

EUROPAPARLAMENTS- OG RÅDS DIREKTIV 2001/83/EF

2003/EØS/23/63

av 6. november 2001

om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker(*)

EUROPAPARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPEISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap, særlig artikkel 95,

under henvisning til forslag fra Kommisjonen,

under henvisning til uttalelse fra Den økonomiske og sosiale komité⁽¹⁾,

etter framgangsmåten fastsatt i traktatens artikkel 251⁽²⁾ og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Rådskonferansen 26. januar 1965 om tilnærming av lover og forskrifter om legemidler⁽³⁾, rådskonferansen 20. mai 1975 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om standarder og protokoller ved analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøkelser av legemidler⁽⁴⁾, rådskonferansen 20. mai 1975 om tilnærming av lover og forskrifter om farmasøytiske spesialpreparater⁽⁵⁾, rådskonferansen 89/342/EØF av 3. mai 1989 om utvidelse av virkeområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF og om fastsettelse av tilleggsbestemmelser for immunologiske legemidler i form av vaksiner, toksiner eller sera og allergener⁽⁶⁾, rådskonferansen 89/343/EØF av 3. mai 1989 om utvidelse av virkeområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF og om fastsettelse av tilleggsbestemmelser for radioaktive legemidler⁽⁷⁾, rådskonferansen 89/381/EØF av 14. juni 1989 om utvidelse av virkeområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om tilnærming av lover og forskrifter om farmasøytiske spesialpreparater, og om fastsettelse av særlige bestemmelser for legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker⁽⁸⁾, rådskonferansen 92/25/EØF

av 31. mars 1992 om engrosdistribusjon av legemidler til mennesker⁽⁹⁾, rådskonferansen 92/26/EØF av 31. mars 1992 om klassifisering i forbindelse med utlevering av legemidler til mennesker⁽¹⁰⁾, rådskonferansen 92/27/EØF av 31. mars 1992 om etikettering av og pakningsvedlegg til legemidler til mennesker⁽¹¹⁾, rådskonferansen 92/28/EØF av 31. mars 1992 om reklame for legemidler til mennesker⁽¹²⁾, rådskonferansen 92/73/EØF av 22. september 1992 om utvidelse av virkeområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om tilnærming av lover og forskrifter om legemidler og om fastsettelse av tilleggsbestemmelser om homøopatiske legemidler⁽¹³⁾ er blitt betydelig endret en rekke ganger. Av klarhetshensyn og av praktiske grunner bør nevnte direktiver konsolideres ved at de samles i én enkelt tekst.

- 2) Alle regler angående framstilling, distribusjon og bruk av legemidler må ha vern av folkehelsen som sitt viktigste formål.
- 3) Dette mål må imidlertid nås med midler som ikke er til hinder for utviklingen av legemiddelindustrien og handelen med legemidler innen Fellesskapet.
- 4) Ulikheter mellom visse nasjonale bestemmelser, særlig bestemmelsene om legemidler (med unntak av stoffer eller sammensetninger av stoffer som er næringsmidler, fôrvarer eller toalettartikler) er til hinder for handelen med legemidler innen Fellesskapet, og har derfor direkte innvirkning på det indre markedes virkemåte.
- 5) Slike hindringer må derfor fjernes. For å nå dette mål er det nødvendig med en tilnærming av de aktuelle bestemmelsene.
- 6) For å redusere de gjenværende ulikhetene må det på den ene side fastsettes regler for kontroll av legemidler, og på den annen side angis nærmere hvilke forpliktelser som påhviler vedkommende myndigheter i medlemsstatene med henblikk på å sikre at lovfestede krav overholdes.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 82/2002 av 25. juni 2002 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til De Europeiske Fellesskaps Tidende nr. 49 av 3.10.2002, s. 22.

⁽¹⁾ EFT C 368 av 20.12.1999, s. 3.

⁽²⁾ Europaparlamentsuttalelse av 3. juli 2001 (ennå ikke offentliggjort i EFT), og rådsbeslutning av 27. september 2001.

⁽³⁾ EFT nr. 22 av 9.2.1965, s. 369/65. Direktivet sist endret ved direktiv 93/39/EØF (OJ L 214 av 24.8.1993, s. 22).

⁽⁴⁾ EFT L 147 av 9.6.1975, s. 1. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 1999/83/EF (EFT L 243 av 15.9.1999, s. 9).

⁽⁵⁾ EFT L 147 av 9.6.1975, s. 13. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 2000/38/EF (EFT L 139 av 10.6.2000, s. 28).

⁽⁶⁾ EFT L 142 av 25.5.1989, s. 14.

⁽⁷⁾ EFT L 142 av 25.5.1989, s. 16.

⁽⁸⁾ EFT L 181 av 28.6.1989, s. 44.

⁽⁹⁾ EFT L 113 av 30.4.1992, s. 1.

⁽¹⁰⁾ EFT L 113 av 30.4.1992, s. 5.

⁽¹¹⁾ EFT L 113 av 30.4.1992, s. 8.

⁽¹²⁾ EFT L 113 av 30.4.1992, s. 13.

⁽¹³⁾ EFT L 297 av 13.10.1992, s. 8.

- 7) Begrepene skadelighet og terapeutisk virkning kan bare undersøkes i forhold til hverandre og har bare relativ betydning, avhengig av hvor langt den vitenskapelige utvikling er kommet og av legemiddelets påtenkte bruk. Dokumentene og opplysningene som skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal vise at produktets terapeutiske virkning er større enn den potensielle risikoen.
- 8) Standarder og protokoller for gjennomføring av prøvinger av og forsøk med legemidler er et effektivt middel til kontroll av disse produktene og følgelig til vern av folkehelsen, og kan lette omsetningen av dem ved at de fastsetter felles regler for gjennomføring av prøvinger og forsøk, utarbeiding av dokumentasjon og behandling av søknader.
- 9) Erfaringen har vist at det er tilrådelig å presisere nøyere i hvilke tilfeller det ikke er nødvendig å framlegge resultater av toksikologiske og farmakologiske prøvinger eller kliniske forsøk for å oppnå tillatelse for et legemiddel som i all vesentlighet svarer til et godkjent legemiddel, samtidig som det unngås at dette får en ugunstig virkning på nyskapende foretak.
- 10) Det er imidlertid i offentlighetens interesse at forsøk på mennesker eller dyr ikke gjentas uten at det er helt nødvendig.
- 11) Det at samtlige medlemsstater vedtar de samme standarder og protokoller, vil gjøre det mulig for vedkommende myndigheter å gjøre sine vedtak på grunnlag av ensartede undersøkelser og ut fra felles kriterier, og vil dermed bidra til å unngå forskjeller når det gjelder vurderinger.
- 12) Med unntak for legemidler som omfattes av den sentraliserte fellesskapsframgangsmåten for godkjenning som er fastsatt i rådsforordning (EØF) nr. 2309/93 av 22. juli 1993 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og dyr og om opprettelse av et europeisk kontor for legemiddelvurdering⁽¹⁾, bør en tillatelse til å markedsføre et legemiddel gitt av vedkommende myndighet i en medlemsstat anerkjennes av vedkommende myndigheter i de øvrige medlemsstater, med mindre det er tungtveiende grunner for å anta at godkjenning av det aktuelle legemiddelet kan utgjøre en fare for folkehelsen. Dersom det oppstår uenighet mellom medlemsstatene om et legemiddels kvalitet, sikkerhet eller virkning, bør det foretas en vitenskapelig vurdering av saken på fellesskapsplan med sikte på å komme fram til et felles vedtak om omtvistede punkter som er bindende for de berørte medlemsstater. Vedtaket bør gjøres etter en hurtig framgangsmåte med nært samarbeid mellom Kommissjonen og medlemsstatene.
- 13) For dette formål bør det nedsettes en komité for farmasøytiske spesialpreparater, som skal være underlagt Det europeiske kontor for legemiddelvurdering opprettet ved ovennevnte forordning (EØF) nr. 2309/93.
- 14) Dette direktiv utgjør en viktig skritt i arbeidet med å nå målet om fri omsetning av legemidler. Det kan imidlertid vise seg nødvendig, i lys av de erfaringer som gjøres, særlig i ovennevnte komité for farmasøytiske spesialpreparater, å treffe ytterligere tiltak med sikte på å avskaffe gjenværende hindringer for den frie omsetningen av farmasøytiske spesialpreparater.
- 15) For å kunne verne folkehelsen bedre og unngå unødig dobbeltarbeid i forbindelse med behandlingen av søknader om markedsføringstillatelse for legemidler, bør medlemsstatene systematisk utarbeide vurderingsrapporter for hvert legemiddel som godkjennes av dem og utveksle disse rapportene på anmodning. En medlemsstat bør dessuten kunne utsette behandlingen av en søknad om markedsføringstillatelse som allerede er til behandling i en annen medlemsstat, med henblikk på å anerkjenne den andre medlemsstatens vedtak.
- 16) Etter opprettelsen av det indre marked kan det gis avkall på særlige kontroller av kvaliteten på legemidler som importeres fra tredjestater bare dersom Fellesskapet har fått i stand en ordning som sikrer at de nødvendige kontroller utføres i eksportstaten.
- 17) Det er nødvendig å vedta særlige bestemmelser for immunologiske, homøopatiske og radioaktive legemidler samt for legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker.
- 18) Ved fastsettelsen av regler for radioaktive legemidler må det tas hensyn til bestemmelsene i rådsdirektiv 84/466/Euratom av 3. september 1984 om fastsettelse av grunnleggende tiltak for strålevern for personer som gjennomgår medisinske undersøkelser eller behandling⁽²⁾. Det bør også tas hensyn til rådsdirektiv 80/836/Euratom av 15. juli 1980 om endring av direktiver om fastsettelse av grunnleggende sikkerhetsstandarder for beskyttelse

⁽¹⁾ EFT L 214 av 24.8.1993, s. 1. Forordningen endret ved kommisjonsforordning (EF) nr. 649/98 (EFT L 88 av 24.3.1998, s. 7).

⁽²⁾ EFT L 265 av 5.10.1984, s. 1. Direktivet opphevet med virkning fra 13. mai 2000 ved direktiv 97/43/Euratom (EFT L 180 av 9.7.1997, s. 22).

av befolkningens og arbeidstakeres helse mot farene fra ioniserende stråling⁽¹⁾, som har som formål å hindre at arbeidstakere eller pasienter utsettes for urimelig eller unødvendig høye nivåer av ioniserende stråling, og særlig til artikkel 5 bokstav c), som inneholder et krav om at det må innhentes tillatelse til tilsetning av radioaktive stoffer i legemidler samt til import av slike legemidler.

