum, eru viðurkennd sem jafngild í hlutaðeigandi aðildarríki.

Umrædd námsbraut skal a.m.k. fela í sér bóklegt og verklegt nám í þeim undirstöðunámsgreinum sem hér verða taldar:

- hagnýt eðlisfræði,
- almenn og ólífræn efnafræði,

- lífræn efnafræði,
- efnagreining,
- lyfjaefnafræði, þ.m.t. efnagreining lyfja,
- almenn og hagnýt lífefnafræði (læknisfræðileg),
- lífeðlisfræði,
- örverufræði,
- líflyfjafræði,
- lyftæknifræði,
- eiturefnafræði,
- náttúrufræði lyfja (sem fjallar um samsetningu og áhrif virkra efnisþátta í náttúrulegum efnum úr plöntu- og dýraríkinu).

Námið í þessum greinum skal vera þannig samansett að hlutaðeigandi einstaklingur geti, að námi loknu, gegnt þeim skyldum sem tilgreindar eru í 51. gr.

Samræmist tiltekin prófskírteini, vottorð eða annar vitnisburður um formlega menntun og hæfi, sem um getur í fyrstu undirgreininni, ekki þeim viðmiðunum sem mælt er fyrir um í þessari málsgrein skulu lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríki tryggja að hlutaðeigandi einstaklingur geti sýnt fram á nauðsynlega þekkingu í viðkomandi námsgreinum.

3. Menntaði og hæfi einstaklingurinn skal hafa a.m.k. tveggja ára starfsreynslu hjá fyrirtæki eða fyrirtækjum, sem hafa leyfi til að framleiða lyf, og hafa fengist við þáttbundna greiningu lyfja, magnbundna greiningu virkra efna og við annars konar prófanir og eftirlit sem þörf er á til að tryggja gæði lyfja.

Heimilt er að stytta starfsreynslutímam um eitt ár sé um að ræða a.m.k. fimm ára háskólanám og um eitt og hálf ár sé um að ræða a.m.k. sex ára háskólanám.

50. gr.

1. Einstaklingi, sem vinnur þau verk sem ætluð eru þeim einstaklingi, sem um getur í 48. gr., við gildistöku tilskipunar 79/319/EBE í hlutaðeigandi aðildarríki, en sem uppfyllir ekki ákvæði 49. gr., er heimilt að vinna umrædd verk áfram í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Handhafi prófskírteinis, vottorðs eða annars vitnisburðar um formlega menntun og hæfi, sem veittur er að loknu háskólanámi eða öðru námi sem jafngildir því, að mati hlutaðeigandi aðildarríkis, í raungrein sem gerir honum kleift samkvæmt lögum hlutaðeigandi aðildarríkis að vinna verk þess einstaklings, sem um getur í 48. gr., getur talist hæfur, hafi hann byrjað nám sitt fyrir 21. maí 1975, til að vinna verk þess einstaklings, sem um getur í 48. gr., í hlutaðeigandi ríki, að því tilskildu að hann hafi þegar unnið undir beinni stjórn einstaklingsins, sem um getur í 48. gr., í

a.m.k. tvö ár fyrir 21. maí 1985, í kjölfar tilkynningar þessarar tilskipunar, við eftirtalin störf hjá fyrirtæki eða fyrirtækjum með framleiðsluleyfi: við umsjón með framleiðslu og/eða við þátt- og magnbundna greiningu virkra efna og nauðsynlegar prófanir og eftirlit til að tryggja gæði lyfja.

Hafi hlutaðeigandi einstaklingur aflað sér þeirrar starfsreynslu, sem um getur í fyrstu undirgrein, fyrir 21. maí 1965 er honum ekki heimilt að takast á hendur slíka starfsemi fyrir en að loknum eins árs starfsreynslutíma til viðbótar samkvæmt skilyrðum sem sett eru í þeirri undirgrein.

51. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem um getur í 48. gr., beri, með fyrirvara um tengsl hans við handhafa framleiðsluleyfisins, ábyrgð, að því er varðar málsmeðferðina sem um getur í 56. gr., á því að tryggja að:

- a) þegar um er að ræða lyf, framleidd í hlutaðeigandi aðildarríki, að hver framleiðslulota lyfja hafi verið framleidd og prófuð í samræmi við gildandi lög í þessu aðildarríki og í samræmi við skilyrði fyrir markaðsleyfi;
- b) þegar um er að ræða lyf, flutt inn frá þriðju löndum, að á hverri framleiðslulotu hafi verið gerð full, þáttbundin greining í innflutningslandinu, að a.m.k. öll virk innihaldsefni hafi verið greind á magnbundinn hátt og að annars konar prófanir og eftirlit, sem þörf er á til að tryggja gæði lyfja í samræmi við skilyrði fyrir markaðsleyfinu, hafi líka farið fram.

Hafi framleiðslulotur lyfja staðist gæðaeftirlit í einu aðildarríki skulu þær undanþegar eftirlitinu ef þær eru markaðssettar í öðru aðildarríki og þeim fylgja eftirlitsskýrslur sem undirritaðar eru af menntuðum og hæfum einstaklingi.

2. Hafi bandalagið, þegar lyf eru flutt inn frá þriðja landi, gert samkomulag við útflutningslandið til að tryggja að framleiðandi lyfsins noti staðla um góða framleiðsluhætti, sem eru a.m.k. sambærilegir þeim sem mælt er fyrir um í bandalaginu, og til að tryggja að eftirlitinu, sem um getur í b-lið fyrstu undirgreinar 1. mgr., hafi verið sinnt í útflutningslandinu má leysa menntaða og hæfa einstaklinginn undan ábyrgðinni á eftirlitinu.

3. Í öllum tilvikum, og sérstaklega þegar lyf eru sett í sölu, skal menntaði og hæfi einstaklingurinn staðfesta í þar til gerðri skrá eða sambærilegu skjali að hver framleiðslulota uppfylli ákvæði þessarar greinar; sjá verður til þess að

umrædd skrá eða sambærilegt skjal sé jafnan uppfært með tilliti til aðgerða og að fulltrúar lögbærra yfirvalda hafi aðgang að skránni eða skjalinu þann tíma sem tiltekinn er í lögum hlutaðeigandi aðildarríkis, þó eigi skemur en fimm ár.

52. gr.

Aðildarríkin skulu tryggja að þeir menntuðu og hæfu einstaklingar, sem um getur í 48. gr., inni af hendi skyldur sínar, annaðhvort með viðeigandi ráðstöfunum á sviði stjórnsýslu eða með því að setja þeim ákveðnar siðareglur starfsgreinar.

Aðildarríkjunum er heimilt að víkja slíkum einstaklingi frá um tíma þegar yfir standa stjórnvalds- eða refsiaðgerðir á hendur honum vegna vanefnda á skyldum í starfi.

53. gr.

Ákvæði þessa bóls skulu einnig gilda um smáskammtalyf.

V. BÁLKUR

MERKINGAR OG FYLGISEÐLAR LYFJA

54. gr.

Á ytri umbúðum lyfja skulu koma fram eftirfarandi upplýsingar eða á innri umbúðum ef engar ytri umbúðir eru:

- heiti lyfs ásamt samheiti ef lyfið inniheldur aðeins eitt virkt efni og heiti lyfsins er sérheiti; sé lyf fáanlegt í mismunandi lyfjaformum og/eða mismunandi styrkleika skal lyfjaformið og/eða styrkleikinn (t.d. fyrir ungbörn, börn, fullorðna eftir því sem við á) vera hluti af heiti lyfsins;
- heiti og magn virkra innihaldsefna í hverjum afmældum skammti eða sem rúmmálseining eða þyngdareining, eftir því um hvaða lyfjaform er að ræða og skal nota samheiti efnanna;
- lyfjaform og magn innihalds greint í þyngd, rúmmáli eða fjölda einstakra skammta lyfsins;
- tilgreina skal þau hjálparefni sem hafa þekkta verkun eða áhrif og eru tiltekin í viðmiðunarreglunum sem birtar eru skv. 12. gr. En sé um að ræða stungulyf, lyf til útvortis nota eða augnlyf ber að tilgreina öll hjálparefni;
- aðferð við lyfjagjöf og, ef þurfa þykir, íkomuleið;
- sérstök viðvörðun um að lyfið skuli geyma þar sem börn ná ekki til;

- sérstök viðvörðun, ef þörf er á henni fyrir viðkomandi lyf;
- fyrningardagsetning, nákvæmlega tilgreind (mánuður, ár);
- sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru;
- sérstakar varúðarráðstafanir við förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs, eftir því sem við á;
- nafn og heimilisfang handhafa markaðsleyfis lyfsins;
- númer markaðsleyfis lyfsins;
- númer framleiðslulotu;
- notkunarleiðbeiningar um sjálfval lyfja.

55. gr.

1. Upplýsingarnar, sem mælt er fyrir um í 54. og 62. gr., skulu skráðar á allar innri umbúðir nema á þær umbúðir sem um getur í 2. og 3. mgr. þessarar greinar.

2. Eftirtaldir upplýsingar skulu a.m.k. skráðar á innri umbúðir lyfja sem pakkað er í þynnur og settar í ytri umbúðir sem samræmast ákvæðum 54. og 62. gr.:

— heiti lyfsins eins og mælt er fyrir um í a-lið 54. gr.,

— nafn handhafa markaðsleyfis lyfsins,

— fyrningardagsetning,

— númer framleiðslulotu.

3. Eftirfarandi upplýsingar skulu a.m.k. skráðar á litlar innri umbúðir þar sem ekki er hægt að koma fyrir upplýsingunum sem mælt er fyrir um í 54. og 62. gr.:

— heiti lyfsins og, ef þurfa þykir, styrkleiki og íkomuleið,

— aðferð við lyfjagjöf,

— fyrningardagsetning,

— númer framleiðslulotu,

— þyngd innihalds, rúmmál eða fjöldi skammtaeininga.

56. gr.

Upplýsingarnar, sem um getur í 54., 55. og 62. gr., skulu auðlesnar, auðskiljanlegar og óafmáanlegar.

57. gr.

Þrátt fyrir ákvæði 60. gr. er aðildarríkjunum heimilt að setja nánari ákvæði um merkingar þannig að fram komi:

- verð lyfsins,
- ákvæði um endurgreiðslu almannatryggingasamtaka,
- ákvæði um afgreiðslu lyfsins til sjúklingsins í samræmi við VI. bálk,
- upplýsingar sem gera það kleift að sanngreina lyfið og ganga úr skugga um að það sé ósvikið.

58. gr.

Í umbúðum allra lyfja skal vera fylgiseðill nema allar upplýsingar, sem krafist er skv. 59. og 62. gr., komi beint fram á ytri eða innri umbúðum lyfjanna.

59. gr.

1. Fylgiseðillinn skal vera í samræmi við samantektina á eiginleikum lyfsins; þar skulu koma fram eftirfarandi upplýsingar í þessari röð:

- a) að því er varðar sanngreiningu lyfsins:
- heiti lyfsins ásamt samheiti ef lyfið inniheldur aðeins eitt virkt efni og heiti lyfsins er sérheiti; sé lyf fáanlegt í mismunandi lyfjaformum og/eða mismunandi styrkleika skal lyfjaformið og/eða styrkleikinn (t.d. fyrir ungbörn, börn, fullorðna) vera hluti af heiti lyfsins,
 - nákvæmar upplýsingar fyrir hvert lyfjaform lyfsins, um heiti virkra efna og hjálparefna og magn virkra efna þar sem nota skal samheiti efnanna,
 - lyfjaform og þyngd innihalds, rúmmál eða fjöldi skammtaeyninga fyrir hvern söluumbúnað lyfsins,
 - flokkun lyfsins (lyfjameðferðarflokkur) eða virknimáti, sett fram á auðskiljanlegu máli fyrir sjúklinginn,
 - nafn og heimilisfang handhafa markaðsleyfis lyfsins og framleiðanda;

b) ábendingar;

c) upplýsingar sem sjúklingur þarf að fá áður en hann notar lyfið:

- frábendingar,
- viðeigandi varúðarráðstafanir við notkun,
- milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir (t.d. við áfengi, tóbak, matvörur) sem geta haft áhrif á virkni lyfsins,
- sérstök viðvörðun.

Í þessum upplýsingum skal:

- taka tillit til sérstaks ástands tiltekinna hópa neytenda (t.d. barna, þungaðra kvenna eða kvenna með börn á brjósti, aldraðra og fólks sem haldið er tilteknum sjúkdómum),
- geta um hugsanleg áhrif á hæfni manna til að aka bifreið eða stjórna hvers kyns vélum ef við á,
- gera grein fyrir þeim hjálparefnum sem tiltekin eru í viðmiðunarreglunum sem birtar eru skv. 65. gr. og mikilvægt er að vita um til að tryggja örugga og skilvirka notkun lyfsins;

d) nauðsynlegar og venjulegar leiðbeiningar um rétta notkun, einkum:

- skammtastærðir,
- aðferð við lyfjagjöf og, ef þörf krefur, íkomuleið,
- tíðni lyfjagjafa þar sem tilgreina skal sérstaklega, ef ástæða er til, hvenær megi eða verði að gefa lyfið,

og, eftir því sem við á, miðað við eðli lyfsins:

- lengd meðferðar, þar sem hún skal takmörkuð,
- aðgerðir sem grípa skal til við ofskömmtnun (t.d. einkenni ofskömmtnunar, neyðarráðstafanir),
- hvað gera skal þegar einum eða fleiri skömmtnun hefur verið sleppt,
- greina skal frá hættu á fráhrarfseinkennum ef þarf;

e) lýsing á óæskilegum verkunum sem geta komið fram við venjulega notkun lyfsins og, ef þurfa þykir, gagnráðstafanir; sjúklingurinn skal sérstaklega hvattur til að

tilkynna lækni sínum eða lyfsala um allar óæskilegar verkanir lyfsins sem ekki er getið um á fylgiseðlinum;

f) tilvísun í fyrningardagsetningu á merkimiða lyfsins ásamt:

— viðvörðun gegn því að nota lyfið eftir þá dagsetningu,

— sérstökum geymsluákvæðum, þar sem við á,

— ef þurfa þykir, viðvörðun að því er varðar ákveðin, sýnileg merki um að lyfið sé skemmt;

g) hvaða dag fylgiseðillinn var síðast endurskoðaður.

2. Þrátt fyrir b-lið 1. mgr. geta lögbær yfirvöld ákveðið að ekki skuli getið um tiltekna ábendingar á fylgiseðlinum ef upplýsingar um þær gætu komið sér mjög illa fyrir sjúklinginn.

60. gr.

Aðildarríkin geta hvorki bannað né hindrað markaðssetningu lyfja á yfirráðasvæðum sínum af ástæðum sem tengjast merkingu eða fylgiseðli ef þau eru í samræmi við ákvæði þessa bálks.

61. gr.

1. Þegar sótt er um markaðsleyfi skal afhenda yfirvöldum, sem eru til þess bær að leyfa markaðssetningu, eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af ytri og innri umbúðum lyfs ásamt tillögu að fylgiseðli.

2. Lögbær yfirvöld skulu synja um markaðsleyfi ef merking lyfsins eða fylgiseðill uppfylla ekki ákvæði þessa bálks eða eru ekki í samræmi við þær upplýsingar sem greint er frá í samantekt á eiginleikum lyfsins.

3. Allar tillögur að breytingum á einhverju atriði í merkingu eða fylgiseðli, sem þessi bálkur tekur til og tengist ekki samantekt á eiginleikum lyfsins, skulu lagðar fyrir yfirvöld sem eru til þess bær að leyfa markaðssetningu. Hafi lögbær yfirvöld ekki andmælt tillögu að breytingu innan 90 daga frá því að beiðni um hana var lögð fyrir þau er umsækjanda heimilt að gera viðkomandi breytingu.

4. Þótt lögbær yfirvöld synji hvorki um markaðsleyfi skv. 2. mgr. né breytingu á merkingu eða fylgiseðli skv. 3. mgr. breytir það ekki almennri, lagalegri ábyrgð framleiðanda eða, eftir því sem við á, handhafa markaðsleyfisins.

62. gr.

Á ytri umbúðum og fylgiseðli mega vera tákni eða myndir til skýringar á ákveðnum upplýsingum, sem um getur í 54. gr. og 1. mgr. 59. gr., og öðrum upplýsingum sem eru í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfsins og eru heilsufræðandi en ekkert má koma fram sem telja má að hafi auglýsingagildi.

63. gr.

1. Upplýsingarnar, sem eru tilgreindar í 54., 59. og 62. gr., skulu skráðar á opinberu tungumáli eða opinberum tungumálum aðildarríkisins þar sem lyfið er sett á markað.

Ákvæði fyrstu undirgreinar koma ekki í veg fyrir að upplýsingarnar séu skráðar á mörgum tungumálum, að því tilskildu að gefnar séu sömu upplýsingar á öllum tungumálum sem eru notuð.

2. Fylgiseðillinn skal vera auðlæsilegur og auðskiljanlegur fyrir notandann og á opinberu tungumáli eða tungumálum aðildarríkisins þar sem lyfið er sett á markað.

Ákvæði fyrstu undirgreinar koma ekki í veg fyrir að fylgiseðilinn sé á mörgum tungumálum, að því tilskildu að gefnar séu sömu upplýsingar á öllum tungumálum sem eru notuð.

3. Lögbær yfirvöld geta veitt undanþágu frá þeirri kvöð að ákveðnar upplýsingar komi fram á merkimiðum og fylgiseðlum tiltekinna lyfja og að fylgiseðillinn skuli vera á opinberu tungumáli eða tungumálum aðildarríkisins þar sem lyfið er sett á markað, ef sjúklingur fær ekki afhent viðkomandi lyf til sjálfsmeðferðar.

64. gr.

Sé ákvæðum þessa bálks ekki hlítt og viðkomandi einstaklingur sinnir ekki tilmælum er lögbærum yfirvöldum aðildarríkjanna heimilt að fella markaðsleyfi tímabundið niður þar til merkingu lyfsins og fylgiseðli hefur verið breytt til samræmis við kröfur þessa bálks.

65. gr.

Ef þörf krefur skal framkvæmdastjórnin gefa út viðmiðunarreglur, einkum varðandi:

— orðalag tiltekinna viðvarana sem eru sérstaklega ætlaðar fyrir ákveðna lyfjaflokka,

— upplýsingar sem eru sérstaklega ætlaðar fyrir sjálfval lyfja,

— læsileika upplýsinga á merkimiða og fylgiseðli,

— aðferðir til að sanngreina lyf og ganga úr skugga um að þau séu ósvikin,

— skrá yfir hjálparefni sem tilgreina verður á merkimiða lyfja og á hvaða hátt þessi hjálparefni skulu tilgreind.

Þessar viðmiðunarreglur skulu samþykktar í formi tilskipunar í samræmi við málsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 121. gr.

66. gr.

1. Merkja skal ytri umbúðir og ílát lyfja, sem innihalda geislavirkar kjarnategundir, í samræmi við reglugerðir um öryggi í flutningum á geislavirkum efnum sem samþykktar hafa verið af Alþjóðakjarnorkumálastofnuninni. Merkingar skulu auk þess vera í samræmi við ákvæðin í 2. og 3. mgr.

2. Á merkimiða á geislalífum skal tilgreina þær upplýsingar sem getið er í 54. gr. Á merkimiðanum á geislalífunum skal auk þess útskýra að fullu táknin á glasinu og taka fram, þegar þurfa þykir og miðað við ákveðinn tíma og dagsetningu, magn geislunar í skammti eða glasi og fjölda hylkja eða, sé um vökva að ræða, fjölda millilítra í íláti.

3. Á miða á hettuglasinu skulu skráðar eftirfarandi upplýsingar:

— heiti eða tákn fyrir lyfið, þ.m.t. heiti eða efnafræðilegt tákn fyrir geislavirku kjarnategundina,

— númer framleiðslulotu og fyrningardagsetning,

— alþjóðatákn fyrir geislavirkni,

— nafn framleiðanda,

— magn geislunar eins og tilgreint er í 2. mgr.

67. gr.

Aðildarríkin skulu sjá til þess að fylgiseðill með ítarlegum leiðbeiningum sé í umbúðum geislavirkra lyfja, geislageita, samstæðna eða forefna geislavirkra lyfja. Semja skal texta fylgiseðils í samræmi við ákvæði 59. gr. Auk þess skal á fylgiseðli geta allra varúðarráðstafana sem notandi og sjúklingur þurfa að gera meðan lyfið er búið til og gefið og sérstakra varúðarráðstafana við förgun umbúða og ónotaðs innihalds.

68. gr.