- 19) Fellesskapet støtter fullt ut Europarådets bestrebelser med å fremme frivillig og vederlagsfri blod- og plasmagiving med henblikk på å gjøre Fellesskapet selvforsynt med blodprodukter og for å sikre at etiske prinsipper overholdes i handelen med terapeutiske stoffer av human opprinnelse.
- 20) Bestemmelsene som er utarbeidet med sikte på å garantere kvaliteten, sikkerheten og virkningen til legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker, må gis lik anvendelse på offentlige og private virksomheter samt på blod og plasma importert fra tredjestater.
- 21) I betraktning av de særlige kjennetegnene ved homøopatiske legemidler, som den svært lave konsentrasjonen av virksomme stoffer og vanskeligheten ved å anvende tradisjonelle statistiske metoder for kliniske forsøk på dem, bør det fastsettes en særlig, forenklet framgangsmåte for registrering av homøopatiske legemidler som markedsføres uten terapeutiske indikasjoner og i en legemiddelform og en dosering som ikke utgjør noen risiko for pasienten.
- 22) Antroposofiske legemidler som er beskrevet i en offisiell farmakopé og framstilles etter en homøopatisk metode, skal med hensyn til registrering og markedsføringstillatelse likestilles med homøopatiske legemidler.
- 23) Først og fremst bør brukerne av homøopatiske legemidler tydelig opplyses om at legemidlene er homøopatiske, og de bør også gis en tilstrekkelig garanti for legemidlenes kvalitet og sikkerhet.
- 24) Bestemmelsene om framstilling, kontroll og inspeksjon av homøopatiske legemidler må harmoniseres for å gjøre det mulig å omsette sikre legemidler av god kvalitet i hele Fellesskapet.
- 25) De vanlige reglene for å gi markedsføringstillatelse for legemidler bør anvendes på homøopatiske legemidler som markedsføres med terapeutiske indikasjoner eller i en form som kan innebære risikoer som må veies mot

den ønskede terapeutiske virkning. Særlig medlemsstater med tradisjon for homøopati bør kunne anvende særlige regler for vurdering av resultater av prøvinger og forsøk med sikte på å fastslå sikkerheten ved og virkningen av disse legemidlene, under forutsetning av at de underretter Kommisjonen om disse reglene.

- 26) For å lette omsetningen av legemidler og unngå at kontroller som er foretatt i én medlemsstat, gjentas i en annen medlemsstat, bør det fastsettes minstekrav for framstilling og import fra tredjestater samt for utstedelse av tillatelse knyttet til dette.
- 27) Det bør sikres at tilsyn med og kontroll av framstillingen av legemidler i medlemsstatene ivaretas av en person som oppfyller visse minstekrav med hensyn til kvalifikasjoner.
- 28) Før det gis tillatelse til markedsføring av et immunologisk legemiddel eller et legemiddel framstilt av blod eller plasma fra mennesker, må produsenten bevise sin evne til å sikre ensartethet mellom produksjonspartiene. Når det gjelder legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker, må produsenten dessuten, i den utstrekning teknologien tillater det, vise at det ikke foreligger en bestemt virusforurensning.
- 29) Vilkårene for utlevering av legemidler til offentligheten må harmoniseres.
- 30) I denne forbindelse har personer som forflytter seg innen Fellesskapet, rett til å bringe med seg en rimelig mengde legemidler som er anskaffet på lovlig vis til personlig bruk. Det må også være mulig for en person som er bosatt i én medlemsstat, å motta en rimelig mengde legemidler til personlig bruk fra en annen medlemsstat.
- 31) Videre er i henhold til forordning (EF) nr. 2309/93 visse legemidler gjenstand for en EF-markedsføringstillatelse. I den forbindelse må det opprettes en utleveringsklassifisering for de legemidler som det skal foreligge en slik markedsføringstillatelse for. Det må derfor fastsettes kriterier som skal legges til grunn for fellesskapsvedtak.
- 32) Som et første skritt bør det derfor foretas en harmonisering av grunnprinsippene som gjelder for utleveringsklassifiseringen for legemidler i Fellesskapet eller i den berørte medlemsstat, med utgangspunkt i prinsippene som allerede er fastlagt på dette området av Europarådet, samt i harmoniseringsarbeidet som er utført innen De forente nasjoner når det gjelder narkotika og psykotrope stoffer.

⁽¹⁾ EFT L 246 av 17.9.1980, s. 1. Direktivet endret ved direktiv 84/467/Euratom (EFT L 265 av 5.10.1984, s. 4), opphevet med virkning fra 13. mai 2000 av direktiv 96/29/Euratom (EFT L 314 av 4.12.1996, s. 20).

- 33) Bestemmelsene som gjelder utleveringsklassifikasjonen for legemidler, berører ikke bestemmelsene i medlemsstatenes trykdeordninger for refusjon av eller betaling for reseptpliktige legemidler.
- 34) Mange arbeidsoperasjoner knyttet til engrosdistribusjon av legemidler for mennesker vil kunne omfatte flere medlemsstater samtidig.
- 35) Det er nødvendig å utøve kontroll med hele distribusjonskjeden for legemidler, fra framstilling eller import til Fellesskapet til utlevering til offentligheten, slik at det garanteres at legemidlene oppbevares, transporteres og håndteres under hensiktsmessige forhold. Bestemmelsene som må vedtas for dette formål, vil gjøre det betydelig lettere å trekke tilbake mangelfulle produkter fra markedet, og vil muliggjøre en mer effektiv innsats mot forfalskninger.
- 36) Enhver som deltar i engrosdistribusjon av legemidler, bør ha en særlig tillatelse. Dette kravet bør likevel ikke omfatte farmasøyter og personer som har tillatelse til å utlevere legemidler til offentligheten, og som bare driver slik virksomhet. Av hensyn til kontrollen med hele lege middeldistribusjonskjeden er det imidlertid nødvendig at farmasøyter og personer som har tillatelse til å utlevere legemidler til offentligheten, fører fortegnelse over transaksjoner med inngående varer.
- 37) Tillatelsen må være underlagt visse grunnleggende krav, og det er den berørte medlemsstats ansvar å påse at disse kravene blir oppfylt. Hver medlemsstat må godkjenne tillatelser gitt av andre medlemsstater.
- 38) Visse medlemsstater pålegger grossister som leverer legemidler til farmasøyter og personer som har tillatelse til å utlevere legemidler til offentligheten, visse forpliktelser til å yte offentlig tjeneste. Disse medlemsstatene må fortsatt kunne pålegge grossister som er etablert på deres territorium disse forpliktelsene. De må også kunne pålegge dem grossister i de øvrige medlemsstater, forutsatt at de ikke pålegger strengere forpliktelser enn dem de pålegger sine egne grossister, og at det gjøres i et omfang som kan anses begrunnet ut fra hensynet til vern av folkehelsen og står i forhold til formålet med et slikt vern.
- 39) Det bør angis nærmere regler for hvordan merkingen skal foretas og hvordan pakningsvedlegget skal utformes.
- 40) Bestemmelsene om informasjon til pasienter må sikre et høyt nivå av forbrukervern, slik at legemidlene kan brukes riktig på grunnlag av fullstendig og forståelig informasjon.
- 41) Markedsføring av legemidler der merking og pakningsvedlegg er utformet i samsvar med dette direktiv, bør ikke forbys eller hindres under henvisning til merking eller pakningsvedlegg.
- 42) Dette direktiv berører ikke anvendelsen av tiltak som treffes i henhold til rådsdirektiv 84/450/EØF av 10. september 1984 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om villedende og sammenlignende reklame⁽¹⁾.
- 43) Alle medlemsstater har dessuten vedtatt særlige tiltak som gjelder reklame for legemidler. Disse tiltakene er ulike. Ulikhetene påvirker det indre markeds virkemåte ettersom reklame som spres i én medlemsstat, kan få virkning i andre medlemsstater.
- 44) Rådsdirektiv 89/552/EØF av 3. oktober 1989 om samordning av visse bestemmelser om utøvelse av fjernsynsvirksomhet, fastsatt ved lov eller forskrift i medlemsstatene⁽²⁾ inneholder forbud mot fjernsynsreklame for legemidler som er reseptpliktige i den medlemsstaten hvis jurisdiksjon fjernsynsselskapet er underlagt. Dette prinsippet bør gis alminnelig anvendelse ved å la det gjelde også for andre medier.
- 45) Reklame rettet til offentligheten for ikke-reseptpliktige legemidler kan, dersom den er overdrevet og lite gjennomtenkt, få innvirkning på folkehelsen. I den utstrekning slik reklame er tillatt, bør den derfor oppfylle visse grunnleggende vilkår, som bør fastsettes.
- 46) Videre må distribusjon av gratis prøver til offentligheten i salgsfremmende øyemed forbys.
- 47) Legemiddelreklame som er rettet mot personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler, bidrar til å informere slike personer. Slik reklame bør imidlertid være underlagt strenge vilkår og effektiv kontroll, med utgangspunkt særlig i det arbeidet som er gjort innenfor rammen av Europarådet.
- 48) Reklame for legemidler bør være underlagt hensiktsmessig og effektiv kontroll. I denne forbindelse bør det tas utgangspunkt i kontrollordningene som er innført ved direktiv 84/450/EØF.
- 49) Legemiddelkonsulenter spiller en viktig rolle i forbindelse med å fremme salget av legemidler. De bør derfor pålegges visse forpliktelser, særlig en forpliktelse til å gi vedkommende som oppsøkes, en oversikt over preparatets egenskaper.

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

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

- 50) Personer som er bemyndiget til å forskrive legemidler, må være i stand til å utføre sine oppgaver fullstendig objektivt uten å bli utsatt for direkte eller indirekte økonomiske påvirkningsmidler.
- 51) Det bør på visse begrensede vilkår være mulig å gi gratis legemiddelprøver til personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler, slik at de kan gjøre seg kjent med nye produkter og få erfaring med bruken av dem.
- 52) Personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler, må ha tilgang til en nøytral og objektiv informasjonskilde om produkter som er tilgjengelige på markedet. Det påligger imidlertid medlemsstatene å treffe hensiktsmessige tiltak for dette formål, avhengig av deres situasjon.
- 53) Hvert foretak som produserer eller importerer legemidler, bør innføre en ordning for å sikre at alle opplysninger som gis om et legemiddel, er i samsvar med de godkjente bruksvilkårene.
- 54) For å garantere at legemidler som er i bruk, til enhver tid er sikre, er det nødvendig å påse at systemene for overvåking av legemidler i Fellesskapet løpende tilpasses den vitenskapelige og tekniske utvikling.
- 55) Det må tas hensyn til endringer som følge av internasjonal harmonisering av definisjoner, terminologi og teknologisk utvikling på området legemiddelovervåking.
- 56) Den økende bruken av elektroniske nettverk for overføring av opplysninger om bivirkninger av legemidler som markedsføres i Fellesskapet, har som mål å gi vedkommende myndigheter mulighet til å få opplysningene på samme tid.
- 57) Det er i Fellesskapets interesse å sikre at det er samsvar mellom overvåkingssystemene for legemidler som godkjennes ved en sentralisert framgangsmåte og overvåkingssystemene for legemidler som godkjennes ved andre framgangsmåter.
- 58) Innehavere av markedsføringstillatelser bør utøve et aktivt ansvar for en løpende overvåking av legemidlene som de markedsfører.
- 59) De tiltak som er nødvendige for gjennomføringen av dette direktiv, skal vedtas i samsvar med rådsbeslutning 1999/486/EF av 28. juni 1999 om fastsettelse av nærmere regler for utøvelsen av den gjennomføringsmyndighet som er tillagt Kommisjonen⁽¹⁾.

- 60) Kommisjonen bør få fullmakt til å gjøre de nødvendige endringer i vedlegg I for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling.
- 61) Dette direktiv berører ikke medlemsstatenes forpliktelser med hensyn til fristene for innarbeiding av direktivene nevnt i vedlegg II del B —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

AVDELING I

DEFINISJONER

Artikkel 1

I dette direktiv menes med

1. *Farmasøytisk spesialpreparat:*

ethvert ferdig framstilt legemiddel som markedsføres under et eget navn og i egen pakning.

2. *Legemiddel:*

ethvert stoff eller enhver sammensetning av stoffer som presenteres som et middel til å helbrede eller forebygge sykdom hos mennesker.

Ethvert stoff eller enhver sammensetning av stoffer som kan tilføres mennesker med sikte på å stille en medisinsk diagnose eller å gjenopprette, korrigere eller endre fysiologiske funksjoner hos mennesker, anses også som et legemiddel.

3. *Stoff:*

ethvert stoff, uansett opprinnelse, som kan være

– av menneskelig opprinnelse, f.eks.

blod fra mennesker og produkter av blod fra mennesker,

– av animalsk opprinnelse, f.eks.

mikroorganismer, hele dyr, deler av organer, sekreter fra dyr, toksiner, stoffer utvunnet ved ekstraksjon, blodprodukter,

– av vegetabilsk opprinnelse, f.eks.

mikroorganismer, planter, plantedeler, sekreter fra planter, stoffer utvunnet ved ekstraksjon,

– av kjemisk opprinnelse, f.eks.

grunnstoffer, naturlige kjemiske stoffer og kjemikalier framkommet gjennom omdanning eller syntese.

⁽¹⁾ EFT L 184 av 17.7.1999, s. 23.

4. *Immunologisk legemiddel:*

ethvert legemiddel som består av vaksiner, toksiner, sera eller allergenpreparater:

a) vaksiner, toksiner og sera omfatter særlig

- i) agenser som brukes til å framkalle aktiv immunitet, som koleravaksine, BCG, poliovaksine, koppevaksine,
- ii) agenser som brukes til å bestemme immunstatus, herunder særlig tuberkulin og PPD-tuberkulin, toksiner for Schicks prøve og Dicks prøve, brucellin,
- iii) agenser som brukes til å framkalle passiv immunitet, som difteriantitoksin, anti-koppeglobulin, antilymfocytglobulin,

b) med «allergenpreparater» menes legemidler som er beregnet på å påvise eller framkalle en særskilt ervervet endring i immunsvaret på et allergiframkallende stoff.

5. *Homøopatisk legemiddel:*

ethvert legemiddel som er framstilt av produkter, stoffer eller sammensetninger kalt homøopatiske stamprodukter, i samsvar med en homøopatisk framstillingsprosess beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i de farmakopeer som for øyeblikket har offisiell status i medlemsstatene.

Et homøopatisk legemiddel kan også inneholde flere virksomme stoffer.

6. *Radioaktivt legemiddel:*

ethvert legemiddel som når det er klart for bruk inneholder én eller flere radionuklider (radioaktive isotoper) som er tilsatt for et medisinsk formål.

7. *Radionuklidgenerator:*

ethvert system som omfatter en fast morradionuklid som er utgangspunkt for produksjon av en datterradionuklid som skal utløses ved eluering eller ved en annen metode og brukes i et radioaktivt legemiddel.

8. *Radionuklidsett:*

ethvert preparat som skal rekonstitueres eller kombineres med radionuklider i det ferdige radioaktive legemiddelet, vanligvis før tilførsel.

9. *Radionuklidprekursor:*

enhver annen radionuklid som er produsert for radioaktivitetsmerking av et annet stoff før tilførsel.

10. *Legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker:*

legemidler som framstilles industrielt av offentlige eller private virksomheter på basis av blodbestanddeler; slike legemidler omfatter særlig albumin, koagulasjonsfaktorer og immunglobuliner fra mennesker.

11. *Bivirkning:*

en skadelig og utilsiktet reaksjon som oppstår ved bruk av et legemiddel ved doser som normalt brukes for mennesker i forbindelse med profylakse, diagnose eller behandling av sykdom eller med sikte på gjenoppretting, korreksjon eller endring av en fysiologisk funksjon.

12. *Alvorlig bivirkning:*

en bivirkning som er dødelig, livstruende, krever sykehusinnleggelse eller forlengelse av et sykehusopphold, eller som fører til vedvarende eller omfattende funksjonshemming eller uførhet, eller som opptrer i form av en medfødt anomali eller misdannelse.

13. *Uventet bivirkning:*

en bivirkning som er av en art eller alvorlighetsgrad eller har et resultat som ikke er i samsvar med opplysningene i oversikten over preparatets egenskaper.

14. *Periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter:*

de periodiske rapportene som inneholder fortegnelsene nevnt i artikkel 104.

15. *Sikkerhetsundersøkelse etter at tillatelse er gitt:*

en farmako-epidemiologisk undersøkelse eller et klinisk forsøk utført i samsvar med vilkårene i markedsførings tillatelsen med sikte på å identifisere eller kvantifisere en sikkerhetsrisiko i forbindelse med et godkjent legemiddel.

16. *Misbruk av legemidler:*

vedvarende eller sporadisk tilsiktet overdreven legemiddelbruk som ledsages av skadelige fysiske eller psykologiske virkninger.

17. *Engrosdistribusjon av legemidler:*

alle former for virksomhet som består i å skaffe til veie, oppbevare, utlevere eller eksportere legemidler, med unntak av utlevering av legemidler til offentligheten. Slik virksomhet drives sammen med produsenter eller deres depositarer, importører, andre grossister eller med farmasøyter og personer med tillatelse eller rett til å utlevere legemidler til offentligheten i den berørte medlemsstat.

18. *Forpliktelse til å yte offentlig tjeneste:*

den forpliktelse som pålegges grossister til å garantere til enhver tid et utvalg av legemidler som dekker behovene innenfor et bestemt geografisk område og til å sikre levering av de forsyninger som det anmodes om, innen svært kort tid over hele det aktuelle området.

19. *Resept:*

en resept på legemidler skrevet ut av en fagperson som er bemyndiget til å gjøre dette.

20. *Legemiddelets navn:*

et navn som kan være enten et fantasinavn eller et fellesnavn eller en vitenskapelig betegnelse, sammen med et varemerke eller produsentens navn; fantasinavnet må ikke kunne forveksles med fellesnavnet.

21. *Fellesnavn:*

det internasjonale fellesnavnet som er anbefalt av Verdens helseorganisasjon eller, dersom et slikt navn ikke foreligger, det vanlige fellesnavnet.

22. *Legemiddelstyrke:*

innholdet av virksomme stoffer uttrykt i mengde per doseringsenhet, volumenhet eller vektenhet, avhengig av doseringsform.

23. *Indre emballasje:*

beholderen eller en annen form for emballasje som er i direkte kontakt med legemiddelet.

24. *Ytre emballasje:*

emballasjen som omgir den indre emballasjen.

25. *Merking:*

opplysningene som er påført den indre eller den ytre emballasjen.

26. *Pakningsvedlegg:*

vedlegget som inneholder informasjon til brukeren, og som følger med legemiddelet.

27. *Kontoret:*

Det europeiske kontor for legemiddelvurdering, opprettet ved forordning (EØF) nr. 2309/93.

28. *Fare for folkehelsen:*

enhver fare forbundet med legemiddelets kvalitet, sikkerhet og virkning.

AVDELING II

VIRKEOMRÅDE

Artikkel 2

Bestemmelsene i dette direktiv får anvendelse på industrielt framstilte legemidler som er beregnet på mennesker, og som skal markedsføres i medlemsstatene.

Artikkel 3

Dette direktiv får ikke anvendelse på

1. legemidler som framstilles på apotek etter resept for en bestemt pasient (vanligvis kalt magistrelt forskrevne legemidler),
2. legemidler som framstilles på et apotek i samsvar med forskriftene i en farmakopé, og som skal utleveres direkte til pasientene som betjenes av vedkommende apotek (vanligvis kalt offisinelle legemidler),
3. legemidler som er beregnet på forsknings- og utviklingsforsøk,
4. mellomprodukter som er beregnet på videre bearbeiding av en godkjent produsent,
5. radionuklider i form av forseglede kildematerialer,
6. fullblod, plasma eller blodlegemer fra mennesker.

Artikkel 4

1. Dette direktiv inneholder ikke unntak fra fellesskapsreglene for strålevern for personer som gjennomgår medisinske undersøkelser eller medisinsk behandling, eller fra fellesskapsreglene om grunnleggende sikkerhetsstandarder for beskyttelse av befolkningens og arbeidstakernes helse mot farene fra ioniserende stråling.

2. Dette direktiv berører ikke rådsbeslutning 86/346/EØF av 25. juni 1986 om godtaking på Fellesskapets vegne av Den europeiske avtale om utveksling av terapeutiske midler som skriver seg fra mennesker⁽¹⁾.

3. Bestemmelsene i dette direktiv berører ikke medlemsstatenes myndigheters fullmakter verken til å fastsette priser på legemidler eller til å la legemidlene omfattes av nasjonale syketrygdordninger på grunnlag av helsemessige, økonomiske og sosiale forhold.

4. Dette direktiv berører ikke anvendelsen av nasjonal lovgivning som forbyr eller begrenser salg, utlevering eller bruk av legemidler som befruktningshindrende eller abortframkallende midler. Medlemsstatene skal underrette Kommisjonen om den aktuelle nasjonale lovgivning.

Artikkel 5

En medlemsstat kan, i samsvar med gjeldende lovgivning og for å dekke særlige behov, gi dispensasjon fra bestemmelsene i dette direktiv for legemidler som utleveres i henhold til en bestilling foretatt uopfordret og i god tro, og som er framstilt i samsvar med anvisningene fra en bemyndiget fagperson for dennes egne pasienter og på vedkommendes personlige og direkte ansvar.

AVDELING III

MARKEDSFØRING

KAPITTEL 1

Markedsføringstillatelse

Artikkel 6

1. Ingen legemidler kan markedsføres i en medlemsstat uten at vedkommende myndighet i medlemsstaten har gitt markedsføringstillatelse i henhold til dette direktiv, eller det er gitt slik tillatelse i samsvar med forordning (EØF) nr. 2309/93.

2. Tillatelsen nevnt i nr. 1 kreves også for radionuklidgeneratorer, radionuklidsett og radionuklidprekursorer for radioaktive legemidler samt industrielt framstilte radioaktive legemidler.

Artikkel 7

Det kreves ikke markedsføringstillatelse for et radioaktivt legemiddel som tilberedes på brukstidspunktet av en person eller en virksomhet som i henhold til nasjonal lovgivning er autorisert

til å bruke slike legemidler i en godkjent helseinstitusjon, og som utelukkende bruker tillatte radionuklidgeneratorer, radionuklidsett eller radionuklidprekursorer i samsvar med produsentens anvisninger.

Artikkel 8

1. For å få en markedsføringstillatelse for et legemiddel når slik tillatelse ikke omfattes av framgangsmåten fastsatt i forordning (EØF) nr. 2309/93, skal det inngis søknad til vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat.