Með fyrirvara um ákvæði 69. gr. skulu smáskammtalyf merkt í samræmi við ákvæði þessa bálks og auðkennd með því að skrá á merkimiðana, skýrt og auðlæsilega, að um smáskammtalyf sé að ræða.

69. gr.

1. Í viðbót við orðið „smáskammtalyf“, sem skal sýnt á áberandi hátt, skulu í merkingum og, eftir því sem við á, fylgiseðli með lyfjunum, sem um getur í 1. mgr. 14. gr., eingöngu koma fram eftirfarandi upplýsingar:

— vísindaheiti stofnsins eða stofnanna ásamt þynningarstigi og nota skal táknin í lyfjaskránni, sem eru notuð í samræmi við 5. mgr. 1. gr.,

— nafn og heimilisfang skráningarhafans og, eftir því sem við á, framleiðandans,

— aðferð við gjöf og, ef þurfa þykir, íkomuleið,

— fyrningardagsetning, nákvæmlega tilgreind (mánuður, ár),

— lyfjaform,

— innihald söluumbúða,

— sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru,

— sérstök viðvörðun, ef þörf er á henni fyrir viðkomandi lyf,

— númer framleiðslulotu,

— skráningarnúmer,

— „smáskammtalyf án viðurkenndra ábendinga“,

— viðvörðun til notanda um að leita læknis ef sjúkdómseinkennin hverfa ekki við notkun lyfsins.

2. Þrátt fyrir ákvæði 1. mgr. geta aðildarríkin krafist þess að notaðar séu ákvæðnar gerðir merkingar til að fram komi:

— verð lyfsins,

— skilyrði fyrir endurgreiðslu frá almannatryggingum.

VI. BÁLKUR

FLOKKUN LYFJA

70. gr.

1. Við veitingu markaðsleyfis skulu lögbæru yfirvöldin tilgreina flokkun lyfsins í:

— lyf sem er lyfseðilsskylt,

— lyf sem er ekki lyfseðilsskylt,

Í þessu skyni eru notaðar viðmiðanirnar sem mælt er fyrir um í 1. mgr. 71. gr.

2. Lögbæru yfirvöldin geta ákveðið undirflokkar fyrir lyf sem eru aðeins afgreidd samkvæmt lyfseðli. Þá skal flokkunin vera sem hér segir:

- a) lyf sem má afgreiða einu sinni eða oftár samkvæmt sama lyfseðli;
- b) lyf sem krafist er sérstaks lyfseðils fyrir;
- c) lyfseðilsskyld lyf með takmörkuðu afgreiðsluleyfi sem ætluð eru til nota á tilteknum sérsviðum.

71. gr.

1. Lyf skulu lyfseðilsskyld ef:

— bein eða óbein hætta getur stafað af þeim, jafnvel þótt þau séu notuð á réttan hátt, þegar þau eru ekki notuð undir eftirliti læknis, eða

— þau eru oft notuð á rangan hátt og í miklum mæli og geta því beint eða óbeint reynst hættuleg heilsu manna, eða

— þau innihalda efni eða blöndur þessara efna sem brýnt er að rannsaka betur með tilliti til virkni og/eða aukaverkana, eða

— læknir ávísar þeim venjulega með fyrirmælum um að þau skuli gefin með innspýtingu eða innrennsli.

2. Þegar aðildarríkin ákveða undirflokk lyfja sem krafist er sérstaks lyfseðils fyrir skulu þau taka eftirfarandi til greina:

— lyfið inniheldur, í magni sem er ekki undanþegið, efni sem flokkast undir ávana- og fíkniefni í skilningi gildandi alþjóðasamninga (t.d. samninga Sameinuðu þjóðanna frá 1961 og 1971), eða

— ef lyfið er notað á rangan hátt er veruleg hætta á því að það leiði til lyfjamisnotkunar, skapi fíkn eða verði misnotað í ólöglegum tilgangi, eða

— lyfið inniheldur efni sem setja má í flokkinn, sem um getur í öðrum undirlit, í varúðarskyni af því að það er nýtt eða hefur sérstaka eiginleika.

3. Þegar aðildarríkin ákveða undirflokk lyfseðilsskyldra lyfja með takmörkuðu afgreiðsluleyfi skulu þau taka eftirfarandi til greina:

— lyfið er bundið við meðferð sem getur aðeins farið fram á sjúkrahúsi vegna lyfjafræðilegra eiginleika lyfsins eða af því að það er nýtt eða vegna almannaheilbrigðis,

— lyfið er notað við meðferð á sjúkdómum sem greina verður á sjúkrahúsi eða á stofnunum sem hafa viðunandi búnað til sjúkdómsgreiningar þó að lyfjagjöf og eftirlit geti farið fram annars staðar, eða

— lyfið er ætlað göngudeildarsjúklingum en notkun þess geta fylgt mjög alvarlegar aukaverkanir og því þarf lyfseðil frá sérfræðingi samkvæmt reglum og sérstakt eftirlit við lyfjameðferð.

4. Lögbært yfirvald getur fallið frá beitingu 1., 2. og 3. mgr. að því er varðar:

a) stakan hámarksskammt, hámarksdagskammt, styrkleika, lyfjaform, sérstakar gerðir umbúða; og/eða

b) önnur notkunarskilyrði sem það hefur tilgreint.

5. Þótt lögbært yfirvald setji lyf ekki í einn af undirflokkunum sem um getur í 2. mgr. 70. gr. skal það samt sem áður taka tillit til þeirra viðmiðana sem um getur í 2. og 3. mgr. þessarar greinar þegar það ákveður hvort flokka skuli lyf sem lyfseðilsskyld.

72. gr.

Lyf, sem eru ekki lyfseðilsskyld, eru þau lyf sem uppfylla ekki skilyrðin sem talin eru upp í 71. gr.

73. gr.

Lögbæru yfirvöldin skulu semja skrá yfir lyfseðilsskyld lyf á yfirráðasvæðum sínum og tilgreina, ef þörf krefur, í hvaða flokka þau falla. Þau skulu uppfæra skrána árlega.

74. gr.

Við endurnýjun markaðsleyfis í lok fimm ára leyfistímabilsins eða þegar lögbæru yfirvöldunum berast nýjar upplýsingar skulu þau fjalla um og, eftir því sem við á, breyta flokkun lyfs í samræmi við viðmiðin í 71. gr.

75. gr.

Aðildarríki skulu kynna framkvæmdastjórninni og hinum aðildarríkjunum árlega þær breytingar sem gerðar hafa verið á skránni sem um getur í 1. mgr.

VII. BÁLKUR

HEILDSÖLUDREIFING LYFJA

76. gr.

Með fyrirvara um 6. gr. skulu aðildarríkin gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að á yfirráðasvæðum þeirra sé einungis dreift lyfjum sem veitt hefur verið markaðsleyfi fyrir í samræmi við lög bandalagsins.

77. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að heilidsöldreifing lyfja sé háð því skilyrði að viðkomandi sé handhafi leyfis til að starfa sem lyfjaheildsali og í leyfinu komi fram hvar það gildi.

2. Ef þeir sem hafa leyfi eða rétt til að afgreiða lyf til neytenda mega einnig stunda heilidsölu samkvæmt innlendum lögum skulu þeir hafa til þess leyfið sem kveðið er á um í 1. mgr.

3. Framleiðsluleyfinu skal einnig fylgja leyfi til heilidsöldreifingar á þeim lyfjum sem framleiðsluleyfið tekur til. Leyfi til að starfa sem lyfjaheildsali leysir leyfishafann ekki undan þeirri kvöð að hafa framleiðsluleyfi og hlíta skilyrðum sem því fylgja, jafnvel þótt framleiðslan eða innflutningurinn sé ekki hans aðalstarfsemi.

4. Að beiðni framkvæmdastjórnarinnar eða aðildarríkis skulu aðildarríkin veita allar nauðsynlegar upplýsingar sem máli skipta um einstök leyfi sem þau hafa veitt skv. 1. mgr.

5. Eftirlit með aðilum, sem hafa leyfi til að stunda lyfjaheilidsölu og skoðun á athafnasvæðum þeirra, fer fram á vegum aðildarríkisins sem veitti leyfið.

6. Aðildarríkið, sem veitti leyfið sem um getur í 1. mgr., skal fella leyfið niður tímabundið eða afturkalla það ef skilyrði fyrir leyfinu eru ekki lengur uppfyllt. Það skal tilkynna hinum aðildarríkjunum og framkvæmdastjórninni það þegar í stað.

7. Telji aðildarríki að sá sem hefur leyfi frá öðru aðildarríki samkvæmt ákvæðum 1. mgr. uppfylli ekki eða uppfylli ekki lengur skilyrði fyrir leyfinu skal það tilkynna framkvæmdastjórninni og hlutaðeigandi aðildarríki það

þegar í stað. Siðarnefnda aðildarríkið skal gera nauðsynlegar ráðstafanir og tilkynna framkvæmdastjórninni og fyrirnefnda aðildarríkinu um þær ákvarðanir sem teknar hafa verið og forsendur fyrir þeim.

78. gr.

Aðildarríkin skulu sjá til þess að umfjöllun um veitingu dreifingarleyfis ljúki innan 90 daga frá þeim degi er umsókn berst lögbærum yfirvöldum í hlutaðeigandi aðildarríki.

Ef þörf er á getur lögbæra yfirvaldið krafðið umsækjanda um allar nauðsynlegar upplýsingar er varða skilyrðin fyrir leyfinu. Ákveði lögbæra yfirvaldið að nýta sér þennan kost telst fresturinn, sem mælt er fyrir um í fyrstu málsgrein, hefjast daginn sem umbeðin viðbótargögn hafa verið afhent.

79. gr.

Til að fá dreifingarleyfi verður umsækjandi að uppfylla eftirfarandi lágmarksskilyrði:

- a) að hafa til umráða hentugt og fullnægjandi athafnasvæði, mannvirki og búnað þannig að hægt sé að geyma lyfin og dreifa þeim á réttan hátt;
- b) að hafa starfslið sem uppfyllir skilyrðin í löggjöf viðkomandi aðildarríkis, einkum menntaðan og hæfan einstakling sem er tilnefndur ábyrgðarmaður;
- c) að skuldbinda sig til að uppfylla þær kvaðir sem hvíla á honum samkvæmt ákvæðum 80. gr.

80. gr.

Til að fá dreifingarleyfi verður umsækjandi að uppfylla eftirfarandi lágmarksskilyrði:

- a) að veita eftirlitsmönnum aðgang á hvaða tíma sem er að athafnasvæðinu, mannvirkjunum og búnaðinum sem um getur í a-lið 79. gr.;
- b) að taka aðeins við lyfjabirgðum frá þeim sem eru sjálfir handhafar dreifingarleyfis eða eru undanþegnir því samkvæmt ákvæðum 3. mgr. 77. gr.;
- c) að afgreiða lyf aðeins til þeirra sem eru sjálfir handhafar dreifingarleyfis eða hafa leyfi eða rétt til að afgreiða lyf til neytenda í viðkomandi aðildarríki;

d) að hafa tiltæka neyðaráætlun sem tryggir árangursríka innköllun af markaðnum ef lögþæru yfirvöldin skipa svo fyrir eða það er gert í samvinnu við framleiðanda eða handhafa markaðsleyfis fyrir viðkomandi lyfi;

neytenda geti lagt fram upplýsingar sem gera kleift að rekja dreifingarferil allra lyfja.

83. gr.

e) að halda skrár, annaðhvort í formi innkaupa- eða sölu-reikninga eða í tölvutæku formi eða á annan hátt, þar sem fram koma a.m.k. eftirfarandi upplýsingar um öll móttækin og afhent lyf:

Ákvæði þessa bálks skulu ekki koma í veg fyrir beitingu strangari ákvæða sem aðildarríkin hafa sett og varða heilðsöludreifingu:

— dagsetning,

— ávana- og fíkniefna á yfirráðasvæðum þeirra,

— heiti lyfsins,

— lyfja sem unnin eru úr blóði,

— móttækið eða afhent magn,

— ónæmislyfja,

— nafn og heimilisfang birgis eða viðtakanda eftir því sem við á;

— geislavirkra lyfja.

f) að hafa skrárnar, sem um getur í e-lið, tiltækar lögþærum yfirvöldum í fimm ár vegna eftirlits;

84. gr.

g) að fara að meginreglum og viðmiðunarreglum um góðar starfsvenjur við dreifingu lyfja sem mælt er fyrir um í 84. gr.

Framkvæmdastjórnin skal birta viðmiðunarreglur um góðar starfsvenjur við dreifingu. Með það fyrir augum skal hún ráðfæra sig við sérlyfjanefndina og lyfjanefndina sem komið var á fót með ákvörðun ráðsins 75/320/EBE (¹).

81. gr.

Að því er varðar afhendingu lyfja til lyfsala og þeirra sem hafa leyfi eða rétt til að afgreiða lyf til neytenda skulu aðildarríkin ekki leggja kvaðir á handhafa dreifingarleyfis, sem annað aðildarríki hefur veitt, m.a. kvaðir um opinbera þjónustu, sem eru strangari en kvaðirnar sem þau leggja á þá sem þau hafa sjálf veitt leyfi til að stunda jafngilda starfsemi.

85. gr.

Ákvæði þessa bálks skulu gilda um smáskammtalyf, að undanskildum þeim sem um getur í 1. mgr. 14. gr.

VIII. BÁLKUR

AUGLÝSINGAR

Umræddar kvaðir skal enn fremur rökstyðja, í samræmi við sáttmálann, með skírskotun í verndun almannaheilbrigðis og þær skulu vera í réttu hlutfalli við markmiðið með þeirri verndun.

86. gr.

82. gr.

Heilðsali, sem hefur leyfi, skal láta skjal fylgja öllum afhendingum lyfja til þeirra sem hafa leyfi eða rétt til að afgreiða lyf til neytenda í viðkomandi aðildarríki til að hægt sé að ganga úr skugga um:

1. Í þessum bálki merkir lyfjaauglýsing hvers konar kynningarstarfsemi augliti til auglitis, öflun viðskiptavina eða hvatningu, með það fyrir augum að stuðla að ávísun, afhendingu, sölu eða neyslu lyfja; undir þetta heyrir einkum:

— dagsetningu,

— lyfjaauglýsingar, sem beint er til almennings,

— heiti lyfsins og lyfjaform,

— lyfjaauglýsingar, sem beint er til einstaklinga sem hafa heimild til að ávísa lyfjum eða afhenda þau,

— afhent magn,

— heimsóknir lyfjakynna til einstaklinga, sem hafa heimild til að ávísa lyfjum,

— nafn og heimilisfang birgis eða viðtakanda.

— afhending sýna,

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að þeir sem hafa leyfi eða rétt til að afgreiða lyf til

(¹) Stjtið. EB L 187, 9.6.1975, bls. 23.

— hvatning til að ávísa eða afhenda lyf með því að gefa, þjóða eða lofa ávinningi eða ágóðahlutdeild, í fé eða fríðu, nema um óverulegt raunvirði sé að ræða,

— kostun kynningarfunda með þátttöku einstaklinga, sem hafa heimild til að ávísa eða afhenda lyf,

— kostun vísindaráðstefna með þátttöku einstaklinga, sem hafa heimild til að ávísa eða afhenda lyf, einkum greiðsla á ferða- og upphaldskostnaði þeirra í tengslum við ráðstefnurnar.

2. Þessi tilskipun tekur ekki til eftirfarandi:

— merkingu og fylgiseðla sem heyra undir ákvæði V. bálks,

— bréfaskipta sem eru nauðsynleg til að svara ákveðinni fyrirspurn um tiltekið lyf, ef til vill ásamt gögnum sem eru ekki auglýsing,

— tilkynninga og tilvísunarefnis, sem innihalda staðreyndir og upplýsingar, t.d. er varða breytingar á umbúðum, viðvaranir um aukaverkanir innan ramma almennra varúðarráðstafana vegna lyfja, vöru- og verðlista, að því tilskildu að ekki sé fullýrt um kosti lyfsins,

— fullyrðinga um heilsu eða sjúkdóma manna enda sé þar hvorki getið beint né óbeint um lyf.

87. gr.

1. Aðildarríkin skulu banna allar auglýsingar á lyfjum sem ekki hefur verið veitt markaðsleyfi fyrir í samræmi við lög bandalagsins.

2. Öll atriði í lyfjauglýsingu skulu vera í samræmi við upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfsins.

3. Lyfjauglýsing:

— skal hvetja til skynsamlegrar notkunar lyfsins með því að kynna það á hlutlægan hátt og án þess að gera of mikið úr eiginleikum þess,

— má ekki vera villandi.

88. gr.

1. Aðildarríkin skulu banna auglýsingar sem beint er til almennings á lyfjum sem:

— eru lyfseðilsskyld í samræmi við VI. bálk,

— innihalda ávana- og fíkniefni samkvæmt samningum Sameinuðu þjóðanna frá 1961 og 1971,

— er ekki heimilt að auglýsa almenningi samkvæmt annarri undirgrein 2. mgr.

2. Heimilt er að auglýsa lyf almenningi ef samsetning þess og tilgangur með því er þess eðlis að það má nota án þess að leitað sé til læknis til að fá sjúkdómsgreiningu, lyfseðil eða eftirlit með meðferð, en samkvæmt ráðgjöf lyfsalans ef þörf krefur.

Aðildarríkin skulu leggja bann við því að í auglýsingum, sem er beint til almennings, séu ábendingar um t.d.:

— berkla,

— kynsjúkdóma,

— aðra alvarlega smitsjúkdóma,

— krabbamein og aðra æxlissjúkdóma,

— langvarandi svefnleysi,

— sykursýki og aðra efnaskiptasjúkdóma.

3. Aðildarríkin skulu einnig geta bannað á yfirráðasvæðum sínum auglýsingar, sem beint er til almennings, á lyfjum sem almannatryggingar taka þátt í að greiða.

4. Bannið, sem um getur í 1. mgr., skal ekki ná til bólusetningaraðgerða á vegum lyfjaiðnaðarins sem lögbær yfirvöld aðildarríkjanna samþykkja.

5. Með fyrirvara um 14. gr. tilskipunar 89/552/EBE gildir bannið sem um getur í 1. mgr.

6. Aðildarríkin skulu leggja bann við því að lyfjaiðnaðurinn dreifi lyfjum beint til almennings í auglýsingarskyni; þeim er þó heimilt að leyfa slíka dreifingu í sérstökum tilvikum sé tilgangurinn annar.

89. gr.

1. Með fyrirvara um 88. gr. skulu allar lyfjauglýsingar sem beint er til almennings:

a) settar fram á þann hátt að ljóst sé að um auglýsingu er að ræða og að varan er lyf,

b) fela í sér eftirfarandi hið minnsta:

— heiti lyfsins ásamt samheiti, ef lyfið inniheldur aðeins eitt virkt efni,

- nauðsynlegar upplýsingar um skilvirka notkun lyfsins,
- skýra, auðlæsilega hvatningu til að lesa vandlega leiðbeiningar á fylgiseðli eða ytri umbúðum eftir því sem við á.

2. Aðildarríkin geta ákveðið að lyfjaauglýsing, sem beint er til almennings, megi aðeins innihalda nafn lyfsins, þrátt fyrir ákvæði 1. mgr., ef markmiðið með auglýsingunni er einungis að vekja athygli á nafninu.

90. gr.

Lyfjaauglýsing, sem beint er til almennings, má ekki fela í sér neitt sem:

- a) gefur til kynna að óþarfi sé að leita læknis eða gangast undir skurðaðgerð, einkum með tilboði um bréflaga sjúkdómsgreiningu eða sjúkdómsmeðferð;
- b) gefur til kynna að áhrifin af lyfinu séu tryggð, þeim fylgi engar aukaverkanir eða þau séu betri eða jafngóð og áhrifin af annarri meðferð eða öðru lyfi;
- c) gefur til kynna að heilsa viðkomandi geti batnað við að taka lyfið;
- d) gefur til kynna að heilsu viðkomandi geti hrakað við að taka ekki lyfið; þetta bann gildir ekki um bólusetningar-aðgerðirnar sem um getur í 4. mgr. 88. gr.;
- e) er eingöngu eða einkum beint til barna;
- f) vísar til meðmæla vísindamanna, fagmanna úr röðum heilbrigðisstétta eða einstaklinga sem eru hvorki vísindamenn né fagmenn en geta verið öðrum hvatning til lyfjanotkunar í krafti frægðar sinnar;
- g) gefur til kynna að lyfið sé matvara, snyrtivara eða önnur neysluvara;
- h) gefur til kynna að öryggi eða verkun lyfsins stafi af því að um „náttúrulegt“ efni sé að ræða;
- i) gæti, vegna þess hvernig því er lýst eða vegna ítarlegrar sjúkdómssögu, leitt til rangrar sjálfsgreiningar sjúkdóms;
- j) vísar á ósæmilegan, ógnvekjandi eða villandi hátt til fullyrðinga um bata;

- k) notar á ósæmilegan, ógnvekjandi eða villandi hátt myndir af breytingum á mannlíkamanum, sem stafa af sjúkdómi eða meiðslum, eða af áhrifum lyfs á mannlíkaman eða hluta hans;
- l) nefnir að veitt hafi verið markaðsleyfi fyrir lyfið.