2. Markedsføringstillatelse kan gis bare til en søker som er etablert i Fellesskapet.

3. Følgende opplysninger og dokumenter skal vedlegges søknaden i samsvar med vedlegg I:

- a) navn eller firma og adresse eller hovedkontor for søkeren og eventuelt for produsenten,
- b) legemiddelets navn,
- c) kvalitativ og kvantitativ sammensetning av alle legemiddelets bestanddeler, beskrevet med alminnelig benyttede betegnelser uten bruk av kjemiske bruttoformler og med angivelse av det internasjonale fellesnavn som Verdens helseorganisasjon har anbefalt, dersom et slikt navn foreligger,
- d) beskrivelse av framstillingsmåten,
- e) terapeutiske indikasjoner, kontraindikasjoner og bivirkninger,
- f) posologi, legemiddelform, tilførselsmåte og tilførselsvei samt forventet holdbarhetstid,
- g) opplysninger om eventuelle forholdsregler og sikkerhetstiltak ved oppbevaring av legemiddelet, ved tilførsel til pasienter og ved fjerning og disponering av avfall, samt en angivelse av hvilke miljørisikoer legemiddelet kan utgjøre,
- h) en beskrivelse av de kontrollmetodene som brukes av produsenten (kvalitativ og kvantitativ analyse av bestanddelene og av det ferdige preparatet, spesialprøvinger som f.eks. prøvinger for sterilitet og pyrogenfrihet og for innhold av tungmetaller, holdbarhetsprøvinger, biologiske prøvinger og giftighetsprøvinger samt kontroller av mellomproduktene under produksjonen),
- i) resultater av
 - fysikalsk-kjemiske, biologiske eller mikrobiologiske prøvinger,
 - toksikologiske og farmakologiske prøvinger,
 - kliniske forsøk,

⁽¹⁾ EFT L 207 av 30.7.1986, s. 1.

- j) en oversikt over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 11, samt én eller flere prøver eller modeller av ytre emballasje og indre emballasje, sammen med pakningsvedlegget,
- k) et dokument som viser at produsenten har tillatelse i sin hjemstat til å framstille legemidler, og
- l) kopi av eventuelle tillatelser til å markedsføre legemiddelet i en annen medlemsstat eller i en tredjestat, sammen med en liste over de medlemsstater der en søknad om tillatelse inngitt i samsvar med dette direktiv er til behandling, kopi av oversikten over preparatets egenskaper som foreslått av søkeren i samsvar med artikkel 11 eller godkjent av vedkommende myndighet i medlemsstaten i samsvar med artikkel 21, kopi av pakningsvedlegget som foreslått i samsvar med artikkel 59 eller godkjent av vedkommende myndighet i medlemsstaten i samsvar med artikkel 61, nærmere opplysninger om eventuelle vedtak om avslag på søknad om tillatelse, i Fellesskapet eller i en tredjestat, med begrunnelse.

Disse opplysningene skal ajourføres regelmessig.

Artikkel 9

I tillegg til kravene i artikkel 8 og artikkel 10 nr. 1 skal en søknad om tillatelse til å markedsføre en radionuklidgenerator også inneholde følgende opplysninger:

- en generell beskrivelse av systemet samt en utførlig beskrivelse av de bestanddeler i systemet som kan påvirke sammensetningen eller kvaliteten av datternuklidpreparatet,
- kvalitativ og kvantitativ sammensetning av eluaten eller sublimatet.

Artikkel 10

1. Som unntak fra artikkel 8 nr. 3 bokstav i), og med forbehold for lovgivningen om vern av industriell og kommersiell eiendomsrett, skal følgende gjelde:

- a) Søkeren har ikke plikt til å framlegge resultater av toksikologiske og farmakologiske prøvinger eller kliniske forsøk dersom vedkommende kan godtgjøre
- i) at legemiddelet i alt vesentlig tilsvare et legemiddel som er godkjent i den medlemsstat søknaden gjelder, og at innehaveren av markedsføringstillatelsen for det opprinnelige legemiddelet har gitt sitt samtykke til at den toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske dokumentasjonen som foreligger i saksdokumentene for det opprinnelige legemiddel, benyttes ved behandlingen av den aktuelle søknaden,

ii) eller at den eller de bestanddeler som inngår i legemiddelet, har en anerkjent medisinsk bruk, og at de er effektive og tilstrekkelig sikre, med henvisning til en utførlig vitenskapelig bibliografi,

iii) eller at legemiddelet i alt vesentlig tilsvare et legemiddel som har vært godkjent i samsvar med gjeldende fellesskapsbestemmelser i minst seks år i Fellesskapet og markedsført i den medlemsstat søknaden gjelder; dette tidsrommet skal forlenges til ti år når det dreier seg om et høyteknologisk legemiddel som er blitt godkjent etter framgangsmåten i artikkel 2 nr. 5 i rådsdirektiv 87/22/EØF⁽¹⁾; en medlemsstat kan også forlenge tidsrommet til ti år ved et enkeltvedtak som omfatter alle legemidler som markedsføres på dens territorium, dersom den anser dette for å være nødvendig av hensyn til folkehelsen; medlemsstatene kan unnlate å gjøre tidsrommet på seks år gjeldende når et patent på det opprinnelige legemiddelet er utløpt.

Dersom legemiddelet er beregnet på annen terapeutisk bruk eller skal tilføres ved en annen tilførselsvei eller med annen dosering enn de andre legemidlene som markedsføres, må resultatene av relevante toksikologiske og farmakologiske prøvinger og/eller kliniske forsøk framlegges.

- b) Når det gjelder nye legemidler som inneholder kjente bestanddeler som hittil ikke har vært kombinert for terapeutiske formål, må det framlegges resultater av toksikologiske og farmakologiske prøvinger og av kliniske forsøk med den aktuelle kombinasjonen, men det vil ikke være nødvendig å framlegge dokumentasjon for hver enkelt bestanddel.

2. Vedlegg I får tilsvarende anvendelse dersom det framlegges en utførlig vitenskapelig bibliografi i samsvar med nr. 1 bokstav a) ii).

Artikkel 11

Oversikten over preparatets egenskaper skal omfatte følgende opplysninger:

1. legemiddelets navn,
2. kvalitativ og kvantitativ sammensetning med hensyn til virksomme stoffer og bestanddelene i hjelpestoffet som det er nødvendig å ha kjennskap for en forsvarlig tilførsel av legemiddelet; de vanlige fellesnavnene eller kjemiske betegnelsene skal brukes,

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

3. legemiddelform,
4. farmakologiske egenskaper, samt farmakokinetiske opplysninger i den grad de er av betydning for terapeutiske formål,
5. kliniske opplysninger:
 - 5.1. terapeutiske indikasjoner,
 - 5.2. kontraindikasjoner,
 - 5.3. bivirkninger (hyppighet og alvorlighetsgrad),
 - 5.4. særlige forsiktighetsregler ved bruk og, for immunologiske legemidler, særlige forsiktighetsregler som må følges av personer som håndterer slike legemidler og tilfører dem til pasienter, sammen med særlige forsiktighetsregler som pasienten må ta,
 - 5.5. bruk under graviditet og amming,
 - 5.6. interaksjon med andre legemidler og andre interaksjoner,
 - 5.7. posologi og tilførselsmåte for voksne og, i den utstrekning det er nødvendig, for barn,
 - 5.8. overdose (symptomer, tiltak i nødsituasjoner, motgift),
 - 5.9. særlige advarsler,
 - 5.10. virkninger for evnen til å kjøre bil og betjene maskiner,
6. farmasøytiske opplysninger:
 - 6.1. vesentlige uforlikeligheter,
 - 6.2. holdbarhetstid, om nødvendig etter rekonstituering av legemiddelet eller etter at den indre emballasjen er åpnet for første gang,
 - 6.3. særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,
 - 6.4. den indre emballasjens innhold og art,
 - 6.5. eventuelt særlige forsiktighetsregler ved disponering av ubrukte legemidler eller avfallsstoffer som stammer fra legemidler,
7. navn eller firma og bopel eller hovedkontor for innehaveren av markedsføringstillatelsen,
8. for radioaktive legemidler, fullstendige opplysninger om den interne strålingsdosimetri, og
9. for radioaktive legemidler utførlige tilleggsanvisninger om framstilling *ex tempore* og kvalitetskontroll av

preparatet og eventuelt den lengste holdbarhetstiden da et mellomprodukt, f.eks. et eluat, eller det bruksferdige radioaktive legemiddelet oppfyller sine spesifikasjoner.

Artikkel 12

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at dokumentene og opplysningene nevnt i artikkel 8 nr. 3 bokstav h) og i) og artikkel 10 nr. 1 bokstav a) ii) utarbeides av sakkyndige med de nødvendige tekniske eller faglige kvalifikasjoner for materialet framlegges for vedkommende myndigheter. Dokumentene og opplysningene skal være underskrevet av de sakkyndige.
2. De sakkyndige har, alt etter sine kvalifikasjoner, til oppgave
 - a) å utføre arbeid som hører inn under deres fagområde (analyse, farmakologi og lignende eksperimentelle vitenskaper, kliniske forsøk), og å gi en objektiv beskrivelse av de oppnådde resultater (kvalitativt og kvantitativt),
 - b) å beskrive sine observasjoner i samsvar med vedlegg I, og særlig
 - skal analytikeren opplyse om legemiddelet er i samsvar med den angitte sammensetningen og eventuelt bekrefte de kontrollmetoder som anvendes av produsenten,
 - skal farmakologen eller den sakkyndige med tilsvarende eksperimentell kompetanse opplyse om legemiddelets giftighet og de farmakologiske egenskaper som er observert,
 - skal klinikeren opplyse om han hos de personer som har vært behandlet med legemiddelet, har kunnet observere virkninger som svarer til de opplysninger søkeren har gitt i henhold til artikkel 8 og 10, om legemiddelet tåles godt, om hvilken posologi klinikeren tilråder samt om eventuelle kontraindikasjoner og bivirkninger,
 - c) å forsvare eventuell bruk av en utførlig vitenskapelig bibliografi som nevnt i artikkel 10 nr. 1 bokstav a) ii).
3. Utførlige rapporter fra de sakkyndige skal utgjøre en del av den dokumentasjonen som søkeren skal framlegge for vedkommende myndigheter.

KAPITTEL 2

Særlige bestemmelser om homøopatiske legemidler

Artikkel 13

1. Medlemsstatene skal påse at de homøopatiske legemidlene som produseres og markedsføres i Fellesskapet,

registreres eller godkjennes i samsvar med artikkel 14, 15 og 16, med mindre disse legemidlene er omfattet av en registrering eller en godkjenning gitt i henhold til nasjonal lovgivning fram til og med 31. desember 1993 (uansett om denne registreringen eller godkjenningen er blitt fornyet etter denne datoen). Hver medlemsstat skal ta behørig hensyn til tidligere registreringer og godkjenninger av andre medlemsstater.

2. En medlemsstat kan avstå fra å innføre en særlig, forenklet framgangsmåte for registrering av homøopatiske legemidler som fastsatt i artikkel 14. Medlemsstaten skal underrette Kommisjonen om dette. Den berørte medlemsstat skal da tillate at homøopatiske legemidler som er registrert av andre medlemsstater i samsvar med artikkel 14 og 15, brukes på dens territorium.

Artikkel 14

1. Det kan ikke brukes en særlig, forenklet framgangsmåte for registrering av homøopatiske legemidler som ikke oppfyller samtlige av følgende vilkår:

- de er beregnet på oral tilførsel eller er til utvortes bruk,
- det er ikke angitt noen særlige terapeutiske indikasjoner på legemiddelets etikett eller i informasjonen om legemiddelet,
- fortynningsgraden er tilstrekkelig til å garantere at legemiddelet har en uskadelig virkning; legemiddelet kan verken inneholde mer enn én del per 10 000 av mortinkturen eller mer enn 1/100 av den laveste dose som eventuelt brukes i allopati, med hensyn til virksomme stoffer hvis tilstedeværelse i et allopatisk legemiddel medfører reseptplikt,

Ved registreringen skal medlemsstatene fastsette legemiddelets utleveringsklassifisering.

2. Kriteriene og saksbehandlingsreglene fastsatt i artikkel 4 nr. 4, artikkel 17 nr. 1 og artikkel 22-26, 112, 116 og 125 får tilsvarende anvendelse på den særlige, forenklete framgangsmåten for registrering av homøopatiske legemidler, med unntak for beviset for terapeutisk virkning.

3. Bevis for terapeutisk virkning skal ikke kreves for homøopatiske legemidler som er registrert i samsvar med nr. 1 i denne artikkel, eller som eventuelt tillates i samsvar med artikkel 13 nr. 2.

Artikkel 15

En søknad om særlig, forenklet registrering kan omfatte en rekke legemidler framstilt av samme homøopatiske stamprodukt(er). Følgende skal legges ved søknaden som dokumentasjon særlig for legemidlenes farmasøytiske kvalitet samt ensartethet mellom produksjonspartiene:

- de(t) homøopatiske stamproduktets/-produktenes vitenskapelige navn eller et annet navn brukt i en farmakopé, med opplysning om de forskjellige tilførselsveiene, legemiddelformene og fortynningsgradene som skal registreres,
- dokumentasjon med en beskrivelse av framstillingen og kontrollen av stamproduktet eller stamproduktene, og bevis for deres homøopatiske karakter på grunnlag av en fyllestgjørende bibliografi,
- dokumentasjon av produksjon og kontroll for hver legemiddelform og en beskrivelse av fortynnings- og potenseringsmetoden,
- tillatelsen til å produsere de aktuelle legemidlene,
- kopi av eventuelle registreringer eller tillatelser for de samme legemidlene i andre medlemsstater,
- én eller flere prøver eller modeller av den ytre og den indre emballasjen for legemidlene som skal registreres,
- opplysninger om legemiddelets holdbarhet.

Artikkel 16

1. Andre homøopatiske legemidler enn dem som er omhandlet i artikkel 14 nr. 1, skal godkjennes og merkes i samsvar med artikkel 8, 10 og 11.

2. En medlemsstat kan innføre eller opprettholde særlige regler på sitt territorium for toksikologiske og farmakologiske prøvinger av og kliniske forsøk med andre homøopatiske legemidler enn dem som er omhandlet i artikkel 14 nr. 1, i samsvar med de prinsipper og den praksis som gjelder for homøopati i vedkommende medlemsstat.

Medlemsstaten skal i så fall underrette Kommisjonen om de særlige regler som gjelder.

3. Bestemmelsene i avdeling IX får anvendelse på homøopatiske legemidler med unntak av dem som er omhandlet i artikkel 14 nr. 1.

KAPITTEL 3

Saksbehandling i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse

Artikkel 17

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at saksbehandlingen i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse avsluttes i løpet av 210 dager regnet fra den dag en gyldig søknad ble inngitt.

2. Dersom en medlemsstat erfarer at en søknad om tillatelse allerede er til behandling for samme legemiddel i en annen medlemsstat, kan den vedta å utsette den nærmere behandling av søknaden i påvente av vurderingsrapporten som utarbeides av den andre medlemsstaten i samsvar med artikkel 21 nr. 4.

Den berørte medlemsstat skal underrette den andre medlemsstaten og søkeren om vedtaket om å utsette den nærmere behandlingen av den aktuelle søknaden. Så snart den andre medlemsstaten har avsluttet behandlingen av søknaden og gjort et vedtak, skal den sende en kopi av sin vurderingsrapport til den berørte medlemsstat.

Artikkel 18

Dersom en medlemsstat i samsvar med artikkel 8 nr. 3 bokstav l) underrettes om at en annen medlemsstat har gitt tillatelse for et legemiddel som er gjenstand for en søknad om tillatelse i den berørte medlemsstat, skal denne medlemsstaten omgående anmode myndighetene i medlemsstaten som har gitt tillatelsen, om å oversende vurderingsrapporten nevnt i artikkel 21 nr. 4.

Innen 90 dager etter at den har mottatt vurderingsrapporten, skal den berørte medlemsstat enten anerkjenne den andre medlemsstatens vedtak og den oversikten over preparatets egenskaper som er godkjent av denne medlemsstaten eller, dersom den finner grunn til å anta at godkjenning av det aktuelle legemiddelet kan utgjøre en fare for folkehelsen, anvende framgangsmåten som er fastsatt i artikkel 29-34.

Artikkel 19

Ved behandling av en søknad inngitt i samsvar med artikkel 8 og artikkel 10 nr. 1, skal vedkommende myndighet i medlemsstaten

1. kontrollere at de framlagte saksdokumenter er i samsvar med ovennevnte artikkel 8 og artikkel 10 nr. 1 og undersøke om vilkårene for å gi markedsføringstillatelse er oppfylt,
2. kunne la legemiddelet, dets utgangsmaterialer og om nødvendig dets mellomprodukter eller andre bestanddeler kontrolleres av et statlig laboratorium eller av et laboratorium utpekt til dette formål, for å forsikre seg om at de kontrollmetoder som produsenten har benyttet, og som er beskrevet i saksdokumentene i samsvar med artikkel 8 nr. 3 bokstav h), er tilfredsstillende,
3. kunne kreve at søkeren om nødvendig supplerer materialet med ytterligere opplysninger om punktene nevnt i artikkel 8 nr. 3 og artikkel 10 nr. 1. Når vedkommende myndighet gjør bruk av denne muligheten, skal fristene i artikkel 17 midlertidig oppheves til tilleggsopplysningene er gitt. Fristene skal også oppheves midlertidig for det tidsrom søkeren eventuelt har til å gi muntlig eller skriftlig forklaring.

Artikkel 20

Medlemsstatene skal treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre

- a) at vedkommende myndigheter kontrollerer at produsentene og de som importerer legemidler fra tredjestater, er i stand til å foreta produksjonen i samsvar med opplysningene framlagt i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav d) og/eller til å foreta kontroll ved hjelp av de metoder som er beskrevet i saksdokumentene i samsvar med artikkel 8 nr. 3 bokstav h),
- b) at vedkommende myndigheter unntaksvis og i begrunnede tilfeller kan gi produsentene og de som importerer legemidler fra tredjestater tillatelse til å la tredjemann utføre visse stadier av produksjonen og/eller enkelte av kontrollene nevnt i bokstav a); i slike tilfeller skal vedkommende myndigheter foreta kontroll også i den bedriften som er utpekt.

Artikkel 21

1. Ved utstedelsen av markedsføringstillatelsen skal vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat underrette innehaveren om den oversikten over preparatets egenskaper som myndigheten har godkjent.

2. Vedkommende myndighet skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at opplysningene som gis i oversikten, samsvarer med de opplysningene som ble godtatt ved utstedelsen av markedsføringstillatelsen eller senere.

3. Vedkommende myndighet skal oversende Kontoret en kopi av tillatelsen sammen med oversikten over preparatets egenskaper.

4. Vedkommende myndighet skal utarbeide en vurderingsrapport og kommentarer til søknadsmaterialet med hensyn til resultatene av de analytiske og toksikologisk-farmakologiske prøvingene av og de kliniske forsøkene med det aktuelle legemiddelet. Vurderingsrapporten skal ajourføres når det foreligger nye opplysninger av betydning for vurderingen av det aktuelle legemiddelets kvalitet, sikkerhet eller virkning.

Artikkel 22

Under særlige omstendigheter og etter samråd med søkeren kan det gis en tillatelse som er underlagt visse særlige vilkår, blant annet

- at det gjennomføres ytterligere undersøkelser etter at tillatelsen er gitt,
- at det gis melding om bivirkninger ved legemiddelet.

Slike særlige vedtak kan gjøres bare på et objektivt og kontrollerbart grunnlag, og skal bygge på en av årsakene i avsnitt G i del 4 i vedlegg I.

Artikkel 23

Etter at en markedsføringstillatelse er gitt, skal innehaveren når det gjelder framstillingsmåtene og kontrollmetodene nevnt i artikkel 8 nr. 3 bokstav d) og h) ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling og foreta de endringer som er nødvendige for at legemiddelet skal kunne produseres og kontrolleres ved hjelp av allment anerkjente vitenskapelige metoder.

Disse endringene skal godkjennes av vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat.

Artikkel 24

Tillatelsen skal gjelde for fem år og kunne fornyes for fem år om gangen etter søknad fra innehaveren minst tre måneder før utløpsdatoen og etter at vedkommende myndighet har gjennomgått dokumentasjonen som inneholder de framlagte opplysninger om legemiddelovervåking og andre opplysninger som angår kontrollen av legemiddelet.

Artikkel 25

Tillatelsen skal ikke berøre det ansvar som etter alminnelige rettsregler påhviler produsenten og eventuelt innehaveren av tillatelsen.

Artikkel 26

Markedsføringstillatelse skal ikke gis dersom det ved kontroll av opplysningene og dokumentene nevnt i artikkel 8 og artikkel 10 nr. 1 viser seg

- a) at legemiddelet er skadelig under normale bruksvilkår, eller
- b) at dets terapeutiske virkning mangler eller ikke er tilstrekkelig underbygd av søkeren, eller
- c) at legemiddelet ikke har den angitte kvalitative og kvantitative sammensetning.

Tillatelse skal heller ikke gis dersom opplysninger og dokumenter framlagt til støtte for søknaden ikke er i samsvar med bestemmelsene i artikkel 8 og artikkel 10 nr. 1.

KAPITTEL 4

Gjensidig godkjenning av tillatelser

Artikkel 27

1. For å gjøre det lettere for medlemsstatene å gjøre felles vedtak om godkjenning av legemidler på grunnlag av vitenskapelige kvalitets-, sikkerhets- og virkningskriterier og således oppnå fri omsetning av legemidler i Fellesskapet, nedsettes det en komité for farmasøytiske spesialpreparater, heretter kalt «komiteen». Komiteen skal være knyttet til Kontoret.

2. Komiteen skal i tillegg til de andre oppgavene som den er tillagt etter fellesskapsretten, behandle alle spørsmål vedrørende utstedelse, endring, midlertidig oppheving eller tilbakekalling av markedsføringstillatelser som blir forelagt for den i samsvar med dette direktiv.

3. Komiteen fastsetter sin forretningsorden.

Artikkel 28

1. Før det inngis en søknad om godkjenning av en markedsføringstillatelse, skal innehaveren av tillatelsen underrette den medlemsstaten som har gitt tillatelsen som søknaden er basert på (heretter kalt «rapporterende medlemsstat»), om at det vil bli inngitt en søknad i samsvar med dette direktiv, og skal likeledes underrette den om eventuelle tilføyelser til de opprinnelige saksdokumentene; nevnte medlemsstat kan kreve at søkeren framlegger alle de opplysninger og dokumenter som er nødvendige for at medlemsstaten skal kunne kontrollere om de framlagte saksdokumentene er identiske.