91. gr.

1. Í öllum lyfjaauglýsingum, sem beint er til þeirra sem hafa heimild til að ávísa eða afhenda lyf, skal tilgreina:

- allar upplýsingar sem skipta máli og samrýmast samantektinni á eiginleikum lyfsins;
- afgreiðsluflokkun lyfsins.

Aðildarríkin geta einnig gert þá kröfu að í þessum auglýsingum komi fram smásöluverð eða leiðbeinandi verð á mismunandi söluumbúnaði og skilyrði fyrir endurgreiðslu frá almannatryggingum.

2. Aðildarríkin geta ákveðið að lyfjaauglýsing, sem beint er til þeirra sem hafa heimild til að ávísa eða afhenda slík lyf, megi aðeins innihalda nafn lyfsins, þrátt fyrir ákvæði 1. mgr., ef markmiðið með auglýsingunni er einungis að vekja athygli á nafninu.

92. gr.

1. Í öllum upplýsingaskjölum um lyf, sem send eru í auglýsingarskyni til þeirra sem hafa heimild til að ávísa eða afhenda lyfið, skulu að minnsta kosti koma fram þær upplýsingar sem getið er í 1. mgr. 91. gr. og einnig hvaða dag skjalið var samið eða endurskoðað síðast.

2. Allar upplýsingar í skjölunum, sem um getur í 1. mgr., skulu vera nákvæmar og uppfærðar, það skal vera unnt að sannreyna þær og þær skulu vera nægilega ítarlegar til að móttakandi geti sjálfur myndað sér skoðun um lækningagildi viðkomandi lyfs.

3. Tilvitnanir, töflur og annað myndefni úr læknatímaritum eða öðrum vísindaritum, sem notað er í skjölunum sem um getur í 1. mgr., skulu vera nákvæmar eftirmyndir og gefa skal nákvæmar upplýsingar um heimildir.

93. gr.

1. Lyfjakynnar skulu fá viðeigandi þjálfun hjá fyrirtækinu, sem þeir starfa hjá, og hafa nægilega vísindalega þekkingu til að geta veitt nákvæmar og eins ítarlegar upplýsingar og unnt er um lyfið sem þeir kynna.

2. Í hverri heimsókn skulu lyfjakynnarnir afhenda eða hafa tiltæka handa þeim sem þeir heimsækja samantekt á eiginleikum hvers lyfs sem þeir kynna og, ef löggjöf aðildarríkisins heimilar það, upplýsingar um verð og skilyrði fyrir endurgreiðslunni sem um getur í 1. mgr. 91. gr.

3. Lyfjakynnarnir skulu veita vísindaþjónustunni, sem um getur í 1. mgr. 98. gr., allar upplýsingar um notkun lyfsins sem þeir auglýsa, einkum upplýsingar er varða aukaverkanir og koma frá þeim sem þeir heimsækja.

94. gr.

1. Ef kynningu á lyfjum er beint að þeim sem hafa heimild til að ávísa eða afhenda þau er ekki heimilt að bjóða þeim gjafir, fé eða friðindi nema um óveruleg verðmæti sé að ræða og tilboðið tengist lækni- eða lyfjafræðistörfum.

2. Risna á sölukynningum verður ávallt að vera innan eðlilegra marka og undirskipuð höfuðmarkmiði fundarins og hún má ekki ná til annarra en fagmanna innan heilbrigðisstéttanna.

3. Þeir sem hafa heimild til að ávísa eða afhenda lyf mega ekki fara fram á eða taka á móti söluhvata sem er bannaður skv. 1. mgr. eða stríðir gegn 2. mgr.

4. Ákvæði 1., 2. og 3. mgr. taka ekki til gildandi ráðstafana eða viðskiptavænja í aðildarríkjunum að því er varðar verð, ágóða og afslátt.

95. gr.

Ákvæði 1. mgr. 94. gr. koma ekki í veg fyrir að boðin sé risna, annaðhvort beint eða óbeint, á samkomum sem eru einungis af faglegum og vísindalegum toga; þess konar risna verður ætíð að vera innan eðlilegra marka og undirskipuð vísindalegu höfuðmarkmiði samkomunnar; hún má ekki ná til annarra en fagmanna innan heilbrigðisstéttanna.

96. gr.

1. Ókeypis sýnishorn skal aðeins afhenda í undantekningartilvikum og einungis þeim sem hafa heimild til að ávísa lyfjum og með eftirfarandi skilyrðum:

- a) aðeins má afhenda þeim takmarkaðan fjölda sýnishorna af hverju lyfi árlega;
- b) forsenda fyrir afhendingu sýnishorna er skrifleg beiðni þess efnis frá þeim sem ávísar lyfinu, undirrituð og dagsett;

c) þeir sem afhenda sýnishorn verða að hafa viðunandi tilhögung á eftirliti með þeim og ábyrgðarskyldu;

d) hvert sýni skal vera nákvæmlega eins og minnsta pakkning á markaðinum;

e) á hvert sýni skal áletrað: „ókeypis lyfjasýnishorn — má ekki selja“ eða önnur áletrun með samsvarandi merkingu;

f) með hverju sýni skal fylgja afrit af samantekt á eiginleikum lyfsins;

g) ekki má afhenda sýnishorn af lyfjum sem innihalda ávana- og fíkniefni í skilningi gildandi alþjóðasamninga samkvæmt samningum Sameinuðu þjóðanna frá 1961 og 1971.

2. Aðildarríkjunum er einnig heimilt að setja frekari hömlur á dreifingu sýnishorna af ákveðnum lyfjum.

97. gr.

1. Aðildarríkin skulu tryggja að til séu fullnægjandi og árangursríkar aðferðir við eftirlit með lyfjaauglýsingum. Slíkar aðferðir, er kunna að byggja á fyrirframeftirliti, skulu að minnsta kosti taka til ákvæða í lögum sem heimila einstaklingum eða samtökum, sem að landslögum eru talin hafa af því lögmæta hagsmuni að láta banna auglýsingar sem samrýmast ekki þessum bálki, að höfða mál gegn slíkum auglýsingum eða skjóta þeim til stjórnvalds sem er annaðhvort til þess bært að kveða upp úrskurð í kærumálum eða hefja víðeigandi málssókn.

2. Samkvæmt þeim lagaákvæðum, er um getur í 1. mgr., skulu aðildarríki veita dómstólum eða stjórnvöldum umboð er geri þeim kleift, telji þau slíkar ráðstafanir nauðsynlegar með tilliti til hagsmuna allra hlutaðeigandi, einkum hagsmuna almennings:

— að fyrirskipa að hætt verði villandi auglýsingum eða hefja víðeigandi málssókn til að stöðva þær, eða

— hafi villandi auglýsingar ekki enn verið birtar en birting er yfirvofandi, að fyrirskipa bann við eða hefja víðeigandi málssókn til fá slíka birtingu bannaða,

jafnvel án þess að sönnur séu færðar á raunverulegt tjón eða skaða eða á vísvitandi fyrirætlan eða vanrækslu auglýsanda.

3. Aðildarríki skulu einnig kveða á um að þær ráðstafanir, sem um getur í fyrstu undirgrein, geti fengið flýtimeðferð, annaðhvort til bráðabirgða eða til frambúðar.

Aðildarríkjum skal í sjálfsvald sett hvorn kostinn þau velja í fyrstu undirgrein.

4. Þegar tekin hefur verið endanleg ákvörðun um að stöðva villandi auglýsingu, er aðildarríkjnum heimilt, í því skyni að útiloka áframhaldandi áhrif hennar, að veita dómstólum eða stjórnvöldum umboð til:

— að krefjast birtingar þeirrar ákvörðunar í heild eða að hluta til og í því formi sem þau telja fullnægjandi,

— að krefjast þess til viðbótar að birt sé yfirlýsing um leiðréttingu.

5. Ákvæði 1. til 4. mgr. útiloka ekki að eftirlit með lyfjaauglýsingum sé að eigin frumkvæði falið sjálfseftirlitsstofnunum né að leitað sé til slíkra stofnana ef unnt er að skjóta málum til þessara stofnana auk laga- og stjórnýslu-meðferðar eins og um getur í 1. mgr.

98. gr.

1. Handhafi markaðsleyfisins skal koma á fót vísindalegri þjónustudeild innan fyrirtækis síns til að annast upplýsingagjöf um lyfin sem hann setur á markað.

2. Handhafi markaðsleyfisins skal:

— hafa handbær eða senda yfirlýsingum eða aðilum, sem annast eftirlit með lyfjum, sýnishorn af öllum auglýsingum fyrirtækisins ásamt yfirliti sem tilgreinir viðtakendur, dreifingaraðferð og fyrsta dreifingardag,

— sjá til þess að lyfjaauglýsingar fyrirtækisins séu í samræmi við kröfur þessa bálks,

— sannprófa hvort lyfjakynnamir, sem ráðnir eru hjá fyrirtækinu, hafi fullnægjandi þjálfun og ræki þær skyldur sem á þeim hvíla skv. 2. og 3. mgr. 93. gr.,

— afhenda yfirlýsingum eða aðilum, sem annast eftirlit með lyfjaauglýsingum, þær upplýsingar og þá aðstoð sem þeir fara fram á til að rækja skyldustörf sín,

— sjá til þess að ákvörðunum yfirvalda eða aðila, sem annast eftirlit með lyfjaauglýsingum, sé fylgt tafarlaust og til fullnustu.

99. gr.

Aðildarríkin skulu gera viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að öllum ákvæðum þessa bálks verði beitt og ákveða

einkum hvaða viðurlög skuli liggja við broti á ákvæðum sem samþykkt verða til að koma þessari tilskipun í framkvæmd.

100. gr.

Auglýsing smáskammtalyfja, sem um getur í 2. mgr. 13. gr. og 1. mgr. 14. gr., skal heyrja undir ákvæði þessa bálks, að undanskilinni 1. mgr. 87. gr.

Þó má einungis nota þær upplýsingar, sem tilgreindar eru í 1. mgr. 69. gr., í auglýsingum á þessum smáskammtalyfjum.

Enn fremur geta einstök aðildarríki bannað á yfirráðasvæði sínu allar auglýsingar á smáskammtalyfjum sem um getur í 2. mgr. 13. gr. og 1. mgr. 14. gr.

IX. BÁLKUR

LYFJAGÁT

101. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að hvetja lækna og aðra heilbrigðisstarfsmenn til að skýra lögbærum yfirlýsingum frá meintum aukaverkunum.

Aðildarríkin geta sett fram sérstakar kröfur á hendur læknum og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum viðvíkjandi skýrslugjöf um meintar, alvarlegar eða óvæntar aukaverkanir, einkum ef slík skýrslugjöf er skilyrði fyrir markaðsleyfi.

102. gr.

Til að tryggja að samþykktar verði viðeigandi ákvarðanir um lyf, sem leyfð eru í bandalaginu, með hliðsjón af upplýsingum um meintar aukaverkanir lyfja við venjuleg notkunarskilyrði, skulu aðildarríkin koma á lyfjagátarkerfi fyrir lyf. Nota skal þetta kerfi til að safna upplýsingum sem koma að gagni við eftirlit með lyfjum, einkum um aukaverkanir í mönnum, og við vísindalegt mat á þess konar upplýsingum.

Upplýsingarnar skal bera saman við tiltæk gögn um lyfjaneyslu.

Kerfið skal einnig ná yfir allar tiltækar upplýsingar um rangnotkun og alvarlega misnotkun lyfja sem gæti haft áhrif á mat á ávinningi og áhættu af völdum þeirra.

103. gr.

Handhafi markaðsleyfisins skal ávallt hafa í þjónustu sinni einstakling með viðeigandi menntun og hæfi til að annast lyfjagát.

Þessi menntaði og hæfi einstaklingur skal sjá um:

- a) að koma á fót og viðhalda kerfi sem tryggir að öllum upplýsingum um meintar aukaverkanir, sem starfsmönnum fyrirtækisins og lyfjakynnum er skýrt frá, sé safnað saman og þær flokkaðar svo að þær séu aðgengilegar á a.m.k. einum stað í bandalaginu;
- b) að semja skýrslurnar, sem um getur í 104. gr., fyrir lögbær yfirvöld, í því formi sem þau kunna að mæla fyrir um, í samræmi við leiðbeiningarnar sem um getur í 1. mgr. 106. gr.;
- c) að svarað sé fljótt og til fulls beiðnum frá lögbærum yfirvöldum um frekari upplýsingar sem þarf til að meta megi kosti og galla lyfs, þ.m.t. upplýsingar um umfang sölu eða fjölda lyfseðla fyrir viðkomandi lyf;
- d) senda lögbærum yfirvöldum allar aðrar upplýsingar sem máli skipta við að meta ávinning og áhættu af völdum lyfs, þ.m.t. viðeigandi upplýsingar um öryggisrannsóknir eftir veitingu leyfis.

104. gr.

1. Handhafi markaðsleyfisins skal halda nákvæmar skrár yfir allar meintar aukaverkanir lyfs sem koma fram annaðhvort í bandalaginu eða í þriðja landi.

2. Handhafi markaðsleyfisins skal sjá til þess að allar meintar, alvarlegar aukaverkanir lyfs, sem heilbrigðisstarfsmaður skýrir honum frá, séu skráðar þegar í stað og tilkynntar lögbærum yfirvöldum aðildarríkisins þar sem atvikið átti sér stað og eigi síðar en 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

3. Handhafi markaðsleyfisins skal sjá til þess að allar aðrar meintar, alvarlegar aukaverkanir lyfs sem uppfylla viðmiðanir um tilkynningar í samræmi við viðmiðunarreglurnar, sem um getur í 1. mgr. 106. gr. og sem með réttu má gera ráð fyrir að hann hafi vitneskju um, séu þegar í stað skráðar og tilkynntar lögbærum yfirvöldum í aðildarríkinu þar sem atvikið átti sér stað og eigi síðar en 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

4. Handhafi markaðsleyfisins skal sjá til þess að allar meintar, alvarlegar aukaverkanir lyfs, sem fylgt hafa á yfirráðasvæði þriðja lands og sem heilbrigðisstarfsmaður skýrir honum frá, séu strax tilkynntar í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem um getur í 1. mgr. 106. gr. svo að Lyfjamálastofnunin og lögbær yfirvöld aðildarríkisins, þar sem lyfið er markaðsett, hafi aðgang að þeim og eigi síðar en 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

5. Að því er varðar lyf, sem teljast falla undir gildissvið tilskipunar 87/22/EBE eða sem njóta góðs af málsmeðferð

um gagnkvæma viðurkenningu, sem mælt er fyrir um í 17. og 18. gr. þessarar tilskipunar og 4. mgr. 28. gr. þessarar tilskipunar, og lyf, þar sem vísað er til málsmeðferðarinnar í 32., 33. og 34. gr. þessarar tilskipunar, skal handhafi markaðsleyfisins þar að auki tryggja að allar meintar, alvarlegar aukaverkanir, sem eiga sér stað í bandalaginu, séu tilkynntar á því eyðublaði og með því millibili sem samið er um við tilvísunarríkið eða lögbært yfirvald sem þjónar hlutverki tilvísunarríkisins þannig að tilvísunarríkið hafi aðgang að upplýsingunum.

6. Skrár yfir allar aukaverkanir í formi öryggisskýrslu, sem er uppfærð reglulega, skulu afhentar lögbærum yfirvöldum, annaðhvort strax að fenginni beiðni þar að lútandi eða með reglulegu millibili sem hér segir: á sex mánaða fresti fyrstu tvö árin eftir veitingu leyfis, einu sinni á ári næstu tvö árin og þegar endurnýjað er í fyrsta sinn, nema gerðar hafa verið aðrar kröfur sem uppfylla þarf til að fá leyfi eða eins og greint er frá í viðmiðunarreglunum í 1. mgr. 106. gr. Eftir það skal afhenda uppfærðu öryggisskýrslurnar á fimm ára fresti með umsókn um endurnýjun leyfisins. Uppfærðu öryggisskýrslunum skal fylgja vísindalegt mat á ávinningi og þeirri áhættu sem lyfið getur haft í för með sér.

7. Þegar markaðsleyfið hefur verið veitt getur handhafi markaðsleyfisins krafist þess að tímamörkunum, sem um getur í þessari grein, verði breytt samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 541/95 ⁽¹⁾.

105. gr.

1. Lyfjamálastofnunin skal, í samvinnu við aðildarríkin og framkvæmdastjórnina, setja upp gagnavinnslukerfi til að auðvelda skipti á upplýsingum um lyfjagát varðandi lyf sem eru markaðssett í bandalaginu þannig að öll lögbær yfirvöld geti fengið upplýsingarnar samtímis.

2. Aðildarríkin skulu, með því að nota kerfið sem um getur í fyrstu málsgrein, tryggja að Lyfjamálastofnunin og önnur aðildarríki fái strax tilkynningu um meintar, alvarlegar aukaverkanir, sem fylgt hafa á yfirráðasvæði þeirra, innan 15 almanaksdaga eftir að þessar upplýsingar berast.

3. Aðildarríkin skulu tryggja að handhafi markaðsleyfisins fái strax tilkynningu um meintar, alvarlegar aukaverkanir sem fylgt hafa á yfirráðasvæði þeirra og eigi síðar en 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 55, 11.3.1995, bls. 7. Reglugerðinni var breytt með reglugerð (EB) nr. 1146/98 (Stjtið. EB L 159, 3.6.1998, bls. 31).

106. gr.

1. Til að auðvelda skipti á upplýsingum um lyfjagát innan bandalagsins skal framkvæmdastjórnin, í samráði við Lyfjamálastofnunina, aðildarríki og hagsmunaaðila, semja viðmiðunarreglur um söfnun, sannprófun og framsetningu skýrsla um aukaverkanir, þ.m.t. tæknilegar kröfur um rafræn skipti á upplýsingum um lyfjagát samkvæmt alþjóðlega samþykktum eyðublöðum og skulu þau birta tilvísun í alþjóðlega samþykktu hugtakanotkun á sviði læknisfræði.

Birta skal þessar leiðbeiningar í 9. bindi ritsins „*Reglur um lyf í Evrópubandalaginu*“ og skulu þær taka mið af alþjóðlegu samhfæingarstarfi á sviði lyfjagátar.

2. Handhafi markaðsleyfisins og lögbær yfirvöld skulu, að því er varðar túlkun á skilgreiningum, sem um getur í 11. til 16. lið 1. gr., og meginreglum í þessum bálki, fylgja viðmiðunarreglunum sem um getur í 1. mgr.

107. gr.

1. Telji aðildarríki, að loknu mati á gögnum um lyfjagát, að fella skuli niður markaðsleyfi um tíma, afturkalla það eða breyta því samkvæmt viðmiðunarreglunum sem um getur í 1. mgr. 106. gr. skal það þegar í stað tilkynna það Lyfjamálastofnuninni, hinum aðildarríkjunum og markaðsleyfishafanum.

2. Ef málið er brýnt getur hlutaðeigandi aðildarríki fellt niður markaðsleyfið um tíma, að því tilskildu að Lyfjamálastofnuninni, framkvæmdastjórninni og hinum aðildarríkjunum sé tilkynnt það í síðasta lagi næsta virka dag.

108. gr.

Allar breytingar, sem gera þarf til að uppfæra ákvæði 101. til 107. gr., svo að tekið sé tillit til framfara á sviði tækni og vísinda, skulu samþykktar í samræmi við málsmeðferð þá sem um getur í 2. mgr. 121. gr.

X. BÁLKUR

SÉRSTÖK ÁKVÆÐI UM LYF ÚR MANNSBLÓÐI EÐA BLÓÐVÖKVA*109. gr.*

1. Aðildarríkin skulu, að því er varðar notkun mannsblóðs eða blóðvökva sem hráefni í lyfjaframleiðslu, gera nauðsynlegar ráðstafanir til að hindra útbreiðslu smitsjúkdóma. Undir þetta falla ráðstafanir sem Evrópuráðið og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin mæla með, einkum er lýtur að vali og prófun á blóð- og blóðvökvagjöfum og að því marki sem

þær breytingar, sem um getur í 1. mgr. 121. gr., taka til auk þess sem stuðst skal við gæðalýsingar blóðs og blóðvökva í evrópsku lyfjaskránni.

2. Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að ætíð sé auðvelt að sanngreina bæði þá sem gefa mannsblóð og blóðvökva og blóðsöfnunarstöðvar.

3. Innflytjendum mannsblóðs eða blóðvökva frá þriðju löndum er einnig skylt að gera öryggisráðstafanir þær sem um getur í 1. og 2. mgr.

110. gr.

Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til að stuðla að því að bandalagið fullnægi eigin þörfum fyrir mannsblóð eða blóðvökva. Í þeim tilgangi skulu þau hvetja sjálfboðaliða til að gefa blóð og blóðvökva án endurgjalds og gera nauðsynlegar ráðstafanir til að þróa framleiðslu og notkun á lyfjum úr mannsblóði og blóðvökva sem sjálfboðaliðar hafa gefið án endurgjalds. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni um þessar ráðstafanir.

XI. BÁLKUR

EFTIRLIT OG VIÐURLÖG*111. gr.*

1. Lögbært yfirvald í hlutaðeigandi aðildarríki skal ítrekað láta fara fram skoðun til að tryggja að lagaskilyrðum varðandi lyf sé fullnægt.

Slík skoðun skal vera í höndum viðurkenndra fulltrúa lögbærs yfirvalds sem skulu hafa umboð til að:

a) skoða framleiðslu- og sölustaði, svo og rannsóknarstofur sem handhafi markaðsleyfisins hefur fengið til að annast gæðaprófanir skv. 24. gr.;

b) taka sýni;

c) fara yfir öll skjöl sem varða tilefni skoðunarinnar, sbr. þó gildandi ákvæði í aðildarríkjunum 21. maí 1975 sem takmarka umboð þeirra þegar um er að ræða lýsingu á framleiðsluáferð.

2. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að framleiðsluferlin, sem eru notuð við framleiðslu ónæmislyfja, séu fullgilt á tilskilinn hátt og tryggt sé að samkvæmni sé á milli framleiðslulotna.

3. Fulltrúar lögbærra yfirvalda skulu skila skýrslu, að lokinni hverri skoðun sem um getur í 1. mgr., um hvort framleiðandi fari að grundvallar- og viðmiðunarreglum um

göða framleiðsluhætti sem mælt er fyrir um í 47. gr. Framleiðanda, sem skoðað er hjá, skal kynnt innihald þeirrar skýrslu.

112. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að handhafi markaðsleyfisins og, eftir því sem við á, handhafi framleiðsluleyfisins sýni fram á að eftirlitsprófanir á fullunnu lyfi og/eða á innihaldsefnum og lyfi á millistigi í framleiðsluferlinu fari fram í samræmi við aðferðirnar sem mælt er fyrir um í h-lið 3. mgr. 8. gr.

113. gr.

Að því er varðar framkvæmd 112. gr. geta aðildarríkin krafist þess að framleiðendur ónæmislyfja afhendi lög- bærum yfirvöldum afrit af öllum eftirlitsskýrslum, undir- rituðum af menntuðum og hæfum einstaklingi í samræmi við 51. gr.

114. gr.

1. Aðildarríki getur, telji það þörf á því til að tryggja almannaeilbrigði, krafist þess að þeir sem markaðssetja:

- lifandi bóluefni,
- ónæmislyf, sem notuð eru við fyrstu ónæmisaðgerðir á ungbörnum eða öðrum áhættuhópum,
- ónæmislyf, sem notuð eru við opinberar ónæmis- aðgerðir,
- ný ónæmislyf eða ónæmislyf, sem eru framleidd með nýrri eða breyttri tækni eða tækni sem tiltekinn framleiðandi beitir í fyrsta sinn, á aðlögunartíma sem venjulega er tilgreindur í markaðsleyfinu,

afhendi sýni úr hverri framleiðslulotu af lyfinu, óþökkuðu eða í neytendaumbúðum, til rannsóknar hjá opinberri rannsóknarstofu eða rannsóknarstofu sem tilnefnd er til þessa verks áður en lyfið er sett í umferð, nema um framleiðslulotu sé að ræða sem framleidd var í öðru aðildarríki og lögbær yfirvöld í því ríki hafi þegar rannsakað viðkomandi framleiðslulotu og staðfest að hún sé í samræmi við viðurkenndar tæknilýsingar. Aðildarríkin skulu sjá til þess að slíkri rannsókn ljúki innan sextíu daga frá því að sýnin berast þeim.

2. Lögbær yfirvöld geta krafist þess, sé heimild fyrir því í lögum aðildarríkis til að tryggja almannaeilbrigði, að handhafi markaðsleyfis lyfja úr mannsblóði eða blóðvökva afhendi sýnishorn úr hverri framleiðslulotu af lyfinu, óþökkuðu eða í neytendaumbúðum, áður en það er sett í umferð, til rannsóknar hjá opinberri rannsóknarstofu eða

rannsóknarstofu sem tilnefnd er til þessa verks nema lögbær yfirvöld í öðru aðildarríki hafi áður rannsakað viðkomandi framleiðslulotu og staðfest að hún samræmist viður- kenndum tæknilýsingum. Aðildarríkin skulu sjá til þess að slíkri rannsókn ljúki innan sextíu daga frá því að sýnin berast þeim.

115. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að framleiðslu- og hreinsunaraðferðir við gerð lyfja úr mannsblóði eða blóðvökva séu fullgiltar á tilskilinn hátt og að samkvæmni sé milli framleiðslulotna og ábyrgjast, að því marki sem nýjasta tækni gerir kleift, að sérstök veirusmitun sé ekki til staðar. Í þessu skyni skulu framleiðendur tilkynna lögbærum yfirvöldum um þá aðferð sem þeir beita til að fækka eða eyða sjúkdómsvaldandi veirum sem geta borist með lyfjum úr mannsblóði eða blóðvökva. Lögbærum yfirvöldum er heimilt að senda sýnishorn af lyfinu, óþökkuðu eða í neytendaumbúðum, í rannsókn hjá opinberri rannsóknarstofu eða rannsóknarstofu sem tilnefnd er til þessa verks, annaðhvort á meðan fjallað er um umsókn um markaðsleyfi skv. 19. gr. eða eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt.

116. gr.

Lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum skulu fella leyfi til að setja lyf á markað niður um tíma eða afturkalla það ef sýnt er að lyfið sé skaðlegt við venjuleg notkunarskilyrði, að það hafi ekki lækningaverkun eða að þátt- og magnbundin samsetning þess sé ekki sú sem tilgreind var. Lyfið telst ekki hafa lækningaverkun þegar staðfest er að meðferð með því ber ekki árangur.

Enn fremur skal fella leyfi niður um tíma eða afturkalla það þegar upplýsingar, sem fylgja umsókninni til stuðnings, eins og kveðið er á um í 8. gr., 1. mgr. 10. gr. og 11. gr., reynast rangar eða þeim hefur ekki verið breytt í samræmi við 23. gr. eða þegar eftirlitsprófanirnar, sem um getur í 112. gr., hafa ekki farið fram.

117. gr.

1. Með fyrirvara um 116. gr. skulu aðildarríkin gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að bannað verði að afhenda lyf og að viðkomandi lyf verði tekið af markaði:

- a) ef fyrirhuguð notkun lyfsins reynist skaðleg við venjuleg notkunarskilyrði, eða
- b) ef lyfið hefur ekki lækningaverkun, eða
- c) ef þátt- og magnbundin samsetning þess er ekki eins og staðhæft var, eða

d) ef eftirlitsprófanir á lyfinu og/eða efnisþáttum þess og eftirlitsprófanir á lyfi á millistigi í framleiðsluferlinu hafa ekki farið fram eða ef öðrum skilyrðum eða skuldbindingum í tengslum við veitingu framleiðsluleysisins hefur ekki verið fullnægt.

2. Lögbæru yfirvaldi er heimilt að takmarka bann við afhendingu lyfsins eða afturköllun þess af markaði við umdeildar framleiðslulotur.

118. gr.

1. Lögbært yfirvald skal fella niður um tíma eða afturkalla framleiðsluleyfið fyrir ákveðinn flokk lyfja eða fyrir öll lyf ef ekki er lengur fullnægt einhverju af skilyrðunum sem mælt er fyrir um í 41. gr.

2. Auk þeirra ráðstafana, sem tilgreindar eru í 117. gr., er lögbæru yfirvaldi heimilt að stöðva um tíma framleiðslu eða innflutning lyfja frá þriðju löndum eða fella niður um tíma eða afturkalla framleiðsluleyfið fyrir ákveðinn flokk lyfja eða fyrir öll lyf ef ekki er lengur fullnægt ákvæðum 42., 46., 51. og 112. gr.

119. gr.

Ákvæði þessa bóls skulu gilda um smáskammtalyf, sbr. þó 3. mgr. 14. gr.

XII. BÁLKUR

FASTANEFND

120. gr.

Allar breytingar, sem gera þarf til að uppfæra ákvæði I. viðauka þannig að tekið sé tillit til vísinda- og tæknifróunar, skulu samþykktar í samræmi við málsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 121. gr.

121. gr.

1. Framkvæmdastjórnin skal njóta aðstoðar fastanefndar um lyf, sem ætluð eru mönnum, um aðlögun að tækniframförum á tilskipunum um að ryðja úr vegi tæknilegum hindrunum í viðskiptum með lyf (hér á eftir kölluð „fastanefndin“).

2. Þegar vísað er til þessarar málsgreinar gilda 5. og 7. gr. ákvörðunar 1999/468/EB með hliðsjón af ákvæðum 8. gr. hennar.

Tímabilið, sem kveðið er á um í 6. mgr. 5. gr. ákvörðunar 1999/468/EB, skal vera þrjú mánuðir.

3. Fastanefndin setur sér starfsreglur.

XIII. BÁLKUR

ALMENN ÁKVÆÐI

122. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að hlutaðeigandi lögbær yfirvöld láti hvert öðru í té viðeigandi upplýsingar til að tryggja að skilyrðum fyrir framleiðslu- eða markaðsleyfinu hafi verið fullnægt.

Aðildarríkin skulu þegar í stað senda lögbærum yfirvöldum í öðru aðildarríki skýrslurnar sem um getur í 3. mgr. 111. gr. berist þeim rökstudd beiðni þess efnis. Telji aðildarríkið sem fær skýrslurnar, eftir að hafa kynnt sér þær, að það geti ekki fallist á niðurstöður lögbærra yfirvalda í aðildarríkinu þar sem skýrslurnar voru gerðar skal það tilkynna hlutaðeigandi lögbærum yfirvöldum um ástæður fyrir því og er heimilt að fara fram á frekari upplýsingar. Hlutaðeigandi aðildarríki skulu reyna af fremsta megni að komast að samkomulagi. Sé um alvarlegan ágreining að ræða skal annað aðildarríkið tilkynna það framkvæmdastjórninni ef nauðsyn ber til.

123. gr.

1. Hvert aðildarríki skal gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að Lyfjamálastofnuninni sé jafnóðum tilkynnt um allar ákvarðanir um að veita markaðsleyfi, synja um slíkt leyfi eða afturkalla það, breyta fyrri ákvörðunum um að synja eða afturkalla markaðsleyfi, banna afhendingu lyfs eða taka það af markaði, svo og um forsendur fyrir þessum ákvörðunum.

2. Handhafa markaðsleyfis er skylt að tilkynna hlutaðeigandi aðildarríkjum án tafar um allar aðgerðir sem hann gripur til í því skyni að stöðva markaðssetningu lyfs um tíma eða taka það af markaði og um ástæður fyrir slíkum aðgerðum ef þær tengjast verkun lyfsins eða er ætlað að vernda almannaeilbrigði. Aðildarríkin skulu sjá til þess að þessum upplýsingum sé komið á framfæri við Lyfjamálastofnunina.

3. Aðildarríkin skulu sjá til þess að viðeigandi upplýsingum um aðgerðir, sem gripið er til skv. 1. og 2. mgr. og kunna að hafa áhrif á verndun almannaeilbrigðis í þriðju löndum, sé tafarlaust komið á framfæri við Alþjóðaheilbrigðismálastofnunina og afrit sent til Lyfjamálastofnunarinnar.

4. Framkvæmdastjórnin birtir ár hvert skrá yfir lyf sem eru bönnuð innan bandalagsins.

124. gr.

Aðildarríkin skulu veita hvert öðru allar nauðsynlegar upplýsingar til að tryggja gæði og öryggi smáskammtalyfja sem eru framleidd og markaðsett í bandalaginu, einkum upplýsingarnar sem um getur í 122. og 123. gr.

125. gr.

Lögbær yfirvöld aðildarríkis skulu sjá til þess að færð séu nákvæm rök fyrir öllum ákvörðunum sem þau taka og um getur í þessari tilskipun.

Slík ákvörðun skal tilkynnt hlutaðeigandi aðila og um leið skulu honum kynnt þau lagaúrræði, sem hann getur nýtt sér samkvæmt gildandi lögum, og sá frestur sem hann hefur til þess.

Sérhvert aðildarríki skal birta markaðsleyfi og ákvarðanir um afturköllun slíkra leyfa opinberlega og á tilskilinn hátt.

126. gr.

Ekki skal synja um leyfi til að setja lyf á markað, fella það niður um tíma eða afturkalla það af öðrum ástæðum en þeim sem tilgreindar eru í þessari tilskipun.

Óheimilt er að stöðva tímabundið framleiðslu eða innflutning lyfja frá þriðju löndum, banna afhendingu þeirra eða taka þau af markaðnum nema af þeim ástæðum sem tilgreindar eru í 117. og 118. gr.

127. gr.

1. Aðildarríkin skulu votta, að beiðni framleiðanda, útflytjanda eða yfirvalda í þriðja landi sem er innflutningsland, að lyfjaframleiðandinn hafi framleiðsluleyfið. Við útgáfu slíkra vottorða skulu aðildarríkin fullnægja eftirfarandi skilyrðum:

a) þau skulu hafa hliðsjón af viðteknu stjórnunarfyrikomulagi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar;

b) þegar um er að ræða lyf sem ætluð eru til útflutnings og hafa verið leyfð á yfirráðasvæði þeirra skulu aðildarríkin láta í té þá samantekt á eiginleikum lyfjanna sem samþykkt var í samræmi við 21. gr.

2. Hafi framleiðandi ekki undir höndum markaðsleyfi skal hann afhenda yfirvöldum, sem sjá um að gefa út vottorðið sem um getur í 1. mgr., yfirlýsingu um ástæður fyrir því að ekki sé neitt leyfi fyrir hendi.

XIV. BÁLKUR

LOKAÁKVÆÐI

128. gr.

Tilskipanir 65/65/EBE, 75/318/EBE, 75/319/EBE, 89/342/EBE, 89/343/EBE, 89/381/EBE, 92/25/EBE, 92/26/EBE, 92/27/EBE, 92/28/EBE og 92/73/EBE, sem hefur verið breytt með tilskipunum sem um getur í A-hluta II. viðauka, falli úr gildi, sbr. þó skyldur aðildarríkjanna varðandi fresti til framkvæmdar sem birtir eru í B-hluta II. viðauka.

Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu tilskipanirnar sem tilvísanir í þessa tilskipun og skulu þær lesnar með hliðsjón af samanburðartöflunni í III. viðauka.

129. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópubandalaganna*.

130. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 6. nóvember 2001.

Fyrir hönd Evrópuþingsins,

N. FONTAINE

forseti.

Fyrir hönd ráðsins,

D. REYNDERS

forseti.

I. VIÐAUKI

STADLAR OG AÐFERÐARLÝSINGAR FYRIR EFNAGREININGAR, LÍFLYFJA- OG EITUREFNAFRÆÐILEGAR PRÓFANIR OG KLÍNÍSKAR PRÓFANIR Á LYFJUM

INNGANGUR

Upplýsingarnar og skjölin, sem fylgja umsókn um markaðssetningu skv. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr., skulu lögð fram í fjórum hlutum í samræmi við kröfurnar í þessum viðauka og að teknu tilliti til leiðbeininganna sem framkvæmdastjórnin birti í *Reglum um lyf í Evrópubandalaginu*, II. bindi: *Tilkynning til umsækjenda um markaðsleyfi fyrir lyfjum, sem ætluð eru mönnum, í aðildarríkjum Evrópubandalagsins*.

Þegar umsækjendur taka saman fylgiskjöl með umsókn um markaðsleyfi skulu þeir fylgja viðmiðunarreglum bandalagsins um gæði, öryggi og verkun lyfja sem framkvæmdastjórnin birti í *Reglum um lyf í Evrópubandalaginu*, III. bindi og fylgiritum: *Viðmiðunarreglur um gæði, öryggi og verkun lyfja sem ætluð eru mönnum*.

Í umsókninni skulu koma fram allar upplýsingar sem skipta máli við mat á hlutaðeigandi lyfi, hvort sem þær eru hagstæðar eða óhagstæðar fyrir lyfið. Einkum skal tilgreina allar viðeigandi upplýsingar um líflyfja- og eiturefnafræðilegar prófanir eða klínískar prófanir eða tilraunir á lyfi sem er ólokið eða hætt hefur verið við. Enn fremur skal afhenda lögbærum yfirvöldum upplýsingar um allar breytingar á gögnum í fylgiskjöllum, allar nýjar upplýsingar sem eru ekki í upprunalegu umsókninni og allar skýrslur um lyfjagát til að fylgst verði með því, eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt, hvort mat á þeim ávinningi og þeirri áhættu, sem fylgir lyfinu, fái staðist.

Í hinum almennu þáttum viðaukans eru settar fram kröfur sem gilda um alla lyfjaflokka; við þá bætast þættir sem innihalda frekari sérkröfur fyrir geislavirk lyf og líffræðileg lyf, svo sem ónæmislyf sem unnin eru úr mannsblóði eða blóðvökva. Þessar viðbótarsérkröfur fyrir líffræðileg lyf gilda einnig um lyf sem eru unnin með aðferðunum sem um getur í A-hluta og fyrsta undirliði B-hluta í viðauka við reglugerð (EBE) nr. 2309/93. Aðildarríkin skulu einnig sjá til þess að allar prófanir á dýrum fari fram í samræmi við tilskipun ráðsins 86/609/EBE frá 24. nóvember 1986 um samræmingu á ákvæðum í lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um verndun dýra sem notuð eru í tilrauna- og vísindaskyni ⁽¹⁾.

I. HLUTI

SAMANTEKT ÚR TILSKILDUM SKJÖLUM

A. Stjórnsýslugögn

Tilgreina skal heiti lyfsins, sem sótt er um leyfi fyrir, og heiti virks efnis eða efna, svo og lyfjaform, aðferð við gjöf, styrkleika og lýsingu á endanlegum söluumbúnaði lyfsins, þ.m.t. umbúðum.

Tilgreina skal nafn og heimilisfang umsækjanda, svo og nafn og heimilisfang framleiðenda og staði þar sem mismunandi stig framleiðslunnar fara fram (þ.m.t. framleiðandi fullinna lyfsins og framleiðandi eða framleiðendur virka efnisins eða efnanna) og, ef við á, nafn og heimilisfang innflytjandans.

Umsækjandi skal tilgreina fjölda skjalabinda sem eru lögð fram umsókninni til stuðnings og geta þess hvaða sýni fylgja með ef um slíkt er að ræða.

Stjórnsýslugögnum skal fylgja afrit af framleiðsluleyfinu, eins og skilgreint er í 40. gr., svo og skrá yfir lönd þar sem leyfið hefur verið veitt, afrit af öllum samantektum á eiginleikum lyfsins í samræmi við 11. gr., sem aðildarríkin hafa samþykkt, og skrá yfir lönd þar sem umsókn hefur verið lögð fram.

B. Samantekt á eiginleikum lyfsins

Umsækjandinn skal gera tillögu að samantekt á eiginleikum lyfsins í samræmi við 11. gr.

⁽¹⁾ Stjttíð. EB L 358, 18.12.1986, bls.1.

Að auki skal umsækjandinn leggja fram eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlitlingar af umbúðum, merkimiðum og fylgiseðlum viðkomandi lyfs.

C. Sérfræðingsskýrslur

Í samræmi við 2. mgr. 12. gr. skulu lagðar fram sérfræðingsskýrslur um fylgiskjöl, er varða efnagreiningu, líflyfja- og líffræði, eiturefnafræði og lyfjaleifar, og klínísk fylgiskjöl.

Í öllum sérfræðingsskýrslunum skal koma fram gagnrýnið mat á gæðum lyfsins og rannsóknum, sem hafa verið gerðar á mönnum og dýrum, og öll gögn sem hafa þýðingu fyrir matið. Þær skal orða þannig að lesandi geti öðlast góðan skilning á eiginleikum, gæðum og þeim tæknilýsingum og aðferðum við eftirlit, sem lagðar eru til, og öryggi, verkun, kostum og göllum lyfsins.