I tillegg skal innehaveren av tillatelsen anmode den rapporterende medlemsstat om å utarbeide en vurderingsrapport om det aktuelle legemiddelet, eller om nødvendig ajourføre en eksisterende vurderingsrapport. Nevnte medlemsstat skal utarbeide eller ajourføre vurderingsrapporten innen 90 dager regnet fra den dagen anmodningen er mottatt.

Samtidig med at søknaden framlegges i samsvar med nr. 2, skal den rapporterende medlemsstat oversende vurderingsrapporten til den eller de medlemsstater som berøres av søknaden.

2. For å oppnå godkjenning etter framgangsmåtene fastsatt i dette kapittel i én eller flere medlemsstater av en markedsføringstillatelse som er gitt av en medlemsstat, skal innehaveren av tillatelsen inngi en søknad til vedkommende myndigheter i den berørte medlemsstat eller de berørte medlemsstater, sammen med opplysningene og dokumentene nevnt i artikkel 8, artikkel 10 nr. 1 og artikkel 11. Vedkommende skal attestere at saksdokumentene er identiske med dem som den rapporterende medlemsstat har godkjent, eller angi eventuelle tillegg eller endringer som er gjort i dem. I sistnevnte tilfelle skal vedkommende attestere at oversikten over preparatets egenskaper foreslått av ham/henne i samsvar med artikkel 11 er identisk med den oversikten som den rapporterende medlemsstat har godkjent i samsvar med artikkel 21. Vedkommende skal videre bekrefte at alle saksdokumentene som er framlagt i forbindelse med denne framgangsmåten, er identiske.

3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal underrette Kontoret om søknaden, opplyse det om hvilke medlemsstater som er berørt og om datoene for framleggelsen av søknaden, samt sende det en kopi av den tillatelsen som er gitt av den rapporterende medlemsstat. Innehaveren skal også sende Kontoret kopier av eventuelle markedsføringstillatelser som måtte være gitt av de øvrige medlemsstater for det aktuelle legemiddelet, og opplyse om en søknad om tillatelse allerede er til behandling i en annen medlemsstat.

4. Bortsett fra i det særlige tilfellet omhandlet i artikkel 29 nr. 1 skal hver medlemsstat godkjenne en markedsføringstillatelse gitt av den rapporterende medlemsstat innen 90 dager etter at søknaden og vurderingsrapporten er mottatt. Den skal underrette den rapporterende medlemsstat, de andre medlemsstatene som berøres av søknaden, Kontoret og innehaveren av markedsføringstillatelsen om dette.

Artikkel 29

1. Dersom en medlemsstat finner grunn til å anta at markedsføringstillatelsen for det aktuelle legemiddelet kan utgjøre en fare for folkehelsen, skal den omgående underrette søkeren, den rapporterende medlemsstaten, de andre medlemsstatene som berøres av søknaden og Kontoret om dette. Medlemsstaten skal gi en utførlig begrunnelse for sitt standpunkt og angi hvilke tiltak som kan være nødvendige for å utbedre eventuelle mangler ved søknaden.

2. Alle berørte medlemsstater skal gjøre sitt ytterste for å komme til enighet om hvilke tiltak som skal treffes med hensyn til søknaden. De skal gi søkeren mulighet til å framsette sine synspunkter muntlig eller skriftlig. Dersom medlemsstatene ikke er kommet til enighet innen utløpet av fristen fastsatt i artikkel 28 nr. 4, skal de omgående underrette Kontoret om dette for å få forelagt saken for komiteen med henblikk på anvendelse av framgangsmåten fastsatt i artikkel 32.

3. Innen fristen nevnt i artikkel 28 nr. 4 skal de berørte medlemsstater framlegge for komiteen en utførlig beskrivelse av de saker som det ikke er oppnådd enighet om, og grunnene til uenigheten. Søkeren skal få en kopi av dette dokumentet.

4. Så snart søkeren er underrettet om at saken er forelagt komiteen, skal vedkommende omgående oversende komiteen en kopi av opplysningene og dokumentene nevnt i artikkel 28 nr. 2.

Artikkel 30

Dersom samme legemiddel er gjenstand for flere søknader om tillatelse til markedsføring framlagt i samsvar med artikkel 8, artikkel 10 nr. 1 og artikkel 11 og medlemsstatene har gjort innbyrdes avvikende vedtak om utstedelse, midlertidig oppheving eller tilbakekalling av tillatelse, kan en medlemsstat, Kommisjonen eller innehaveren av markedsføringstillatelsen forelegge saken for komiteen med henblikk på anvendelse av framgangsmåten fastsatt i artikkel 32.

Den berørte medlemsstat, innehaveren av markedsføringstillatelsen eller Kommisjonen skal angi klart og tydelig hvilken sak som er forelagt komiteen til behandling, og skal eventuelt underrette innehaveren om dette.

Medlemsstatene og innehaveren av markedsføringstillatelsen skal oversende komiteen alle tilgjengelige opplysninger om den aktuelle saken.

Artikkel 31

Medlemsstatene, Kommisjonen, søkeren eller innehaveren av markedsføringstillatelsen kan i særlige tilfeller av interesse for Fellesskapet forelegge saken for komiteen med henblikk på anvendelse av framgangsmåten fastsatt i artikkel 32, før det gjøres et vedtak angående en søknad om, en midlertidig oppheving eller en tilbakekalling av en markedsføringstillatelse eller angående en hvilken som helst annen endring av vilkårene for en markedsføringstillatelse som synes nødvendig, særlig for å ta hensyn til opplysningene innhentet i samsvar med avdeling IX.

Den berørte medlemsstat eller Kommisjonen skal angi klart og tydelig hvilken sak som er forelagt komiteen til uttalelse, og skal underrette innehaveren av markedsføringstillatelsen om dette.

Medlemsstatene og innehaveren av markedsføringstillatelsen skal oversende komiteen alle tilgjengelige opplysninger om den aktuelle saken.

Artikkel 32

1. Når det vises til framgangsmåten fastsatt i denne artikkel, skal komiteen behandle den aktuelle saken og avgi en grunngitt uttalelse innen 90 dager etter at den har fått seg forelagt saken.

I de tilfeller som forelegges komiteen i samsvar med artikkel 30 og 31, kan imidlertid denne fristen forlenges med 90 dager.

Dersom saken haster, kan komiteen fastsette en kortere frist etter forslag fra lederen.

2. I forbindelse med saksbehandlingen kan komiteen utpeke et av sine medlemmer til rapportør. Komiteen kan også utpeke uavhengige sakkyndige som skal gi den råd om bestemte spørsmål. Når komiteen utpeker sakkyndige, skal den definere deres oppgaver og angi en frist for når disse oppgavene skal være utført.

3. I tilfellene nevnt i artikkel 29 og 30 skal komiteen før den avgir sin uttalelse gi innehaveren av markedsføringstillatelsen mulighet til å framlegge skriftlige eller muntlige forklaringer.

I tilfellet nevnt i artikkel 31 kan innehaveren av markedsføringstillatelsen anmodes om å forklare seg muntlig eller skriftlig.

Dersom komiteen finner det hensiktsmessig, kan den anmode en hvilken som helst annen person om å framlegge opplysninger om saken den har til behandling.

Komiteen kan utsette fristen nevnt i nr. 1 for å gi innehaveren av markedsføringstillatelsen mulighet til å forberede sine forklaringer.

4. Kontoret skal omgående underrette innehaveren av markedsføringstillatelsen dersom det i komiteens uttalelse gis uttrykk for

- at søknaden ikke oppfyller kriteriene for godkjenning, eller
- at oversikten over preparatets egenskaper som foreslått av søkeren i samsvar med artikkel 11 bør endres, eller
- at tillatelsen bør gjøres avhengig av visse vilkår, dvs. vilkår som anses for å være av avgjørende betydning for en sikker og effektiv bruk av legemiddelet, herunder legemiddelovervåking, eller
- at en markedsføringstillatelse bør oppheves midlertidig, endres eller tilbakekalles.

Innen 15 dager etter at uttalelsen er mottatt, kan innehaveren av markedsføringstillatelsen skriftlig meddele Kontoret at vedkommende har til hensikt å klage på vedtaket. I slike tilfeller skal vedkommende oversende Kontoret en utførlig begrunnelse for klagen innen 60 dager etter mottak av uttalelsen. Innen 60 dager etter at den har mottatt begrunnelsen for klagen, skal komiteen vurdere om dens uttalelse skal revideres, og konklusjonene den kommer til med hensyn til klagen, skal vedlegges vurderingsrapporten nevnt i nr. 5.

5. Innen 30 dager etter at komiteen har vedtatt sin endelige uttalelse, skal Kontoret oversende den til medlemsstatene, Kommisjonen og innehaveren av markedsføringstillatelsen sammen med en rapport med en redegjørelse om vurderingen av legemiddelet og begrunnelsen for sine konklusjoner.

Dersom det avgis en positiv uttalelse om utstedelse eller opprettholdelse av en markedsføringstillatelse, skal følgende vedlegges uttalelsen:

- a) et utkast til oversikt over preparatets egenskaper som nevnt i artikkel 11;
- b) eventuelle vilkår for utstedelse av tillatelsen som definert i nr. 4.

Artikkel 33

Innen 30 dager etter å ha mottatt uttalelsen skal Kommisjonen utarbeide et utkast til det vedtak som skal gjøres i forbindelse med søknaden, idet det tas hensyn til fellesskapsretten.

Dersom det i henhold til utkastet til vedtak skal gis markedsføringstillatelse, skal dokumentene nevnt i artikkel 32 nr. 5 bokstav a) og b) vedlegges.

Dersom utkastet til vedtak unntaksvis ikke er i samsvar med Kontorets uttalelse, skal Kommisjonen også vedlegge en utførlig redegjørelse om grunnene til ulikhetene.

Utkastet til vedtak skal oversendes medlemsstatene og søkeren.

Artikkel 34

1. Et endelig vedtak om søknaden skal gjøres etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 121 nr. 2.

2. Forretningsordene for Den faste komité nedsatt ved artikkel 121 nr. 1 skal tilpasses for å ta hensyn til de oppgaver som påhviler den i henhold til dette kapittel.

Disse tilpasningene skal innebære

- at Den faste komité bortsett fra i tilfellene nevnt i artikkel 33 tredje ledd skal avgi skriftlig uttalelse,
- at hver enkelt medlemsstat får minst 28 dager på seg til å oversende Kommisjonen sine skriftlige merknader til utkastet til vedtak,
- at hver enkelt medlemsstat har mulighet til skriftlig å anmode om at utkastet til vedtak behandles i Den faste komité, idet den utførlig begrunner anmodningen.

Når Kommisjonen anser at de skriftlige merknadene fra en medlemsstat reiser viktige nye spørsmål av vitenskapelig eller teknisk art som ikke er omhandlet i Kontorets uttalelse, skal lederen innstille behandlingen og sende søknaden tilbake til Kontoret for ytterligere behandling.

Kommisjonen skal vedta de bestemmelser som er nødvendige for gjennomføringen av dette nummer etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 121 nr. 2.

3. Vedtaket omhandlet i nr. 1 skal rettes til de medlemsstater som er berørt av saken, og meddeles innehaveren av markedsføringstillatelsen. Medlemsstatene skal innen 30 dager etter at det ble meddelt, enten gi eller tilbakekalle en markedsføringstillatelse eller foreta de endringer i vilkårene for en markedsføringstillatelse som måtte være nødvendige for å etterkomme vedtaket. De skal underrette Kommisjonen og Kontoret om dette.

Artikkel 35

1. En søknad fra innehaveren av markedsføringstillatelsen om å endre en markedsføringstillatelse som er gitt i samsvar med bestemmelsene i dette kapittel, skal framlegges for alle medlemsstater som tidligere har godkjent det aktuelle legemiddelet.

Kommisjonen skal i samråd med Kontoret fastsette egnede tiltak for undersøkelse av endringer i vilkårene for en markedsføringstillatelse.

Disse tiltakene skal omfatte et varslingsystem eller administrative framgangsmåter med hensyn til mindre endringer samt gi en nøyaktig definisjon av begrepet «mindre endring».

Disse tiltakene skal vedtas av Kommisjonen i form av en gjennomføringsforordning etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 121 nr. 2.

2. I tilfeller hvor Kommisjonen forelegges en voldgiftssak, får framgangsmåten fastsatt i artikkel 32, 33 og 34 tilsvarende anvendelse på endringer som gjøres i markedsførings-tillatelser.

Artikkel 36

1. Dersom en medlemsstat anser at det for å verne folkehelsen er nødvendig å endre eller midlertidig oppheve eller tilbakekalle en markedsføringstillatelse gitt i samsvar med bestemmelsene i dette kapittel, skal den omgående forelegge saken for Kontoret med henblikk på anvendelse av framgangsmåten fastsatt i artikkel 32, 33 og 34.

2. Med forbehold for bestemmelsene i artikkel 31 kan en medlemsstat unntaksvis, når det er nødvendig å handle raskt for å verne folkehelsen, inntil det er gjort et endelig vedtak midlertidig stanse markedsføringen og bruken av det aktuelle legemiddelet på sitt territorium. Den skal senest den påfølgende virkedag underrette Kommisjonen og de øvrige medlemsstater om begrunnelsen for tiltaket.

Artikkel 37

Artikkel 35 og 36 får tilsvarende anvendelse på legemidler som er godkjent av medlemsstater på grunnlag av en komitéuttalelse avgitt i samsvar med artikkel 4 i direktiv 87/22/EØF før 1. januar 1995.

Artikkel 38

1. Kontoret skal offentliggjøre en årsrapport om hvordan framgangsmåtene fastsatt i dette kapittel fungerer, og oversende denne til Europaparlamentet og Rådet til opplysning.

2. Innen 1. januar 2001 skal Kommisjonen offentliggjøre en utførlig rapport om anvendelsen av framgangsmåtene i dette kapittel og foreslå eventuelle endringer som måtte være nødvendige for å forbedre disse framgangsmåtene.

Rådet skal på de vilkår som er fastsatt i traktaten, treffe en beslutning om Kommisjonens forslag innen ett år etter at det er framlagt.

Artikkel 39

Bestemmelsene i artikkel 27-34 får ikke anvendelse på de homøopatiske legemidlene som er omhandlet i artikkel 16 nr. 2.

AVDELING IV

FRAMSTILLING OG IMPORT

Artikkel 40

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at framstilling av legemidler på deres territorium finner sted bare når det foreligger tillatelse. Slik tillatelse til framstilling skal også kreves selv om de framstilte legemidlene er beregnet på eksport.

2. Tillatelsen nevnt i nr. 1 skal kreves både for hel eller delvis framstilling og for oppdeling, pakking og presentasjon.

Slik tillatelse kreves imidlertid ikke for tilberedning, oppdeling, endring av pakning eller presentasjon i den utstrekning disse arbeidsoperasjonene utføres utelukkende med sikte på detaljtlevering foretatt av farmasøyt på et apotek eller av andre personer som i henhold til medlemsstatenes lovgivning har tillatelse til å utføre nevnte oppgaver.

3. Tillatelsen nevnt i nr. 1 skal også kreves ved import fra tredjestater til en medlemsstat; denne avdeling og artikkel 118 får derfor anvendelse på slik import på samme måte som på framstilling.

Artikkel 41

For å få framstillingstillatelse skal søkeren oppfylle minst følgende krav:

- a) angi hvilke legemidler og legemiddelformer som skal framstilles eller importeres samt stedet for framstilling og/eller kontroll,
- b) ha til rådighet, med henblikk på framstilling eller import, egnede og tilstrekkelige lokaler, teknisk utstyr og kontrollmuligheter som oppfyller de lovfestede krav i den berørte medlemsstat både med hensyn til produksjon og kontroll samt oppbevaring av legemidlene, i samsvar med artikkel 20,
- c) ha til rådighet minst én person som er kvalifisert i henhold til artikkel 48.

Søkeren skal i sin søknad gi opplysninger som viser at disse kravene er oppfylt.

Artikkel 42

1. Vedkommende myndighet i medlemsstaten skal ikke gi framstillingstillatelse før den ved undersøkelse foretatt av egne representanter har forsikret seg om at de opplysninger som er gitt i samsvar med artikkel 41, er korrekte.

2. For å sikre at kravene i artikkel 41 oppfylles, kan det til tillatelsen knyttes visse plikter som pålegges i forbindelse med utstedelsen eller på et senere tidspunkt.

3. Tillatelsen skal gjelde bare for de lokalene som er angitt i søknaden og for de legemidlene og legemiddelformene som er angitt i samme søknad.

Artikkel 43

Medlemsstatene skal treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at saksbehandlingstiden i forbindelse med utstedelse av framstillingstillatelse ikke overstiger 90 dager regnet fra den dag vedkommende myndighet mottok søknaden.

Artikkel 44

Dersom innehaveren av framstillingstillatelsen anmoder om at en av opplysningene nevnt i artikkel 41 første ledd bokstav a) og b) endres, skal saksbehandlingstiden i den forbindelse ikke overstige 30 dager. Fristen kan i særlige tilfeller forlenges til 90 dager.

Artikkel 45

Vedkommende myndighet i medlemsstaten kan kreve at søkeren gir ytterligere informasjon i forbindelse med opplysningene gitt i samsvar med artikkel 41 og om den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 48; når vedkommende myndighet gjør bruk av denne muligheten, skal fristene fastsatt i artikkel 43 og 44 midlertidig oppheves til de tilleggsopplysninger det bes om, er gitt.

Artikkel 46

Innehaveren av en framstillingstillatelse skal som et minimum ha plikt til

- a) å ha til rådighet et personale som oppfyller de lovfestede kravene i den berørte medlemsstat både med hensyn til framstilling og kontroll,
- b) å utlevere de godkjente legemidlene bare i samsvar med lovgivningen i de berørte medlemsstater,
- c) å varsle vedkommende myndighet på forhånd om enhver endring han/hun måtte ønske å foreta av en opplysning gitt i samsvar med artikkel 41; vedkommende myndighet skal under enhver omstendighet umiddelbart underrettes dersom den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 48 uventet skiftes ut,
- d) å gi representanter for vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat adgang til sine lokaler til enhver tid,
- e) å sette den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 48 i stand til å utføre sine oppgaver, særlig ved å stille alle nødvendige hjelpemidler til rådighet for vedkommende,
- f) å overholde prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis for legemidler som fastsatt i fellesskapsretten.

Artikkel 47

Prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis for legemidler nevnt i artikkel 46 bokstav f) skal vedtas i form av et direktiv, etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 121 nr. 2.

Utførlige retningslinjer i samsvar med disse prinsippene og retningslinjene skal offentliggjøres av Kommisjonen og om nødvendig revideres for å ta hensyn til den tekniske og vitenskapelige utvikling.

Artikkel 48

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at innehaveren av framstillingstillatelsen til enhver tid har til rådighet minst én kvalifisert person som oppfyller vilkårene i artikkel 49, og som har særlig ansvar for å utføre oppgavene angitt i artikkel 51.

2. Dersom innehaveren personlig oppfyller vilkårene i artikkel 49, kan vedkommende selv påta seg det ansvaret som er nevnt i nr. 1.

Artikkel 49

1. Medlemsstatene skal påse at den kvalifiserte person nevnt i artikkel 48 oppfyller minstekravene til kvalifikasjoner fastsatt i nr. 2 og 3.

2. En kvalifisert person skal ha diplom, eksamensbevis eller et annet kvalifikasjonsbevis for et fullført universitetsstudium eller et annet studium som den berørte medlemsstat godkjenner som likeverdig, og som omfatter minst fire års teoretisk og praktisk undervisning innenfor ett av følgende vitenskapelige fagområder: farmasi, medisin, veterinærmedisin, kjemi, farmasøytisk kjemi og teknologi samt biologi.

Universitetsstudiets minste varighet kan imidlertid være tre og et halvt år når det etterfølges av en teoretisk og praktisk utdanning av minst ett års varighet, som omfatter minst seks måneders arbeid i et apotek åpent for publikum, og som avsluttes med eksamen på universitetsnivå.

Når det i en medlemsstat finnes to universitetsutdanninger eller to utdanninger som vedkommende stat godkjenner som likeverdige, og den ene utdanningen er fireårig og den annen treårig, skal diplom, eksamensbevis eller annet kvalifikasjonsbevis for den treårige universitetsutdanningen – eller for utdanningen som godkjennes som likeverdig – anses for å oppfylle kravet til varighet nevnt i annet ledd, forutsatt at diplomer, eksamensbevis eller andre kvalifikasjonsbevis for de to utdanningene godkjennes som likeverdige av vedkommende stat. –

Utdanningen skal omfatte teoretisk og praktisk undervisning i minst følgende grunnleggende fag:

- anvendt fysikk,
- generell og uorganisk kjemi,

- organisk kjemi,
- analytisk kjemi,
- farmasøytisk kjemi, herunder legemiddelanalyse,
- generell og anvendt biokjemi (medisinsk),
- fysiologi,
- mikrobiologi,
- farmakologi,
- farmasøytisk teknologi,
- toksikologi,
- farmakognosi (studiet av sammensetningen og virkningene av de naturlige virksomme stoffer av vegetabilsk eller animalsk opprinnelse).

Undervisningen i disse fagene bør være slik sammensatt at vedkommende person blir i stand til å påta seg pliktene angitt i artikkel 51.

Dersom visse diplomer, eksamensbevis eller andre kvalifikasjonsbevis nevnt i første ledd ikke oppfyller kriteriene nevnt i dette nummer, skal vedkommende myndighet i medlemsstaten forsikre seg om at vedkommende godtgjør at han/hun har tilfredsstillende kunnskaper på de områder det gjelder.

3. Den kvalifiserte personen skal ha minst to års praksis fra ett eller flere foretak med tillatelse til produksjon av legemidler, innenfor den del av virksomheten som omfatter kvalitativ analyse av legemidler, kvantitativ analyse av virksomme stoffer samt den nødvendige kvalitetskontroll av legemidler.

Praksistiden kan reduseres med ett år når universitetsutdanningen er av minst fem års varighet, og med ett og et halvt år når utdanningen er av minst seks års varighet.

Artikkel 50

1. En person som i en medlemsstat utøvde den virksomhet som utøves av personen nevnt i artikkel 48 på tidspunktet for gjennomføringen av direktiv 75/319/EØF, men uten å oppfylle bestemmelsene i artikkel 49, er kvalifisert til fortsatt å drive slik virksomhet i vedkommende stat.