Í viðbæti við sérfræðingsskýrsluna skal vera samantekt á öllum helstu gögnum, jafnan í formi taflna eða línurita þegar unnt er. Í sérfræðingsskýrslunni og samantektunum skulu vera nákvæmar millivísanir í upplýsingar í aðalskjölunum.

Sá sem skrifar sérfræðingsskýrsluna skal hafa viðeigandi menntun, hæfi og reynslu. Sérfræðingurinn skal undirrita hana og dagsetja og við hana skal hefta stutt yfirlit yfir menntun, hjálfun og starfsreynslu sérfræðingsins. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum sérfræðingsins og umsækjandans.

2. HLUTI

EFNAFRÆÐILEG-, LÍFLYFJAFRÆÐILEG OG LÍFFRÆÐILEG PRÓFUN LYFJA

Allar prófunaraðferðir skulu vera í samræmi við vísindabekkingu á hverjum tíma og vera fullgiltar aðferðir. Leggja skal fram niðurstöður úr fullgildingarrannsóknum.

Lýsa skal hverri prófunaraðferð nægilega ítarlega til að hægt sé að endurtaka hana í samanburðarprófunum sem fara fram að beiðni lögbæra yfirvaldsins. Ef notuð eru sérstök tæki og búnaður skal lýsa þeim á fullnægjandi hátt og jafnvel láta teikningu fylgja. Með forskrift prófunarefna skal fylgja lýsing á framleiðsluaðferð ef þurfa þykir. Þegar um er að ræða prófunaraðferðir sem getið er í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis getur ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað þessarar lýsingar.

A. Þátt- og magnbundnar upplýsingar um innihaldsefni

Upplýsingar og skjöl, sem skulu fylgja umsóknum um markaðsleyfi skv. c-lið 3. mgr. 8. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur.

1. Þáttbundnar upplýsingar

1.1. „Þáttbundnar upplýsingar“ um öll innihaldsefni í lyfinu merkir hér að nefna eða lýsa:

— virka efni eða efnunum,

— innihaldsefni eða -efnum hjálparefna, hvert sem magn þeirra og eðli er, þ.m.t. litarefni, rotvarnarefni, glæðiefni, stöðgarar, þykkingarefni, ýruefni, bragð- og ilmefni o.s.frv.,

— innihaldsefnum í hjúpi lyfja sem gefa á sjúklingum inn eða á annan hátt, svo sem hylkjum, matarlímshylkjum, endaparmshylkjum o.s.frv.,

Þessum upplýsingum skulu fylgja öll viðeigandi gögn um ílát og, þar sem við á, hvernig þeim er lokað ásamt upplýsingum um búnað sem lyfið er notað eða gefið með og afhentur er með lyfinu.

1.2. Þegar um er að ræða samstæðu fyrir geislavirk lyf sem á að geislamerkja eftir að framleiðandi hefur afhent hana telst virka efnið sá hluti lyfsins sem á að bera eða binda geislavirku kjarnategundina. Tilgreina skal uppruna geislavirku kjarnategundarinnar. Að auki skal tilgreina öll efnasambönd sem skipta máli við geislamerkinguna.

Í geislageit teljast bæði geislavirk móður- og dótturefni til virkra efna.

2. „Hefðbundin hugtakanotkun“ sem notuð er til að lýsa innihaldsefnum lyfja þýðir hér, þrátt fyrir merkingu þess samkvæmt öðrum ákvæðum c-liðar 3. mgr. 8. gr.:
- þegar um efni er að ræða sem nefnd eru í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í lyfjaskrá aðildarríkis, aðalheiti í fyrirsögn gæðalýsingar viðkomandi efnis ásamt tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,
 - þegar um önnur efni er að ræða, alþjóðlegt samheiti, samþykkt af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni, e.t.v. ásamt öðru samheiti eða, séu þessi heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti; lýsa skal efnum, sem hafa hvorki alþjóðlegt samheiti né vísindaheiti, með því að geta þess hvernig og úr hverju þau eru gerð auk annarra atriða sem máli skipta eftir því sem við á,
 - þegar um litarefni er að ræða, E-númer sem litarefnum voru gefin í tilskipun ráðsins 78/25/EBE frá 12. desember 1977 um samræmingu laga aðildarríkjanna um litarefni sem leyfilegt er að bæta í lyf⁽¹⁾.

3. *Magnbundnar upplýsingar*

- 3.1. Þegar gefnar eru „magnbundnar upplýsingar“ um virk efni í lyfjum er nauðsynlegt að gefa upp massa eða fjölda lífvirknieininga allra virkra efna, annaðhvort í skammtaeiningu eða í massa- eða rúmmálseiningu eftir því hvert lyfjaformið er.

Nota skal lífvirknieiningar fyrir efni sem er ekki hægt að skilgreina á efnafræðilegan hátt. Þegar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin hefur skilgreint alþjóðaeiningu fyrir lífvirkni skal hún notuð. Þegar alþjóðaeining hefur ekki verið skilgreind skal gefa upp einingar lífvirkni á þann hátt að það veiti ótvíræðar upplýsingar um virkni efnanna.

Ávallt skal gefa upp lífvirkni á massaeiningu ef unnt er.

Auk þessara upplýsinga skal tilgreina:

- þegar um er að ræða stungulyf, massa eða lífvirknieiningar allra virkra efna í íláti, sem inniheldur einn skammt, með tilliti til nýtanlegs rúmmáls lyfsins, eftir upplausn þar sem það á við,
 - þegar um er að ræða lyf sem gefin eru í dropum, massa eða lífvirknieiningar allra virkra efna í dropafjölda sem samsvarar 1 ml eða 1 g af lyfjablöndunni,
 - þegar um er að ræða mixtúrus, fleyti, kyрни og önnur lyfjaform sem gefin eru í mældum skömmtum, massa eða lífvirknieiningar allra virkra efna í mældum skammti.
- 3.2. Greina skal frá heildarmassa virkra efna sem eru efnasambönd eða afleiður og, ef það er nauðsynlegt eða skiptir máli, massa virks eða virkra hluta sameindar.
- 3.3. Þegar lyf innihalda virkt efni sem sótt er um markaðsleyfi fyrir í fyrsta sinn í einhverju aðildarríki skal kerfisbundið tilgreina magn virks efnis, sem er salt eða hýdrat, sem massa virks eða virkra hluta sameindarinnar. Tilgreina skal magnbundna samsetningu allra lyfja, sem leyfð verða þaðan í frá í aðildarríkjunum, á sama hátt fyrir sama virka efnið.
- 3.4. Þegar um er að ræða ofnæmisvaka sem valda ofnæmi skal gefa upp magn í lífvirknieiningum nema þegar um er að ræða vel skilgreind efni sem valda ofnæmi þar sem gefa má styrk upp í massa/rúmmálseiningu.
- 3.5. Krafa um að tilgreina magn virkra efna sem massa virkra hluta sameinda, eins og í lið 3.3 hér að framan, á ekki alltaf við um geislavirk lyf. Geislavirkni geislavirkra kjarnategundar skal tilgreina í einingunni „bequerel“ á ákveðnum degi og, ef nauðsyn krefur, ákveðnum tíma með vísun í tímabelti. Tilgreina skal tegund geislunar.

4. *Þróun lyfjaforms*

- 4.1. Skýra skal val á samsetningu, innihaldsefnum og íláti og hvert eigi að vera hlutverk hjálparefna í fullunna lyfinu. Skýringuna skal rökstyðja með vísindalegum gögnum um þróun lyfjaformsins. Tilgreina skal yfirmagn við framleiðslu og rökstyðja það.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 11, 14.1.1978, bls. 18. Tilskipuninni var síðast breytt með aðildarlögum frá 1985.

- 4.2. Þegar um geislavirk lyf er að ræða skal einnig tilgreina efnafræðilegan/geislaefnafræðilegan hreinleika og samband hans við líffræðilega dreifingu.

B. Lýsing á framleiðsluaðferð

1. Í lýsingu á framleiðsluaðferð, sem fylgir umsókn um markaðsleyfi skv. d-lið 3. mgr. 8. gr., skal gefa fullnægjandi yfirlit yfir þær aðgerðir sem notaðar hafa verið.

Í því augnamiði skal þar a.m.k. tilgreina:

- hin ýmsu framleiðslustig til að hægt sé að meta hvort vinnsluferli við framleiðslu lyfjaformsins geti hafa valdið óráðgerðri breytingu á innihaldsefnum,
- nákvæmar upplýsingar um ráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einsleitni hins fullnna lyfs þegar um samfellda framleiðslu er að ræða,
- framleiðsluforskriftina sem er notuð, auk upplýsinga um magn allra innihaldsefna; þó nægir að tilgreina magn hjálparefna eins nærri lagi og lyfjaformið krefst; nefna skal öll efni sem kunna að hverfa við framleiðslu lyfsins; yfirmagn skal tilgreina og rökstyðja,
- á hvaða stigum framleiðslunnar sýni eru tekin vegna ferliseftirlits þegar aðrar upplýsingar í fylgiskjölum með umsókn sýna að slíkt er nauðsynlegt vegna gæðaeftirlits með fullnna lyfinu,
- rannsóknir til fullgildingar framleiðsluferlinu, ef notuð er óstöðluð framleiðsluaðferð eða ef aðferðin skiptir meginmáli fyrir lyfið,
- fyrir sæfð lyf, upplýsingar um sæfingarferli og/eda smitgátaraðferðir sem notaðar eru.

2. Þegar um er að ræða samstæðu fyrir geislavirk lyf skal í lýsingu á framleiðsluaðferðinni einnig gefa upplýsingar um framleiðslu samstæðunnar og upplýsingar um ráðlagt lokastig í framleiðslu geislavirka lyfsins.

Þegar um geislavirkar kjarnategundir er að ræða skal gera grein fyrir kjarnahvörfunum.

C. Eftirlit með hráefnum

1. Í þessum þætti merkir „hráefni“ öll innihaldsefni lyfs og, ef þurfa þykir, þau efni sem ílát þess er gert úr eins og um getur í 1. lið A-þáttar hér að framan.

Þegar um er að ræða:

- virkt efni sem er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis, eða
- virkt efni sem er lýst í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis ef það er unnið með aðferð sem líklegt er að skilji eftir óhreinindi sem eru ekki tilgreind í gæðalýsingu efnisins í lyfjaskránni og þar sem gæðalýsingin hentar ekki fyrir viðunandi eftirlit með gæðum efnisins,

og framleiðandi er annar en umsækjandi, getur sá síðarnefndi séð til þess að framleiðandi virka efnisins sendi ítarlega lýsingu á framleiðsluaðferðinni, gæðaeftirliti í framleiðslunni og fullgildingu vinnsluferlisins beint til lögbærra yfirvalda. Í því tilviki skal framleiðandi þó sjá umsækjanda fyrir öllum gögnum sem hann kann að þurfa til að geta ábyrgst lyfið. Framleiðandinn skal afhenda umsækjanda skriflega staðfestingu á því að hann tryggi samkvæmni milli framleiðslulotna og breyti hvorki framleiðsluferlinu né tæknilýsingunum án þess að tilkynna umsækjanda um það. Lögbærum yfirvöldum skulu afhent skjöl og gögn til stuðnings umsókn um þess konar breytingar.

Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. h- og i-liðum 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr., skulu koma fram niðurstöður úr prófunum, sem varða gæðaeftirlit með innihaldsefnum, þ.m.t. greiningar á framleiðslulotum, einkum vegna virkra efna. Upplýsingarnar og skjölin skal leggja fram í samræmi við eftirfarandi ákvæði:

- 1.1. Hráefni sem eru skráð í lyfjaskrá

Gæðalýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni gilda fyrir öll efni sem eru skráð í henni.

Þegar um önnur efni er að ræða getur hvert aðildarríki krafist þess að lyf, sem eru framleidd á yfirráðasvæði þess, samrýmist lyfjaskrá þess.

Innihaldsefni, sem standast kröfur Evrópsku lyfjaskrárinnar eða lyfjaskrár aðildarríkis, teljast fullnægja ákvæði h-liðar 3. mgr. 8. gr. Þegar svo ber við getur ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað lýsingar á greiningaraðferðum.

Hafi hráefni, sem er skráð í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis, verið unnið með aðferð sem líklegt er að skilji eftir óhreinindi sem ekki eru tilgreind í gæðalýsingu efnisins í lyfjaskránni skal skýra frá þessum óhreinindum og hámarksþolmörkum þeirra og setja fram viðeigandi prófunaraðferð.

Litarefni skulu í öllum tilvikum fullnægja kröfum samkvæmt tilskipun 78/25/EEB.

Í umsókn um markaðsleyfi skal tilgreina venjubundnar prófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum hráefna. Ef notaðar eru aðrar prófanir en tilgreindar eru í lyfjaskránni skal sýna fram á að hráefnin standist gæðakröfur í þeirri lyfjaskrá.

Sé ástæða til að ætla að tæknilýsing í gæðalýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða gildandi lyfjaskrá aðildarríkis nægi ekki til að tryggja gæði efnisins geta lögbær yfirvöld krafist handhafa markaðsleyfisins um tæknilýsingar sem eiga betur við.

Lögbær yfirvöld skulu tilkynna þetta yfirvöldum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá. Handhafi markaðsleyfisins skal veita yfirvöldunum, sem bera ábyrgð á lyfjaskránni, upplýsingar um meinta vankanta á tæknilýsingunni og hvaða tæknilýsingar hafi verið notaðar til viðbótar.

Ef hráefni er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis er hægt að fallast á samræmi þess við gæðalýsingu efnisins í lyfjaskrá þriðja lands; þegar svo er skal umsækjandi afhenda afrit af gæðalýsingu efnisins og, þar sem þess er þörf, fullgildingu prófunaraðferðanna, sem tilgreindar eru í gæðalýsingu efnisins, ásamt þýðingu eftir því sem við á.

1.2. Hráefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá

Lýsing á innihaldsefnum, sem eru hvergi skráð í lyfjaskrá, skal sett fram sem gæðalýsing efnanna undir þessum fyrirsögnum:

- a) heiti efnisins, samkvæmt skilyrðum í 2. lið A-þáttar, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum;
- b) skilgreining á efninu, á sambærilegan hátt og efnun er lýst í Evrópsku lyfjaskránni, að viðbættum nauðsynlegum gögnum til útskýringar, einkum er varðar sameindabyggingu efnisins þar sem við á; viðeigandi lýsing á samtengingaraðferð verður að fylgja. Ef aðeins er hægt að lýsa efnun með framleiðsluaðferð skal lýsingin vera nægilega ítarleg til að sýna eiginleika efnis sem er stöðugt bæði að því er varðar samsetningu og áhrif;
- c) sanngreiningaraðferðir, sem lýsa má annars vegar með því að gera fullkomna grein fyrir framleiðslu efnisins og hins vegar sem prófunum sem ber að nota að staðaldrí;
- d) hreinleikaprófanir, sem lýsa skal með tilliti til heildarmagns væntanlegra óhreininda, einkum þeirra sem kunna að hafa skaðleg áhrif og, ef þurfa þykir með tilliti til samsetningar efnanna sem umsóknin tekur til, þeirra sem gætu haft neikvæð áhrif á geymsluþol lyfsins eða skekkt niðurstöður efnagreininga;
- e) þegar um er að ræða flókin efnasambönd úr jurta- eða dýraríkinu skal annars vegar gera greinarmun á tilvikum þar sem margþætt líflyfjafræðileg áhrif gera það að verkum að nauðsynlegt er að hafa efnafraðilegt, eðlisfræðilegt eða líffræðilegt eftirlit með aðalinnihaldsefnum, og hins vegar tilvikum þar sem efni innihalda einn eða fleiri hópa af efnisþáttum með áþekka virkni en þá er hægt að leyfa heildaraðferð við greiningu þeirra;
- f) þegar notuð eru efni úr dýrum eða mönnum skal lýsa ráðstöfunum til að tryggja að þau séu án hugsanlegra sjúkdómsvalda;
- g) þegar um er að ræða geislavirkar kjarnategundir skal tilgreina geislavirku kjarnategundina, auðkenni samsætunnar, líkleg óhreinindi, geislabera, notkun og eðlisvirkni;
- h) sérstakar varúðarráðstafanir, sem kunna að vera nauðsynlegar við geymslu hráefnis, og, ef þurfa þykir, skal tiltaka hámarkstímann sem geyma má efnið áður en endurtaka þarf prófunina.

1.3. Eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem geta haft áhrif á líffræðilegt aðgengi

Veita skal eftirfarandi upplýsingar um virk efni, hvort sem þau eru skráð í lyfjaskrár eða ekki, sem hluta af almennri lýsingu á virkum efnum ef líffræðilegt aðgengi lyfsins er háð þeim:

- kristallaform og leysnistuðla,
- kornastærð, eftir dyfingu ef við á,
- kristalvötn,
- olíu-/vatnshlutfallsstuðul ⁽¹⁾.

Fyrstu þrjú liðirnir eiga ekki við efni sem eingöngu eru notuð í lausn.

2. Ákvæði þessarar málsgreinar skulu gilda um líffræðileg lyf, svo sem ónæmislyf, og lyf úr mannsblóði eða blóðvökva.

Í þessari málsgrein er með hráefni átt við öll efni sem notuð eru til framleiðslu lyfs, þ.m.t. innihaldsefni lyfsins og, ef þurfa þykir, þau efni sem ílát þess er gert úr, eins og um getur í 1. lið A-þáttar hér að framan, svo og upprunaeftir efni eins og örverur, jurta- eða dýravefi, frumur eða vökva (að blóði meðtöldu) úr mönnum eða dýrum og erfðabreyttar frumur. Lýsa skal og skjalfesta uppruna og ferli hráefnanna.

Í lýsingu á hráefninu skal tilgreina framleiðsluskipulag, aðferðir við að hreinsa grunnefni/gera grunnefni óvirk og fullgilding þeirra og allar aðferðir við ferliseftirlit sem eiga að tryggja gæði, öryggi og samkvæmni milli framleiðslueininga hins fullnna lyfs.

2.1. Þegar notuð eru frumusöfn skal sýna fram á að frumueiginleikar hafi haldist óbreyttir fram að því endursýningarþrepi sem er notað við framleiðslu og lengur.

2.2. Rannsaka skal sáningarefni, frumusöfn, sermisöfn eða blóðvökva og önnur efni af líffræðilegum uppruna og, þegar þess er kostur, upprunaeftir efni sem þau eru unnin úr til að tryggja að þau innihaldi ekki aðskotaefni.

Sé ekki hægt að losna við aðskotaefni sem geta valdið sýkingu skal aðeins nota samsvarandi grunnefni þegar tryggt er að þessi efni verði fjarlægð og/eða gerð óvirk á seinni vinnslustigum og skal það staðfest.

2.3. Þegar þess er kostur skal framleiðsla bóluftnis byggjast á sáningarlotukerfi og viðurkenndum frumusöfnum; nota skal skilgreind söfn hráefna.

Þegar um er að ræða bakteríu- og veirubóluefni skal nota sáningarefnið til að sýna eiginleika sýkilsins. Þegar um lifandi bóluftni er að ræða skal auk þess nota sáningarefnið til að sýna stöðugleika veiklunareiginleikanna. Nægi þessi sönnun ekki skal einnig sýna veiklunareiginleikana á framleiðslustiginu.

2.4. Þegar um er að ræða ofnæmisvaka skal lýsa tæknilýsingu og aðferðum við eftirlit með upprunaeftir efni eins ítarlega og unnt er. Í lýsingunni skal gefa upplýsingar um söfnun, formeðferð og geymslu.

2.5. Þegar lyf eru unnin úr mannsblóði eða blóðvökva skal lýsa og skjalfesta uppruna þeirra og viðmiðanir og aðferðir við söfnun, flutning og geymslu upprunaeftir efna.

Nota skal skilgreind söfn upprunaeftir efna.

3. Þegar um geislavirk lyf er að ræða teljast markefni geislunar einnig til hráefna.

D. Sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir útbreiðslu smitandi heilahrönnunar (TSE)

Umsækjandinn skal sýna fram á að lyfið sé framleitt í samræmi við leiðbeiningarnar, sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitvaldur smitandi heilahrönnunar í dýrum berist með lyfjum, og endurskoðaðar útgáfur leiðbeininganna sem framkvæmdastjórnin gefur út í 3. bindi ritins „Reglur um lyf í Evrópubandalaginu“.

⁽¹⁾ Telji lögber yfirvöld pK- og pH-gildi nauðsynleg geta þau krafist þeirra.

E. Eftirlitsprófanir á millistigum framleiðsluferlisins

1. Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. h- og i-liðum 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. þessarar tilskipunar, skulu koma fram upplýsingar um eftirlitsprófanir sem gera má á lyfi á millistigum framleiðsluferlisins til að tryggja að tæknilegir eiginleikar og vinnsluferli lyfsins breytist ekki.

Þessar prófanir eru nauðsynlegar til að kanna hvort lyfið er í samræmi við forskrift þess þegar umsækjandi leggur í undantekningartilvikum fram tillögu um greiningaraðferðir til að prófa hið fullunna lyf sem felur ekki í sér magnákvörðun á öllum virkum efnum (eða öllum innihaldsefnum hjálparefnisins sem standast þurfa sömu kröfur og virku efnin).

Það sama gildir þegar gæðaeftirlit með fullunna lyfinu byggist á ferliseftirliti, einkum ef það er framleiðsluaðferðin sem fyrst og fremst er notuð til að skilgreina lyfið.

2. Þegar um er að ræða líffræðileg lyf, eins og ónæmislyf og lyf úr mannsblóði eða blóðvökva, skulu aðferðir og viðmiðanir fyrir ásættanleika, sem birtar eru í formi tilmæla frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (*Kröfur sem gilda um líffræðileg efni*), notaðar sem viðmiðunarreglur fyrir allt eftirlit með framleiðslustigum sem er hvorki tiltekið í Evrópsku lyfjaskránni né gildandi lyfjaskrá aðildarríkis.

Þegar um er að ræða bóluefni sem hafa verið gerð óvirk eða afeitruð skal sannprófa í hverri framleiðslulotu hvort tekist hafi að gera efnið óvirkt eða afeitra það nema þetta eftirlit byggist á prófun þar sem framboð á móttækilegum dýrum er takmarkað. Þegar svo er skal halda prófuninni áfram þar til sýnt hefur verið fram á samkvæmni í framleiðslunni og fylgni milli prófunarinnar og viðeigandi framleiðslueftirlits og eftir það getur viðeigandi framleiðslueftirlit komið í stað prófunar.

3. Þegar um er að ræða breytta eða aðsogaða ofnæmisvaka skal lýsa bæði þátt- og magnbundnum eiginleikum efnanna á millistigi en eins aftarlega og unnt er í framleiðsluferlinu.

F. Eftirlitsprófanir á lyfinu fullunnu

1. Við eftirlit með fullunna lyfi er litið svo á að til hverrar framleiðslueiningar lyfs teljist allar einingar lyfjaforms, sem gerðar eru úr sama upphafsmagni grunnefnis og sem sama röð framleiðsluaðgerða og/eða sæfingaraðgerða hefur verið gerð á, eða, sé um samfellt vinnsluferli að ræða, allar einingar sem eru framleiddar á ákvæðnum tíma.

Í umsókn um markaðsleyfi skal telja upp öll venjubundin próf sem eru gerð á hverri framleiðslueiningu fullunnins lyfs. Geta skal tíðni prófana sem eru ekki venjubundin. Tilgreina skal leyfileg mörk við loka-samþykkt.

Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. h- og i-liðum 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. þessarar tilskipunar, skulu koma fram upplýsingar um eftirlitsprófanir sem eru gerðar á fullunna lyfi við lokasamþykkt. Upplýsingarnar og skjölin skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur:

Ákvæði í gæðalýsingum um lyfjaform, ónæmissermi, bóluefni og geislavirk lyf í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, gildandi lyfjaskrá aðildarríkis skulu gilda um öll lyf sem eru skilgreind þar. Þegar um er að ræða líffræðileg lyf, eins og ónæmislyf og lyf úr mannsblóði eða blóðvökva, skulu aðferðir og viðmiðanir fyrir ásættanleika, sem birtar eru í formi tilmæla frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (*Kröfur sem gilda um líffræðileg efni*), notaðar sem viðmiðunarreglur fyrir allt eftirlit sem er hvorki tiltekið í Evrópsku lyfjaskránni né gildandi lyfjaskrá aðildarríkis.

Ef notaðar eru aðrar prófunaraðferðir og mörk en getið er um í gæðalýsingum í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, lyfjaskrá aðildarríkis skal leggja fram sönnun fyrir því að hið fullunna lyf stæðist gæðakröfur lyfjaskrárinnar fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar gæðalýsingar.

- 1.1. Almennir eiginleikar fullunnins lyfs

Ávallt skal gera tilteknar prófanir á almennum eiginleikum fullunnins lyfs. Þegar unnt er skulu þessar prófanir taka til ákvörðunar á meðalþyngd og hámarksfrávikum, tækni-, eðlis- eða örverufræðilegra prófana, skynmatseiginleika og eðlisfræðilegra eiginleika, svo sem eðlismassa, sýrustigs, brotastuðuls o.s.frv. Umsækjandi skal í hverju tilviki fyrir sig greina frá stöðlum og þölmörkum fyrir hvern þessara eiginleika.

Lýsa skal nákvæmlega prófunarskilyrðum og, eftir því sem við á, búnaði og tækjum, sem notuð eru, og stöðlum, ef upplýsingar þar að lútandi eru ekki í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrár aðildarríkjanna. Hið sama gildir þegar aðferðir, sem framangreindar lyfjaskrár mæla fyrir um, eiga ekki við.

Enn fremur skal rannsaka í glasi hvernig virka efnið eða efnin losna og leysnihraða þeirra í föstu lyfjaformi til inntöku. Þessar rannsóknir skal einnig gera þegar lyf eru gefin á annan hátt telji lögbær yfirvöld í viðkomandi aðildarríki þörf á því.

1.2. Sanngreining og magngreining virks efnis eða virkra efna

Annaðhvort skal sann- og magngreina virkt eða virk efni í dæmigerðu meðalsýni úr framleiðslueiningu eða í nokkrum skammtaeiningum sem eru efnagreindar hver fyrir sig.

Leyfilegt hámarksfrávik frá tilgreindu magni virks efnis í fullunnu lyfi skal ekki vera meira en $\pm 5\%$ á framleiðslutíma nema góð og gild rök mæli með því.

Framleiðanda ber, á grundvelli stöðugleikaprófa, að leggja fram rökstuddar tillögur um ásættanleg þölmörk í tilgreindu magni virks efnis í fullunnu lyfi sem skulu gilda til loka fyrirhugaðs geymslutíma.

Í undantekningartilvikum, þegar um sérlega flóknar efnablöndur er að ræða þar sem virk efni eru fjölmörg eða til staðar í mjög litlum mæli og magngreining þeirra krefst margslunginna rannsókna sem erfitt er að gera á hverri framleiðslueiningu, er heimilt að sleppa magngreiningu á einu eða fleiri virkum efnum í fullunna lyfinu en þó einungis með því skýlausa skilyrði að slík magngreining fari fram á millistigum vinnsluferlisins. Óheimilt er að slaka með þessum hætti á prófunum á eiginleikum hlutaðeigandi efna. Auk þessarar tæknilega einfölduðu aðferðar skal nota aðferð til að meta magn sem gerir lögbæru yfirvaldi kleift að sanngreina, eftir að lyfið er komið á markað, að lyfið sé eins og tæknilýsing þess segir til um.

Skylt er að gera líffræðilega greiningu í lífi eða í glasi þegar eðlisefnafræðilegar aðferðir gefa ekki fullnægjandi upplýsingar um gæði lyfsins. Sé þess kostur skal greiningin taka til viðmiðunarefna og tölfræðilegra greininga sem gera kleift að reikna út öryggismörkin. Þegar ekki er hægt að gera þessar prófanir á fullunnu lyfi má gera þær á millistigi en eins aftarlega og unnt er í framleiðsluferlinu.

Ef upplýsingar, sem eru veittar skv. B-þætti, sýna að notað er talsvert yfirmagn af virku efni við framleiðslu lyfsins skal lýsing á eftirlitsprófunum á fullunna lyfinu fela í sér, eftir því sem við á, efnafræðilegar og, ef þurfa þykir, eiturefna- og líflyfjafræðilegar rannsóknir á þeim breytingum, sem hafa orðið á efninu, og jafnvel lýsingu á eiginleikum og/eða magngreiningu niðurbrotsefna.

1.3. Sanngreining og magngreining innihaldsefna hjálparefnis

Að svo miklu leyti sem það telst nauðsynlegt skal a.m.k. gera sanngreiningarpróf á hjálparefni eða hjálparefnum.

Með fyrirhugaðri aðferð til sanngreiningar litarefna skal vera hægt að sannprófa hvort litarefnin séu skráð í viðauka við tilskipun 78/25/EBE.

Skylt er að gera prófanir til að kanna samræmi við leyfileg efri og neðri mörk, þegar um er að ræða efni sem auka geymsluþol og við leyfileg efri mörk þegar um er að ræða annað innihaldsefni hjálparefnis sem líklegt er að hafi skaðleg áhrif á lífræna starfsemi; skylt er að gera prófanir til að kanna samræmi við leyfileg efri og neðri mörk þegar um er að ræða hjálparefni ef líklegt er að það hafi áhrif á líffræðilegt aðgengi virka efnisins, nema líffræðilegt aðgengi sé tryggt með öðrum viðeigandi prófunum.

1.4. Öryggisprófanir

1. Að frátöldum niðurstöðum úr líflyfja- og eiturefnafræðilegum prófunum, sem lagðar eru fram með umsókn um markaðsleyfi, skulu upplýsingar um öryggisprófanir, til að kanna t.d. sæfingu, bakteríuinnreit, sótthitavalda og staðbundið þol í dýrum, ætíð fylgja gögnum um efnagreiningar þar sem slíkra prófana er krafist að staðaldrí til að sannprófa gæði lyfsins.
2. Þegar um er að ræða líffræðileg lyf, eins og ónæmislyf og lyf úr mannsblóði eða blóðvökva, skulu aðferðir og viðmiðanir fyrir ásættanleika, sem birtar eru í formi tilmæla frá Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (*Kröfur sem gilda um líffræðileg efni*), notaðar sem viðmiðunarreglur fyrir allt eftirlit sem er hvorki tiltekið í Evrópsku lyfjaskránni né gildandi lyfjaskrá aðildarríkis.

3. Þegar um er að ræða geislavirk lyf skal lýsa hreinleika geislavirku kjarnategundarinnar, geislaefnafræðilegum hreinleika og eðlisvirkni. Geislavirknin má ekki víkja meira en $\pm 10\%$ frá því sem er gefið upp á merkimiðanum.

Þegar um er að ræða geislageit er krafist upplýsinga um prófun á geislavirkum móður- og dótturefnum. Leggja skal fram aðferðir til að kanna móðurefni og aðra efnispætti geislageitarinnar í losunaryökva þess.

Þegar um samstæður fyrir geislavirk lyf er að ræða skulu prófanir á eiginleikum lyfsins eftir geislamerkingu vera hluti af tæknilyfsingu á fullunnu lyfi og einnig viðeigandi eftirlitsprófanir á geislaefnafræðilegum hreinleika og hreinleika geislavirku kjarnategundarinnar í geislamerkta efnasambandinu. Allt efni, sem skiptir máli fyrir geislamerkinguna, skal auðkenna og magngreina.

G. Stöðugleikaprófanir

1. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. g- og h-liðum 3. mgr. 8. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur:

Lýsa skal rannsóknnum sem hafa verið gerðar til að ákveða geymsluþol, geymsluaðstæður og tæknilyfsingar í lok geymsluþolstímans sem umsækjandinn leggur til.

Þegar hætta er á að í fullunna lyfinu geti myndast niðurbrotsefni skal umsækjandinn geta þeirra og benda á aðferðir til að meta eiginleika þeirra og prófunaraðferðir.

Í ályktunum skulu koma fram niðurstöður greininga, sem renna stöðum undir ráðgerðan geymsluþolstíma við fyrirhugaðar geymsluaðstæður, og tæknilyfsingar fullunna lyfsins í lok geymsluþolstímans við þessar ráðlögðu geymsluaðstæður.

Tilgreina skal leyfilegt hámarks magn niðurbrotsefna í lok geymsluþolstíma.

Niðurstöður úr rannsóknum á milliverkun lyfs og íláts skulu lagðar fram ef hætta er á slíkri milliverkun, einkum þegar um stungulyf eða innúðalyf er að ræða.

2. Þegar um er að ræða líffræðileg lyf, svo sem ónæmislyf og lyf sem unnin eru úr mannsblóði eða blóðvökva, og ekki er hægt að gera stöðugleikaprófun á fullunnu lyfjunum má gera leiðbeinandi stöðugleikaprófun á millistigi en eins aftarlega og unnt er í framleiðsluferlinu. Að auki ber að meta stöðugleika fullunna lyfsins með öðrum annars stigs prófunum.
3. Þegar um er að ræða geislavirk lyf skal gefa upplýsingar um stöðugleika geislageita, samstæðna og geislamerkra lyfja. Skjalfesta skal stöðugleika geislavirkra lyfja í fjölskammta hettuglögum meðan slík lyf eru í notkun.

3. HLUTI

EITUREFNAFRÆÐILEGAR- OG LÍFLYFJAFRÆÐILEGAR PRÓFANIR

I. Inngangur

1. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. i-lið 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi skilyrði. Aðildarríki skulu sjá til þess að öryggisprófanirnar séu gerðar í samræmi við meginreglur um góðar starfsvenjur við rannsóknir sem mælt er fyrir um í tilskipunum ráðsins 87/18/EBE og 88/320/EBE ⁽¹⁾.

Í eiturefna- og líflyfjafræðilegum prófunum skulu koma fram:

- a) Hugsanleg eiturhrif lyfsins og öll hættuleg eða óæskileg eiturhrif sem kunna að koma fram við fyrirhugaða notkun lyfsins í mönnum; þessi áhrif skal meta með hliðsjón af því hversu alvarlegt sjúkdómsástandið er;

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 29.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 145, 11.6.1988, bls. 35. Tilskipuninni var breytt með tilskipun 90/18/EBE (Stjtið. EB L 11, 13.1.1990, bls. 37).

- b) líflyfjafræðilegir eiginleikar efnisins, bæði að því er varðar þátt- og magnbundin tengsl við fyrirhugaða notkun lyfsins á mönnum. Allar niðurstöður skulu vera áreiðanlegar og hafa almennt gildi. Beita skal stærðfræðilegum og tölfraðilegum aðferðum, eftir því sem við á, til að skipuleggja tilraunaaðferðir og meta niðurstöður.

Auk þess er nauðsynlegt að læknar fái upplýsingar um notagildi lyfsins til lækninga.

2. Rannsaka þarf frásög í líkamann þegar lyf er ætlað til staðbundinnar notkunar og skal tekið tilhlýðilegt tillit til hugsanlegrar notkunar lyfsins á sár og gegnum annað yfirborð sem til greina kemur. Ef sannað er að frásög er óverulegt við þessar aðstæður má sleppa prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta, eiturhrifum á fóstur og rannsóknum á æxlunarhæfni.

Sé hins vegar sýnt fram á að frásög í líkamann eigi sér stað við meðferðartilraunir skal gera eiturhrifaprófanir á dýrum, þ.m.t. fósturum ef þurfa þykir.

Próf á staðbundnu þoli eftir endurtekna skammta skulu ávallt gerð með sérstakri aðgát og fela einnig í sér vefjarannsóknir. Rannsaka skal möguleika á næmingu og öllum hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum í þeim tilvikum sem um getur í E-lið II. þáttar þessa kafla.

3. Þegar um er að ræða líffræðileg lyf, svo sem ónæmislyf og lyf sem unnin eru úr mannsblóði eða blóðvökva, þarf ef til vill að aðlaga kröfur þessa hluta að því er varðar einstök lyf. Umsækjandi skal því rökstyðja prófunaráætlunina sem notuð er.

Þegar samin er prófunaráætlun skal taka tillit til eftirfarandi:

— allar prófanir, þar sem gefa þarf lyfið oftar en einu sinni, skal hanna þannig að tekið sé tillit til hugsanlegrar mótefnamyndunar gegn lyfinu og þeirra truflana sem slíkt kynni að valda;

— íhuga skal hvort rannsaka þurfi æxlunarhæfni, eiturhrif í fósturvísu/fósturi og við burðarmál og hugsanleg stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif. Þegar grunur beinist að öðrum efnisþáttum en virka efninu eða efnunum getur gilding á brotnámi þessara þátta komið í stað rannsókna.

4. Þegar um er að ræða geislavirk lyf er viðurkennt að samband geti verið milli eiturhrifa og geislaskammts. Við sjúkdómsgreiningu er þetta afleiðing af notkun geislalyfja; við meðferð eru þetta áhrifin sem sóst er eftir. Mat á öryggi og verkun geislalyfja skal því bæði spanna kröfur, sem lyf þurfa að standast, og kröfur um stærð geislaskammta. Skjalfesta þarf þá geislun sem líffæri/vefir verða fyrir. Reikna skal mat á því hversu stór geislaskammtur er móttækinn samkvæmt tilteknu, alþjóðlega viðurkenndu kerfi með tilliti til íkomuleiðar.
5. Rannsaka skal hjálparefni, sem er notað í fyrsta sinn við lyfjagerð, með tilliti til eiturefna- og lyfjahvarfafræði.
6. Þegar hætta er á verulegu niðurbroti við geymslu lyfsins verður að huga að eiturhrifum niðurbrotsefnanna.

II. FRAMKVÆMD PRÓFANA

A. Eiturhrif

1. Eiturhrif eftir einn skammt

Prófun á bráðum eiturhrifum er þátt- og magnbundin rannsókn á eiturverkunum sem kunna að koma í ljós þegar virka efnið eða efnið í lyfi hafa verið gefin einu sinni og í sömu hlutföllum og sama eðlisefnaræðilega ástandi og þessi efni koma fyrir í lyfinu sjálfu.

Prófun á bráðum eiturhrifum verður að gera á tveimur eða fleiri spendýrategundum af þekktum stofni nema unnt sé að rökstyðja prófun á aðeins einni dýrategund. Að öðru jöfnu skal ekki nota færri en tvær mismunandi íkomuleiðir og skal önnur þeirra vera sú sama og ráðlögð er fyrir menn en hina skal velja þannig að tryggt sé að efnið frásögist í líkamann.

Rannsókn þessi tekur til einkenna sem fram koma, þ.m.t. staðbundnar verkanir. Rannsakandi skal fylgjast nægilega lengi með tilraunadýrunum til að finna megi skemmdir á vefjum eða líffærum eða bata, venjulega í tvær vikur en ekki skemur en eina viku, án þess þó að valda dýrunum langvarandi þjáningum.

Dýr, sem drepast meðan á rannsókn stendur, skulu krufin og eins öll dýr sem lifa þar til rannsókn lýkur. Gera ætti vefjafræðilega rannsókn á öllum líffærum sem krufning sýnir að stórsæjar breytingar hafa orðið á. Æskilegt er að rannsóknin veiti sem mestar upplýsingar um dýrin sem notuð eru.

Haga ber prófunum á eiturhrifum eftir einn skammt á þann veg að merki um bráð eiturhrif komi í ljós og dánarorsök skal metin að svo miklu leyti sem unnt er. Rétt er að áætla stærð banvæns skammts með prófunum á hentugri dýrategund og afla upplýsinga um samband skammta og verkunar en ekki er krafist mikillar nákvæmni.

Rannsóknir þessar geta gefið vísbendingar um líkleg bráðaáhrif of stórra skammta á fólk og komið að gagni við hönnun rannsókna með hentuga dýrategund á eiturhrifum eftir endurtekna skammta.

Þegar um blöndu virkra efna er að ræða verður að haga rannsókninni á þann hátt að í ljós komi hvort blandan leiðir til aukinna eiturhrifa eða nýrra eiturverkana eða hvorugt.

2. *Eiturhrif eftir endurtekna skammta (meðalbráð eða langvinn eiturhrif)*

Prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta er annars vegar ætlað að sýna allar lífeðlisfræðilegar og/eða meinafræðilegar breytingar, sem stafa af endurtekinni gjöf virks efnis eða blöndu virkra efna, sem verið er að rannsaka, og hins vegar að ákvarða tengslin milli þessara breytinga og skammtastærða.

Almennt er æskilegt að láta fara fram tvær prófanir: skammtímaprófun sem varir tvær til fjórar vikur og langtímaprófun. Lengd hinnar síðarnefndu fer eftir fyrirhugaðri notkun lyfsins til lækninga. Tilgangur þess er að ákvarða með tilraun hámarksskammt lyfsins sem ekki veldur eiturverkun og varir tilraunin venjulega í þrjá til sex mánuði.

Þegar um lyf er að ræða sem fólki er aðeins gefið einu sinni skal framkvæma eina prófun sem varir tvær til fjórar vikur.

Telji rannsakandi hins vegar ástæðu til að gera lengri eða styttri tilraunir en nefndar eru hér að framan, miðað við þann tíma sem ráðlagt er að sjúklingar noti lyfið, verður hann að rökstyðja það á fullnægjandi hátt.

Einnig skal færa rök fyrir vali skammtastærða.

Framkvæma skal prófanir á eiturhrifum eftir endurtekna skammta á tveimur spendýrategundum og má önnur þeirra ekki vera nagdýr. Val á íkomuleið eða íkomuleiðum skal miðast við fyrirhugaða notkun lyfsins til lækninga og möguleikum á frásogi í líkamann. Aðferð og tíðni við lyfjagjöf skal skýrt tekin fram.

Velja skal hámarksskammtinn þannig að hann leiði í ljós skaðleg áhrif. Síðan er unnt að ákvarða þol dýrsins gagnvart lyfinu með minni skömmtum.

Leitast skal við í sem flestum tilvikum og ætíð fyrir tilraunir með lítil nagdýr að velja tilrauna- og eftirlitsaðferðir sem eru í samræmi við umfang viðfangsefnisins og gera kleift að ákvarða öryggismörk.

Mat á eiturhrifum skal byggjast á athugun á hegðun, vexti, blóðfræðilegum og lífefnafræðilegum prófunum, einkum að því er varðar útskilnaðarlíffæri, og einnig á krufningarskýrslum og tilheyrandi vefjafræðilegum upplýsingum. Val á flokkum prófana og umfang þeirra fer eftir því hvaða dýrategund er notuð og vísindalegri þekkingu á hverjum tíma.

Þegar um er að ræða nýjar blöndur þekktra efna sem hafa verið rannsökuð í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar getur rannsakandi breytt langtímaprófunum eftir þörfum, nema þegar prófanir á bráðum og meðalbráðum eiturhrifum hafa leitt í ljós virknisaukningu eða ný eiturhrif, og skal hann færa fram ástæður fyrir breytingunum.

B. **Rannsókn á æxlunarhæfni**

Gefi niðurstöður úr öðrum prófunum einhverjar vísbendingar um skaðleg áhrif á afkvæmi eða skerta frjósemi kven- eða karldýrs er skylt að rannsaka það með viðeigandi prófunum.

C. Eiturhrif í fósturvísí/fóstri og við burðarmál

Rannsókn þessi leiðir í ljós hvort vart verður eiturhrifa, einkum þeirra er valda vansköpun í fóstri, þegar lyfið, sem verið er að rannsaka, er gefið kvendýri á meðgöngutíma.

Fram til þessa hafa þessar prófanir að vísu haft takmarkað forspárgildi þegar niðurstöðurnar eru yfirfærðar á menn en eru þó taldar gefa mikilvægar upplýsingar þegar niðurstöður sýna uppsög og aðrar afbrigðilegar verkanir.

Séu prófanirnar ekki framkvæmdar, annaðhvort vegna þess að konur, sem geta orðið vanfærar, muni undir eðlilegum kringumstæðum ekki nota lyfið eða af öðrum ástæðum, skal það rökstutt á fullnægjandi hátt.

Prófanir á eiturhrifum í fósturvísí/fóstri skulu venjulega framkvæmdar á tveimur spendýrategundum þar sem önnur er ekki nagdýr. Rannsóknir við og eftir burðarmál skal gera á minnst einni tegund. Þegar vitað er að efnaskipti lyfs í ákveðinni tegund eru áþekk og í mönnum er æskilegt að gera einnig tilraun á þeirri tegund. Einnig er ákjósanlegt að ein tegundin sé sú sama og í rannsóknum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta.

Einstök atriði prófananna (fjöldi dýra, magn sem þeim er gefið, hvenær þeim er gefið og viðmiðanir við mat á niðurstöðum) skulu miðast við vísindabeckingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn og tölfræðilega marktækni niðurstaðnanna sem krafist er.

D. Stökkbreytandi áhrif

Markmiðið með rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum er að leiða í ljós breytingar sem efni kann að valda á erfðaefni einstaklinga eða frumna með þeim afleiðingum að afkomendurnir verða erfðafræðilega og varanlega frábrugðnir forfæðrunum. Skylt er að rannsaka öll ný efni á þennan hátt.

Fjöldi og tegund prófana og viðmiðanir fyrir mat á niðurstöðum úr þeim fara eftir vísindabeckingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

E. Krabbameinsvaldandi áhrif

Að jafnaði er krafist prófana til að leiða í ljós krabbameinsvaldandi áhrif:

- þegar efni eru efnafræðilega náskyld þekktum krabbameinsvaldandi eða krabbameinshvetjandi efnasamböndum;
- þegar efni hafa valdið grunsamlegum breytingum í eiturefnafræðilegum langtímaprófunum;
- þegar niðurstöður úr prófunum til að finna hugsanlega stökkbreytivalda eða öðrum skammtímakrabbameinsrannsóknum vekja grunsemdir um krabbameinsvaldandi áhrif.

Einnig er hægt að krefjast slíkra prófana á efnum sem sett eru í lyf sem líklegt má telja að verði gefin sjúklingi reglulega við langtímameðferð.

Þegar einstök atriði prófananna eru ákvörðuð skal taka mið af vísindabeckingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

F. Lyfhrifafræði

Hér er átt við breytingar sem efnið veldur á starfsemi lífeðlisfræðilegra kerfa, annaðhvort á eðlilegri starfsemi eða starfsemi sem breytt hefur verið í tilraunaskyni.

Í rannsókninni skal nálgast viðfangsefnið með tvennu móti:

Fyrst skal lýsa á fullnægjandi hátt þeirri verkun efnisins sem er grundvöllur fyrir ráðlagðri notkun þess til lækninga. Niðurstöðum ber að lýsa tölulega (t.d. með línuritum yfir samband skammta og verkunar, samband tíma og verkunar o.s.frv.) og bera þær saman við upplýsingar um efni með þekktu virkni þar sem því verður við komið. Þegar því er haldið fram að efni hafi meiri lækningamátt en annað efni verður að sanna þennan mun og sýna að hann sé tölfræðilega marktækur.

Því næst skal rannsakandinn gefa almenna, liflyfjafræðilega lýsingu á efninu og geta aukaverkana sérstaklega. Almennt er ætlast til að meginstarfsemi allra lífeðlisfræðilegra kerfa sé rannsökuð. Rannsóknin verður að vera því nákvæmari sem minni munur er á stærð skammta, sem geta valdið aukaverkunum, og skammta sem valda þeirri aðalverkun sem efninu er ætlað að hafa.

Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær, nema þær séu staðalaðferðir, og skal rannsakandi sýna fram á gildi þeirra. Greina skal skýrt og skilmerkilega frá niðurstöðum og, að því er varðar ákveðnar tegundir prófana, tölfræðilegri marktækni þeirra.

Einnig skal rannsaka allar mælanlegar breytingar á viðbrögðum við endurtekna notkun á efninu eða færa gild rök fyrir því hafi slíkt ekki verið gert.

Ákveða ber prófun á blöndum virkra efna á líflyfjafræðilegum forsendum eða vegna ábendinga um lækningaverkun.

Í fyrra tilvikinu skal rannsókn á lyfhrifum sýna fram á þær milliverkanir sem geta gefið efnablöndunni lækningagildi.

Í seinna tilvikinu, þegar leitað er vísindalegrar staðfestingar á kostum blöndunnar með meðferðartilraunum, skal rannsóknin leiða í ljós hvort kalla megi fram fyrirhuguð áhrif blöndunnar í dýrum og kanna a.m.k. þýðingu allra aukaverkana.

Ef efnablanda inniheldur nýtt, virkt efni verður virka efnið að hafa verið rannsakað áður ofan í kjölinn.

G. Lyfjahvarfafraeði

Lyfjahvarfafraeði fjallar um rannsóknir á afdrifum virkra efna í lífverunni og tekur til rannsókna á frásogi, dreifingu, niðurbroti og útskilnaði efnanna.

Hægt er að rannsaka þessi mismunandi ferli með eðlisfræðilegum, efnafræðilegum eða líffræðilegum aðferðum og mælingum á eiginlegum lyfhrifum efnisins.

Ávallt er nauðsynlegt að gefa upplýsingar um dreifingu og brotthvarf efnis (t.d. niðurbrot og útskilnað) þegar slík gögn eru ómissandi til að ákvarða skammtastærð fyrir menn og þegar um er að ræða lyfjameðferðarefni (sýklalyf o.s.frv.) og efni sem eru notuð vegna annarra áhrifa en lyfhrifa (t.d. ýmis efni til sjúkdómsgreininga o.s.frv.).

Nauðsynlegt er að rannsaka lyfjahvörf líflyfjafræðilega virkra efna.

Ekki er krafist rannsókna á lyfjahvörfum nýrra blandna þekktra efna sem þegar hafa verið rannsökuð í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar ef prófanir á eiturhrifum og meðferðartilraunir réttlæta að þeim sé sleppt.

H. Staðbundið þol

Tilgangurinn með rannsóknum á staðbundnu þoli er að ganga úr skugga um að staðir í líkamanum þoli lyf (bæði virk efni og hjálparefni) sem þeir kunna að komast í snertingu við þegar lyfið er gefið við klíniska notkun. Prófin verður að skipuleggja þannig að hægt sé að greina á milli allra verkana sem rekja má til sjálfrar lyfjagjafarinnar eða hreinna eðlisefnafræðilegra verkana lyfsins annars vegar og til eitur- eða lyfhrifa hins vegar.

I. Almennt viðurkennt notagildi

Eftirfarandi sérreglur gilda þegar sýna skal fram á, í samræmi við ii-lið a-liðar 1. mgr. 10. gr. þessarar tilskipunar, að efnisþáttur eða -þættir lyfs hafi almennt viðurkennt notagildi og öryggi þess eða þeirra sé viðunandi:

- a) Þættir, sem taka verður tillit til þegar ákvarða skal „almennt viðurkennt notagildi“ efnisþátta lyfja, eru sá tími, sem efni hefur verið í notkun, upplýsingar um magn í tengslum við notkun efnisins, vísindalegur áhugi á notkun þess (sem endurspeglast í útgefnum fræðiritum) og samfella í vísindalegu mati. Þess vegna getur verið að mislangan tíma þurfi til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ hinna ýmsu efna. Hvað sem öðru líður skal sá tími, sem þarf til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ efnisþáttar lyfs, ekki vera skemmri en tíu ár frá því að efnið var fyrst notað sem lyf á kerfisbundinn og skjalfestan hátt í bandalaginu.

- b) Þær upplýsingar, sem umsækjandi leggur fram, skulu ná til allra þátta er varða mat á öryggi og skulu taka til eða skírskota til úttektar á heimildum, sem varða málið, og taka ber tillit til rannsókna bæði fyrir og eftir markaðssetningu og til útgefna fræðiritra sem varða þá reynslu sem fengist hefur með faraldsfræðirannsóknum, einkum rannsóknum á sviði samanburðarfaraldsfræði. Leggja skal fram allar skjalfestar upplýsingar, hvort sem þær eru jákvæðar eða neikvæðar.
- c) Sérstaklega skal hugað að því hvort einhverjar upplýsingar skorti og færa verður rök fyrir því að tekst hafi að sýna fram á viðunandi öryggi þótt niðurstöður sumra rannsókna liggi ekki fyrir.
- d) Í sérfræðingskýrslunni verður að koma fram skýring á mikilvægi allra gagna sem hafa verið lögð fram og varða lyf sem er annað en það sem ætlunin er að markaðssetja. Kveða skal upp úrskurð um hvort lyfið, sem er til rannsókna, geti talist líkt því lyfi sem veitt verður markaðsleyfi þrátt fyrir þann mun sem er á þeim.
- e) Reynsla eftir markaðssetningu annarra lyfja, sem innihalda sömu efnisþætti, er sérstaklega þýðingarmikil og umsækjendur skulu leggja sérstaka áherslu á þann þátt.

4. HLUTI

KLÍNÍSK SKJÖL

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja umsókn um markaðsleyfi skv. i-lið 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi ákvæði.

Klínískar prófanir eru allar kerfisbundnar lyfjarannsóknir á mönnum, hvort sem um er að ræða sjúklinga eða heilbrigða sjálfbodaliða, til að leiða í ljós eða sannreyna verkanir og/eða greina aukaverkanir lyfja sem verið er að rannsaka og/eða rannsaka frásög þeirra, dreifingu, efnaskipti og útskilnað til að ganga úr skugga um verkun og öryggi lyfjanna.

Mat á umsóknum um markaðsleyfi skal byggjast á niðurstöðum úr klínískum prófunum, þ.m.t. klínískar, líflyfjafræðilegar lækningaprófanir sem eru skipulagðar til að skera úr um verkun og öryggi lyfsins við venjuleg notkunarskilyrði með hliðsjón af ábendingum um meðferð á mönnum. Lækningagildi lyfsins verður að veða þyngra en hugsanleg áhætta.

A. Almennar kröfur

Klínískar upplýsingar, sem krafist er skv. i-lið 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr., skulu vera nægilega greinargóðar til að hægt sé að draga af þeim rökréttar og vísindalega marktækar ályktanir um hvort viðkomandi lyf fullnægi forsendum fyrir veitingu markaðsleyfis. Því er það grunnkrafta að allar niðurstöður úr klínískum prófunum séu tilgreindar, hagstæðar jafnt sem óhagstæðar.

Klínískar prófanir skulu ekki gerðar nema áður hafi farið fram fullnægjandi líflyfja- og eiturefnafræðilegar prófanir á dýrum í samræmi við kröfurnar í 3. hluta þessa viðauka. Rannsakandanum er skylt að kynna sér ályktanir sem dregnar hafa verið af líflyfja- og eiturefnafræðilegum rannsóknum og því verður umsækjandi a.m.k. að láta honum í té uppflettisafn rannsakanda með öllum nauðsynlegum upplýsingum sem liggja fyrir áður en klínisku prófanirnar hefjast, þ.m.t. efnafræðileg, líflyfjafræðileg og líffræðileg gögn, gögn um eiturhrif, lyfhrif og lyfjahvörf í dýrum og niðurstöður úr fyrri klínískum prófunum ásamt fullnægjandi gögnum til að rökstyðja tegund, umfang og lengd fyrirhugaðra prófana. Allar líflyfja- og eiturefnafræðilegar rannsóknarskýrslur skulu lagðar fram að fenginni beiðni þar að lútandi. Þegar um er að ræða efni úr líkömum manna eða dýra skal leita allra ráða til að koma í veg fyrir að sýklar berist á milli áður en prófunin hefst.

B. Framkvæmd prófana

1. *Góðar, klínískar starfsvenjur*

1.1. Tilhögun, framkvæmd og skýrslugerð við allar klínískar prófanir, þ.m.t. rannsóknir á líffræðilegu aðgengi og líffræðilegu jafngildi, skal vera í samræmi við góðar, klínískar starfsvenjur.

1.2. Allar klínískar prófanir skulu gerðar í samræmi við siðareglurnar sem mælt er fyrir um í núgildandi, endurskoðaðri útgáfu Helsinki-yfirlýsingarinnar. Að meginreglu til skulu öll viðföng prófananna veita upplýst samþykki af fúsum og frjálsum vilja og skal það skjalfest.

Viðeigandi siðanefnd skal skila álitinu á aðferðarlýsingu prófunar (þ.m.t. tölfræðihögun) og skjölum sem ábyrgðaraðili og/eða rannsakandi leggja fyrir hana. Prófanirnar skulu ekki hefjast fyrr en að fengnu skriflegu álitinu nefndarinnar.

- 1.3. Krafist er fyrir fram ákveðinna, kerfisbundinna, skriflega verklagsreglna um skipulagningu, framkvæmd, gagnasöfnun, skjalfestingu og sannprófun klínískra prófana.
- 1.4. Þegar um er að ræða geislavirk lyf skulu klínískar prófanir gerðar undir umsjón læknis sem hefur heimild til að nota geislavirkar kjarnategundir í læknisfræðilegum tilgangi.

2. *Geymsla skjala*

Handhafi markaðsleyfisins skal sjá um að koma skjölum í geymslu.

- a) Rannsakandinn skal sjá um varðveislu skráningarlykla sjúklinga í fimmtán ár hið minnsta eftir að prófunum lýkur eða þeim er hætt.
- b) Sjúklingaskrár og önnur upprunagögn skal geyma eins lengi og leyfilegt er á sjúkrahúsinu, stofnuninni eða læknastofunni.
- c) Ábyrgðaraðilinn eða aðrir eigendur gagnanna skulu geyma öll önnur skrifleg skjöl, er varða prófunina, meðan lyfið er leyft. Undir þetta fellur:
 - aðferðarlýsing ásamt rökstuðningi fyrir prófuninni, markmiði og tölfræðihögun og aðferðafræði fyrir prófunina ásamt skilyrðum við framkvæmd hennar og stjórnun og upplýsingar um lyfið, sem verið er rannsaka, viðmiðunarlyfið og/eða lyfleysuna sem er notuð,
 - staðlaðar verklagsreglur,
 - allar skriflegar athugasemdir við aðferðarlýsinguna og aðferðirnar,
 - uppflettirit rannsakandans,
 - tilfellið fyrir hvert viðfang,
 - lokaskýrsla,
 - úttektarvottorð ef til er(u).
- d) Styrktaraðilinn eða síðari eigandi skulu geyma lokaskýrsluna í fimm ár hið minnsta eftir að lyfið er ekki lengur leyft.

Öll eigendaskipti gagna skulu skjalfest.

Öll gögn og skjöl skulu tiltæk viðkomandi yfirvöldum að beiðni þeirra.

C. **Framsetning niðurstaða**

1. Upplýsingar um hverja klíniska prófun verða að vera nógu nákvæmar til að hægt sé að fella hlutlæga dóma:
 - aðferðarlýsing ásamt rökstuðningi fyrir prófuninni, markmiði og tölfræðihögun og aðferðafræði fyrir prófunina ásamt skilyrðum við framkvæmd hennar og stjórnun og upplýsingar um lyfið sem er notað,
 - úttektarvottorð ef til er(u),
 - skrá yfir rannsakendur og allir rannsakendur skulu greina frá nafni sínu, heimilisfangi, tilnefningum, menntun og hæfi og læknaskyldum, nefna hvar prófunin fór fram og safna upplýsingum um hvert einstakt viðfang, þ.m.t. tilfellið fyrir hvert viðfang,
 - lokaskýrsla með undirskrift rannsakanda og, þegar um er að ræða fjölsetraprófanir, undirskriftum allra rannsakenda eða (yfir)rannsakandans sem sér um að samræma prófanirnar.
2. Framangreindum upplýsingum um klínískar prófanir skal komið til lögbærra yfirvalda. Þó er umsækjanda heimilt, í samráði við lögbæru yfirvöldin, að sleppa hluta þessara upplýsinga. Öll skrifleg skjöl skulu þegar tiltæk að fenginni beiðni þar að lútandi.

3. Greint skal frá klínískum athugunum í samantekt um hverja prófun þar sem fram kemur:
 - a) fjöldi og kyn sjúklinga í meðferð,
 - b) val og aldursdreifing í meðferðarhópum og samanburðarhópum,
 - c) fjöldi sjúklinga sem hafa verið látnir hætta í prófunum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,
 - d) þegar um er að ræða samanburðarprófanir við ofangreind skilyrði, hvort samanburðarhópurinn
 - fékk enga meðferð,
 - fékk lyfleysu,
 - fékk annað lyf með þekktum áhrifum,
 - fékk aðra meðferð en lyfjameðferð,
 - e) tíðni aukaverkana sem komu í ljós,
 - f) upplýsingar um sjúklinga sem kunna að vera í áhættuhópum, t.d. gamalt fólk, börn, konur á meðgöngutíma eða með blæðingar, eða sem taka þarf sérstakt tillit til vegna líkams- eða sjúkdómsástands,
 - g) færíbreytur eða viðmiðanir fyrir mat á verkun og niðurstöður þar sem færíbreyturnar eru notaðar,
 - h) tölfræðilegt mat á niðurstöðum þegar skipulag prófana og breytur útheimta slíkt.
4. Í ályktunum um niðurstöður rannsóknanna skal rannsakandi setja fram skoðun sína á því hvort lyfið sé öruggt við venjuleg notkunarskilyrði, hvert þol þess sé og verkun og fjalla um aðrar nytsamlegar upplýsingar er varða ábendingar og frábendingar, skammtastærðir og meðallengd meðferðartíma auk sérstakra varúðarráðstafana sem gera þarf við meðferð og klínísk einkenni ofskömmunar. Þegar yferrannsakandi skýrir frá niðurstöðum úr fjölsetraprófunum í ályktum sínum skal hann setja fram skoðun fyrir hönd allra setranna á öryggi og verkun lyfsins sem verið er að prófa.
5. Að auki skal rannsakandi ávallt greina frá öllu sem hann verður var við varðandi:
 - a) hvers konar merki um ávana, fíkn eða erfðleika við að venja sjúklinga af lyfinu,
 - b) hvers konar vísbendingar um milliverkanir við önnur lyf sem gefin eru samtímis,
 - c) forsendur þess að útiloka ákveðna sjúklinga frá prófununum,
 - d) dauðsföll sem verða meðan á prófununum eða áframhaldandi eftirliti stendur.
6. Krafist er sömu upplýsinga um nýja blöndu lyfja eins og um frumlyf væri að ræða til að færa sönnur á öryggi og verkun blöndunnar.
7. Ef gögnum er sleppt að einhverju eða öllu leyti skal greina frá ástæðum fyrir því. Fáist óvæntar niðurstöður meðan á prófununum stendur verður að gera fleiri eiturefna- og líflyfjafræðilegar, forklínískar prófanir og fara gaumgæfilega yfir niðurstöðurnar.

Þegar lyf er ætlað til langtíma meðferðar skal tilgreina allar breytingar á líflyfjafræðilegri virkni við endurtekna gjöf og hvernig stærð langtímaskammts hefur verið ákveðin.

D. Klínísk líflyfjafræði

1. Lyfhrifafræði

Sýna skal fram á tengsl lyfhrifa við verkun, þ.m.t.:

- samband skammta og verkunar og tímaferill verkunar,
- rökstuðningur fyrir skammtastærð og skilyrði við lyfjagjöf,
- verkunarháttur ef unnt er.

Lýsa skal lyfhrifum sem ekki tengjast verkun.

Þótt sýnt sé fram á lyfhrif lyfsins í fólki er það þó eitt og sér ekki fullnægjandi rökstuðningur fyrir ályktun um hugsanlega lækningaverkun.

2. *Lyfjahvarfafraeði*

Lýsa skal eftirfarandi lyfjahvarfafraeðilegum eiginleikum:

— frásogi (hraði og umfang),

— dreifingu,

— efnaskiptum,

— útskilnaði.

Lýsa skal atriðum sem hafa klíniska þýðingu, þ.m.t. hvaða vísbendingu upplýsingar um lyfjahvörf gefa um skömmtnun, einkum fyrir sjúklinga í áhættuhópi, og mismun á lyfjahvörfum í mönnum og þeim dýrum sem voru notuð í forklínískum rannsóknum.

3. *Milliverkanir*

Ef lyfið er venjulega gefið ásamt öðrum lyfjum skal greina frá prófunum á samtímisnotkun þeirra sem ætlað er að sýna hugsanlegar breytingar á líflyfjafræðilegri virkni.

Ef milliverkanir er varða lyfhrif/lyfjahvörf verða milli efnisins og annarra lyfja eða efna, eins og áfengis, kaffeins, tóbaks eða nikótíns, sem líklegt er að neytt sé með lyfinu, eða ef hætta er á slíkum milliverkunum skal lýsa þeim og ræða þær, einkum með tilliti til klíníks mikilvægis þeirra og í tengslum við upplýsingar um milliverkanir í samantektinni á eiginleikum lyfsins sem lögð er fram í samræmi við lið 5.6 í 11. gr.

E. **Líffræðilegt aðgengi/jafngildi**

Ávallt skal meta líffræðilegt aðgengi þegar þörf er á því, t.d. þegar stærð lækningaskammts svipar til stærðar skammts sem veldur eiturhrifum eða undangengnar prófanir hafa leitt í ljós afbrigðilegar verkanir sem stafað gætu af eiginleikum er varða lyfjahvörf, svo sem breytilegu frásogi.

Að auki skal meta líffræðilegt aðgengi þegar sýna þarf líffræðilegt jafngildi lyfjanna sem um getur í a-lið 1. mgr. 10. gr.

F. **Klínísk verkun og öryggi**

1. Yfirlétt skulu klínískar prófanir gerðar sem klínískar samanburðarprófanir og með slembiröðun ef unnt er. Ef notaðar eru aðrar aðferðir verður að rökstyðja þær. Samanburðarþátturinn í prófununum getur verið mismunandi í hverju tilviki og er einnig háður síðfræðilegum sjónarmiðum. Í sumum tilvikum á til dæmis betur við að bera verkun nýs lyfs saman við verkun lyfs sem þegar er í notkun og hefur sannað lækningargildi sitt fremur en saman við verkun lyfleysu.

Eftir því sem kostur gefst, einkum við prófanir þar sem ekki er hægt að mæla verkun lyfsins á hlutlægan hátt, skal gera ráðstafanir til að komast hjá bjögum, m.a. með notkun slembiröðunar og tvíblinduáðferðar.

2. Í aðferðarlýsingu verður að koma fram nákvæm lýsing á tölfræðiaðferðum sem nota á, fjöldi sjúklinga og ástæður fyrir þátttöku sjúklinganna (að meðtöldum útreikningum á styrk prófunarinnar), hvaða marktektarkrafa skuli notuð og lýsing á tölfræðieiningunni. Skjalfesta skal ráðstafanir gegn bjögum, einkum aðferðir við slembiröðun. Stórt úrtak sjúklinga getur ekki alfarið komið í staðinn fyrir vel skipulagðar prófanir.
3. Klínískar yfirlýsingar um verkun eða öryggi lyfs við venjuleg notkunarskilyrði teljast ekki gild sönnunargögn séu þær ekki studdar visindalegum gögnum.

4. Það styrkir mjög gildi gagna um verkun og öryggi lyfs við venjuleg notkunarskilyrði ef gögnin koma frá nokkrum hæfum rannsakendum sem vinna óháðir hver öðrum.

5. Þegar um er að ræða bóluefni og sermi hefur ónæmisástand og aldur þýðisins, sem prófað er, og faraldursfræði svæðisins, þar sem efnin eru prófuð, afgerandi þýðingu og skal því fylgjast með þessum atriðum við prófanirnar og lýsa þeim til fullnustu.

Þegar um er að ræða lifandi, veiklað bóluefni skal skipuleggja klínískar prófanir þannig að í ljós komi hvort bóluefnið geti borist frá bólusetnum einstaklingi til einstaklings sem hefur ekki verið bólusettur. Geti bóluefni borist þannig á milli skal rannsaka stöðugleika arfgerðar og svipgerðar þess.

Þegar um er að ræða bóluefni og ofnæmisvaka skulu áframhaldandi rannsóknir taka til viðeigandi ónæmisprófana og, eftir því sem við á, mælinga á mótiefnum.

6. Í sérfræðingskýrslunni skal fjalla um vægi mismunandi prófana með tilliti til mats á öryggi og um gildi matsaðferða.

7. Alla óvænta atburði, þ.m.t. óeðlileg mælingagildi, skal tilgreina og ræða sérstaklega, einkum:

— í samhengi við heildarmynd af óvæntum atburðum, og

— með hliðsjón af eðli þessara verkana, hversu alvarlegar þær eru og orsakasamband þeirra.

8. Meta verður á gagnrýninn hátt hlutfallslegt öryggi, þar sem einnig er tekið tillit til aukaverkana, í tengslum við:

— sjúkdóminn sem á að meðhöndla,

— aðrar lækningaleiðir,

— sérstök einkenni undirflokka sjúklinga,

— forklínísk gögn um eiturefna- og líflyfjafræði.

9. Semja skal leiðbeiningar um notkunarskilyrði í því augnamiði að draga úr fjölda aukaverkana.

G. Umsóknarskjöl í sérstökum tilvikum

Geti umsækjandi, þegar um tiltekna ábendingar er að ræða, sýnt fram á að honum sé ókleift að leggja fram tæmandi upplýsingar um verkun og öryggi við venjuleg notkunarskilyrði þar eð:

— ábendingar um notkun viðkomandi lyfs eru svo sjaldgæfar að ekki er með nokkurri sanngirni hægt að krefja umsækjanda um tæmandi upplýsingar, eða

— ekki er hægt að útvega tæmandi upplýsingar í ljósi núverandi vísindabekkingar, eða

— það brýtur í bága við almennar siðareglur lækna að afla þessara upplýsinga,

er heimilt að veita markaðsleyfi með eftirfarandi skilyrðum:

a) umsækjandi hefur fylgt sérstakri rannsóknaráætlun innan tímamarka sem lögbær yfirlit hafa ákveðið og mynda niðurstöður úr þessum rannsóknum grundvöll fyrir endurmat á því hvort vegi þyngra ávinningur eða áhætta sem fylgir lyfinu,

b) viðkomandi lyf skal einungis afhent gegn lyfseðli læknis og í ákveðnum tilvikum aðeins gefið undir ströngu eftirliti læknis, hugsanlega á sjúkrahúsi, og geislavirk lyf má einungis sá gefa sem hefur sérstakt leyfi til þess,

c) fylgiseðill og allar upplýsingar um lyfið skulu vekja athygli starfandi læknis á því að enn séu upplýsingarnar, sem til eru um viðkomandi lyf, ófullnægjandi í tilteknum atriðum.

H. Reynsla af lyfi eftir markaðssetningu

1. Hafi lyfið þegar verið leyft í öðrum löndum skal leggja fram upplýsingar um aukaverkanir viðkomandi lyfs og lyfja, sem innihalda sama virka eða virku efnin, borið saman við notkunartíðni ef unnt er. Einnig skal leggja fram upplýsingar úr rannsóknum um allan heim sem lúta að öryggi lyfsins.

Í þessu sambandi er aukaverkun viðbrögð við lyfjum sem eru skaðleg og ekki fyrirhuguð og sem eiga sér stað við inntöku skammta sem eru venjulega gefnir fólki til að fyrirbyggja, greina eða meðhöndla sjúkdóma eða til að breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi.

2. Ef bóluefni er nú þegar leyft í öðrum löndum skal leggja fram fánlegar upplýsingar um eftirlit með bólusettingum til að meta algengi viðkomandi sjúkdóms hjá þeim í samanburði við algengi sjúkdómsins hjá fólki sem hefur ekki fengið bólusetningu.
3. Þegar um er að ræða ofnæmisvaka skal sanngreina svörum á tímabilum þar sem mikið er um mótefnavaka.

I. Almenn viðurkennt notagildi

Eftirfarandi sérreglur gilda þegar sýna skal fram á, í samræmi við ii-lið a-liðar 1. mgr. 10. gr. þessarar tilskipunar, að efnisþáttur eða -þættir lyfs hafi almennt viðurkennt notagildi og verkun þess eða þeirra sé viðunandi:

- a) Þættir, sem taka verður tillit til þegar ákvarða skal „almennt viðurkennt notagildi“ efnisþátta lyfja eru sá tími sem efni hefur verið í notkun, upplýsingar um magn í tengslum við notkun efnisins, vísindalegur áhugi á notkun þess (sem endurspeglast í útgefnum fræðiritum) og samfella í vísindalegu mati. Þess vegna getur verið að mislangan tíma þurfi til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ hinna ýmsu efna. Hvað sem öðru líður skal sá tími, sem þarf til þess að ákvarða „almennt viðurkennt notagildi“ efnisþáttar lyfs, ekki vera skemmri en tíu ár frá því að efnið var fyrst notað sem lyf á kerfisbundinn og skjalfestan hátt í bandalaginu.
- b) Þær upplýsingar, sem umsækjandi leggur fram, skulu ná til allra þátta er varða mat á verkun og skulu taka til eða skírskota til úttektar á heimildum, sem varða málið, og taka ber tillit til rannsókna bæði fyrir og eftir markaðssetningu og til útgefna fræðiritar sem varða þá reynslu sem fengist hefur með faraldsfræðirannsóknum, einkum rannsóknum á sviði samanburðarfaraldsfræði. Leggja skal fram allar skjalfestar upplýsingar, hvort sem þær eru jákvæðar eða neikvæðar.
- c) Sérstaklega skal hugað að því hvort einhverjar upplýsingar skorti og færa verður rök fyrir því að tekist hafi að sýna fram á verkunina þótt niðurstöður sumra rannsókna liggja ekki fyrir.
- d) Í sérfræðingsskýrslunni verður að koma fram skýring á mikilvægi allra gagna sem hafa verið lögð fram og varða lyf sem er annað en það sem ætlunin er að markaðssetja. Kveða skal upp úrskurð um hvort lyfið, sem er til rannsóknar, geti talist líkt því lyfi sem veitt verður markaðsleyfi þrátt fyrir þann mun sem er á þeim.
- e) Reynsla eftir markaðssetningu annarra lyfja, sem innihalda sömu efnisþætti, er sérstaklega þýðingarmikil og umsækjendur skulu leggja sérstaka áherslu á þann þátt.

II. VIÐAUKI

A-HLUTI

Niðurfelldar tilskipanir og síðari breytingar (sem um getur í 128. gr.)

- Tilskipun ráðsins 65/65/EBE (Stjtið. EB 22, 9.2.1965, bls. 369/65)
- Tilskipun ráðsins 66/454/EBE (Stjtið. EB 144, 5.8.1966, bls. 2658/66)
- Tilskipun ráðsins 75/319/EBE (Stjtið. EB L 147, 9.6.1975, bls. 13)
- Tilskipun ráðsins 83/570/EBE (Stjtið. EB L 332, 28.11.1983, bls. 1)
- Tilskipun ráðsins 87/21/EBE (Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 36)
- Tilskipun ráðsins 89/341/EBE (Stjtið. EB L 142, 25.5.1989, bls. 11)
- Tilskipun ráðsins 92/27/EBE (Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 8)
- Tilskipun ráðsins 93/39/EBE (Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 22)
- Tilskipun ráðsins 75/318/EBE (Stjtið. EB L 147, 9.6.1975, bls. 1)
- Tilskipun ráðsins 83/570/EBE
- Tilskipun ráðsins 87/19/EBE (Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 31)
- Tilskipun ráðsins 89/341/EBE
- Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 91/507/EBE (Stjtið. EB L 270, 26.9.1991, bls. 32)
- Tilskipun ráðsins 93/39/EBE
- Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 1999/82/EB (Stjtið. EB L 243, 15.9.1999, bls. 7)
- Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 1999/83/EB (Stjtið. EB L 243, 15.9.1999, bls. 9)
- Tilskipun ráðsins 75/319/EBE
- Tilskipun ráðsins 78/420/EBE (Stjtið. EB L 123, 11.5.1978, bls. 26)
- Tilskipun ráðsins 83/570/EBE
- Tilskipun ráðsins 89/341/EBE
- Tilskipun ráðsins 92/27/EBE
- Tilskipun ráðsins 93/39/EBE
- Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2000/38/EB (Stjtið. EB L 139, 10.6.2000, bls. 28)
- Tilskipun ráðsins 89/342/EBE (Stjtið. EB L 142, 25.5.1989, bls. 14)
- Tilskipun ráðsins 89/343/EBE (Stjtið. EB L 142, 25.5.1989, bls. 16)
- Tilskipun ráðsins 89/381/EBE (Stjtið. EB L 181, 28.6.1989, bls. 44)
- Tilskipun ráðsins 92/25/EBE (Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 1)
- Tilskipun ráðsins 92/26/EBE (Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 5)
- Tilskipun ráðsins 92/27/EBE
- Tilskipun ráðsins 92/28/EBE (Stjtið. EB L 113, 30.4.1992, bls. 13)
- Tilskipun ráðsins 92/73/EBE (Stjtið. EB L 297, 13.10.1992, bls. 8)

B. HLUTI

Frestur til lögleiðingar í aðildarríkjunum (sem um getur í 128. gr.)

Tilskipun	Lögleiðingarfrestur
Tilskipun 65/65/EBE	31. desember 1966
Tilskipun 66/454/EBE	—
Tilskipun 75/318/EBE	21. nóvember 1976
Tilskipun 75/319/EBE	21. nóvember 1976
Tilskipun 78/420/EBE	—
Tilskipun 83/570/EBE	31. október 1985
Tilskipun 87/19/EBE	1. júlí 1987
Tilskipun 87/21/EBE	1. júlí 1987
	1. janúar 1992 ⁽¹⁾
Tilskipun 89/341/EBE	1. janúar 1992
Tilskipun 89/342/EBE	1. janúar 1992
Tilskipun 89/343/EBE	1. janúar 1992
Tilskipun 89/381/EBE	1. janúar 1992
Tilskipun 91/507/EBE	1. janúar 1992 ⁽²⁾
	1. janúar 1995 ⁽³⁾
Tilskipun 92/25/EBE	1. janúar 1993
Tilskipun 92/26/EBE	1. janúar 1993
Tilskipun 92/27/EBE	1. janúar 1993
Tilskipun 92/28/EBE	1. janúar 1993
Tilskipun 92/73/EBE	31. desember 1993
Tilskipun 93/39/EBE	1. janúar 1995 ⁽⁴⁾
	1. janúar 1998 ⁽⁵⁾
Tilskipun 1999/82/EB	1. janúar 2000
Tilskipun 1999/83/EB	1. mars 2000
Tilskipun 2000/38/EB	5. desember 2001

⁽¹⁾ Lögleiðingarfrestur sem gildir um Grikkland, Spán og Portúgal.

⁽²⁾ Að undanskildum lið 3.3 í A-þætti í II. hluta viðaukans.

⁽³⁾ Lögleiðingarfrestur sem gildir um lið 3.3 í A-þætti í II. hluta viðaukans.

⁽⁴⁾ Að undanskilinni 6. mgr. 1. gr.

⁽⁵⁾ Lögleiðingarfrestur sem gildir um 7. mgr. 1. gr.

III. VIÐAUKI

SAMSVÖRUNARTAFLA

Þessi tilskipun	65/65/EBE	75/318/EBE	75/319/EBE	89/342/EBE	89/343/EBE	89/381/EBE	92/25/EBE	92/26/EBE	92/27/EBE	92/28/EBE	92/73/EBE
1. til 3. mgr. 1. gr.	1. til 3. mgr. 1. gr.										
4. mgr. 1. gr.			Viðauki	1. og 2. mgr. 1. gr.							
5. mgr. 1. gr.											1. gr.
6. til 9. mgr. 1. gr.					2. mgr. 1. gr.						
10. mgr. 1. gr.						1. mgr. 1. gr.					
11. til 16. mgr. 1. gr.			1. mgr. 29. gr. b								
17. og 18. mgr. 1. gr.							2. mgr. 1. gr.				
19. mgr. 1. gr.								2. málslíður 2. mgr. 1. gr.			
20. til 26. mgr. 1. gr.									2. mgr. 1. gr.		
27. mgr. 1. gr.			1. mgr. 8. gr.								
28. mgr. 1. gr.			1. mgr. 10. gr.								
2. gr.	1. mgr. 2. gr.										
1. og 2. mgr. 3. gr.	4. og 5. mgr. 1. gr. 1. undirliður 3. mgr. 2. gr.										
3. og 4. mgr. 3. gr.	2. og 3. undirliður 3. mgr. 2. gr.										
5. mgr. 3. gr.					1. mgr. 1. gr.						
6. mgr. 3. gr.						2. mgr. 1. gr.					
1. mgr. 4. gr.					3. mgr. 1. gr.						
2. mgr. 4. gr.						3. mgr. 1. gr.					

3. mgr. 4. gr.	2. undirgrein 3. gr.										
4. mgr. 4. gr.	6. gr.										
5. gr.	4. mgr. 2. gr.										
1. mgr. 6. gr.	1. mgr. 3. gr.										
2. mgr. 6. gr.					1. málsliður 2. gr.						
7. gr.					2. málsliður 2. gr.						
1. og 2. mgr. 8. gr.	1. og 2. mgr. 4. gr.										
a- til e-liðir 3. mgr. 8. gr.	liðir 1-5 3. mgr. 4. gr.	1. mgr. 1. gr.									
f- til i-liðir 3. mgr. 8. gr.	liðir 6 til 8.1 í 3. mgr. 4. gr.										
j- til l-liðir 3. mgr. 8. gr.	liðir 9 til 11 í 3. mgr. 4. gr.										
9. gr.					3. gr.						
1. mgr. 10. gr.	liður 8.2 í 3. mgr. 4. gr.										
2. mgr. 10. gr.		2. mgr. 1. gr.									
liðir 1 til 5.3 í 11. gr.	liðir 1 til 5.3 í 4. gr. a										
liður 5.4 í 11. gr.	liður 5.4 í 4. gr. a			3. gr.							
liðir 5.5 til 6.4 í 11. gr.	liðir 5.5 til 6.4 í 4. gr. a.										
liður 6.5 í 11. gr.	liður 6.6 í 4. gr. a										
7. liður 11. gr.	liður 6.5 í 4. gr. a										
8. til 9. liðir 11. gr.					4. gr.						
1. mgr. 12. gr.			1. gr.								

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

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

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