2. Innehaveren av et diplom, eksamensbevis eller annet kvalifikasjonsbevis for et fullført universitetsstudium, eller for et annet studium som den berørte medlemsstat godkjenner som likeverdig, innenfor et vitenskapelig fagområde som kvalifiserer vedkommende til å utøve den virksomhet som skal utøves av en person som nevnt i artikkel 48 i samsvar med

lovgivningen i den aktuelle stat kan, dersom han/hun begynte på utdanningen før 21. mai 1975, betraktes som kvalifisert til å påta seg de oppgavene som skal utføres av personen nevnt i artikkel 48 i den medlemsstaten, forutsatt at han/hun tidligere, før 21. mai 1985 etter at det var gitt underretning om dette direktiv, i ett eller flere foretak som har framstillingstillatelse i minst to år, har ført tilsyn med framstillingen og/eller foretatt kvalitativ analyse og kvantitativ analyse av de virksomme stoffene samt de prøvinger og kontroller som er nødvendige for å sikre legemidlenes kvalitet, under direkte ledelse av en person som nevnt i artikkel 48.

Når den aktuelle person har praksis som nevnt i første ledd fra før 21. mai 1965, kreves det ytterligere ett års praksis som oppfyller vilkårene i første ledd, og denne skal være gjennomført umiddelbart før personen utøver nevnte virksomhet.

Artikkel 51

1. Medlemsstatene skal treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at den kvalifiserte person som er nevnt i artikkel 48, uansett sitt forhold til innehaveren av framstillin gstillatelsen, innenfor rammen av de framgangsmåter som er nevnt i artikkel 52, har ansvar for å påse

- a) at hvert parti med legemidler som er produsert i den berørte medlemsstat, er produsert og kontrollert i samsvar med gjeldende lovgivning i den medlemsstaten og i samsvar med de krav som ble stilt i forbindelse med markedsføring stillatelsen,
- b) at hvert produksjonsparti med legemidler som er importert fra en tredjestat, i importmedlemsstaten har vært underkastet en fullstendig kvalitativ analyse og en kvantitativ analyse av minst alle virksomme stoffer, samt alle andre prøvinger eller kontroller som er nødvendige for å sikre kvaliteten på legemidler i henhold til de krav som ble stilt i forbindelse med markedsføringstillatelsen.

Partier av legemidler som har vært underkastet slike kontroller i en medlemsstat, skal unntas fra kontrollene når de markedsføres i en annen medlemsstat og det følger med kontrollrapporter undertegnet av den kvalifiserte personen.

2. I de tilfeller der legemidler importeres fra en tredjestat og Fellesskapet har avtalt egnede ordninger med eksportstaten for å sikre at produsenten av legemiddelet anvender standarder for god framstillingspraksis som minst tilsvarer dem som er fastsatt av Fellesskapet, og for å sikre at kontrollene nevnt i nr. 1 første ledd bokstav b) er foretatt i eksportstaten, kan den kvalifiserte personen fritas for ansvaret for å gjennomføre disse kontrollene.

3. I alle tilfeller, og særlig når legemidlene frigis for salg, skal den kvalifiserte personen i et dertil bestemt register eller tilsvarende dokument attestere at hvert produksjonsparti oppfyller bestemmelsene i denne artikkel; registeret eller dokumentet skal ajourføres etter hvert som arbeidsoperasjonene

avsluttes, og skal stå til rådighet for vedkommende myndighets representanter i det tidsrom som er angitt i bestemmelsene i den berørte medlemsstat, og under alle omstendigheter i minst fem år.

Artikkel 52

Medlemsstatene skal ved egnede forvaltningsmessige tiltak eller ved bestemmelser om faglig atferd påse at pliktene til den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 48 oppfylles.

Medlemsstatene kan midlertidig suspendere denne person dersom det innledes en forvaltningssak eller disiplinærsak mot vedkommende for pliktforsømmelse.

Artikkel 53

Bestemmelsene i denne avdeling får også anvendelse på homøopatiske legemidler.

AVDELING V

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Artikkel 54

Legemidlers ytre emballasje eller, når det ikke foreligger noen ytre emballasje, deres indre emballasje, skal være forsynt med følgende opplysninger:

- a) legemiddelets navn etterfulgt av fellesnavnet når produktet inneholder bare ett virksomt stoff, og dersom dets navn er et fantasinavn; når det for et legemiddel finnes flere legemiddelformer og/eller flere legemiddelstyrker, skal legemiddelformen og/eller -legemiddelstyrken (for spedbarn, barn eller voksne, alt etter hva som er aktuelt) tas med i legemiddelets navn,
- b) sammensetning, uttrykt ved en kvalitativ og kvantitativ oppgave over de virksomme stoffene per doseringsenhet eller, avhengig av tilførselsformen, for et bestemt volum eller en bestemt vekt, ved bruk av fellesnavnene,
- c) legemiddelform og innhold etter vekt, volum eller doseringsenheter,
- d) en fortegnelse over de hjelpestoffer som har en kjent virkemåte eller virkning, og som er fastsatt i de retningslinjer som er offentliggjort i henhold til artikkel 65; dersom det imidlertid dreier seg om et injeksjonspreparat, et preparat til lokal bruk eller øyedråper, må samtlige hjelpestoffer angis,
- e) tilførselsmåte og om nødvendig tilførselsvei,
- f) en særlig advarsel om at legemiddelet må oppbevares utilgjengelig for barn,

- g) en særlig advarsel, dersom dette er nødvendig for det aktuelle legemiddel,
- h) en klar angivelse av holdbarhetsdatoen (måned/år),
- i) eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,
- j) eventuelt særlige forsiktighetsregler ved fjerning og deponering av ubrukte legemidler eller avfallsstoffer som stammer fra legemidler,
- k) navn og adresse til innehaveren av markedsføringstillatelsen,
- l) markedsføringstillatelsens nummer,
- m) produksjonspartiets nummer,
- n) for legemidler for selvmedisinering, angivelse av bruksområder.

Artikkel 55

1. Indre emballasjer, bortsett fra dem som er nevnt i nr. 2 og 3, skal være forsynt med de opplysninger som er fastsatt i artikkel 54 og 62.

2. Dersom de indre emballasjer er plassert i en ytre emballasje som er utformet i samsvar med kravene fastsatt i artikkel 54 og 62, skal de, når de har form av gjennomtrykkspakninger, være forsynt med minst følgende opplysninger:

- legemiddelets navn som fastsatt i artikkel 54 bokstav a),
- navn på innehaveren av markedsføringstillatelsen,
- holdbarhetsdato,
- produksjonspartiets nummer.

3. Små indre emballasjer som det ikke er mulig å påføre opplysningene fastsatt i artikkel 54 og 62, skal være forsynt med minst følgende opplysninger:

- legemiddelets navn og om nødvendig styrke og tilførselsvei,
- tilførselsmåte,
- holdbarhetsdato,
- produksjonspartiets nummer,
- innhold etter vekt, volum eller per enhet.

Artikkel 56

Opplysningene nevnt i artikkel 54, 55 og 62 skal være påført slik at de er lett leselige, lett forståelige og umulige å slette.

Artikkel 57

Uten hensyn til artikkel 60 kan medlemsstatene kreve bruk av visse former for merking av legemiddelet, slik at det blir mulig å angi opplysninger om følgende:

- legemiddelets pris,
- vilkårene for refusjon gjennom trygdeordninger,
- vilkårene for utlevering av legemiddelet til pasienten, i samsvar med avdeling VI,
- identifikasjon og ekthet.

Artikkel 58

Emballasjen til alle legemidler skal inneholde et pakningsvedlegg med mindre alle de opplysninger som kreves etter artikkel 59 og 62, er angitt direkte på den ytre eller den indre emballasjen.

Artikkel 59

1. Pakningsvedlegget skal utformes i samsvar med oversikten over preparatets egenskaper; det skal inneholde følgende opplysninger i nedenstående rekkefølge:

a) for identifikasjon av legemiddelet:

- legemiddelets navn etterfulgt av fellesnavnet når produktet inneholder bare ett virksomt stoff, og dersom dets navn er et fantasinavn; når det for et legemiddel finnes flere legemiddelformer og/eller flere legemiddelstyrker, skal legemiddelformen og/eller legemiddelstyrken (for spedbarn, barn eller voksne, alt ettersom) tas med i legemiddelets navn,
- sammensetningen, uttrykt ved en fullstendig kvalitativ angivelse (i virksomme stoffer og hjelpestoffer) og en kvantitativ angivelse av de virksomme stoffer, ved bruk av fellesnavnene, for alle former som legemiddelet foreligger i,
- legemiddelform og innhold etter vekt, volum eller doseringsenheter, for alle former som legemiddelet foreligger i,
- farmakoterapeutisk kategori eller virkemåte, angitt på en slik måte at opplysningene er lettfattelige for pasienten,
- navn og adresse til innehaveren av markedsføringstillatelsen og til produsenten,

b) de terapeutiske indikasjonene,

c) en oversikt over de opplysninger som det er nødvendig å ha kjennskap til før bruk av legemiddelet:

- kontraindikasjoner,
- passende forsiktighetsregler ved bruk,
- former for interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon (for eksempel med alkohol, tobakk eller næringsmidler) som kan påvirke legemiddelets virkning,
- særlige advarsler.

Denne oversikten må

- ta hensyn til de forhold som gjelder for ulike brukergrupper (barn, gravide eller ammende kvinner, eldre, personer med bestemte lidelser),
- der det er nødvendig, nevne mulig påvirkning av evnen til å kjøre bil og betjene maskiner,
- inneholde en fortegnelse over hjelpestoffer som det er nødvendig å ha kjennskap til for å kunne bruke legemiddelet på en korrekt og sikker måte, og som er fastsatt i de retningslinjer som er offentliggjort i henhold til artikkel 65.

d) de nødvendige og vanlige opplysninger med henblikk på korrekt bruk, særlig

- dosering,
 - tilførselsmåte og om nødvendig tilførselsvei,
 - tilførselshyppighet, om nødvendig med angivelse av når legemiddelet kan eller må tilføres,
- og, i bestemte tilfeller, avhengig av legemiddelets art:
- behandlingens varighet, når den skal være begrenset,
 - tiltak ved overdose (for eksempel symptomer og nødhjelp),
 - tiltak når én eller flere doser ikke er tatt,
 - om nødvendig en angivelse av risikoen for negative virkninger ved opphør av behandlingen,

e) en beskrivelse av de bivirkninger som kan oppstå ved vanlig bruk av legemiddelet, og om nødvendig, tiltak som skal treffes i slike tilfeller; pasienten skal uttrykkelig oppfordres til å melde fra til legen eller

farmasøyten om enhver bivirkning som ikke er beskrevet i pakningsvedlegget,

- f) en henvisning til holdbarhetsdatoen som er angitt på emballasjen, med
- en advarsel mot å bruke produktet etter den aktuelle datoen,
 - eventuelt særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,
 - om nødvendig en advarsel med hensyn til visse synlige tegn på forringelse,
- g) datoen da pakningsvedlegget sist ble revidert.

2. Uten hensyn til nr. 1 bokstav b) kan vedkommende myndighet beslutte at visse terapeutiske indikasjoner ikke skal nevnes i pakningsvedlegget, dersom formidling av disse opplysningene kan være til alvorlig ulempe for pasienten.

Artikkel 60

Medlemsstatene kan ikke forby eller hindre markedsføring av legemidler på sitt territorium av grunner knyttet til merkingen eller pakningsvedlegget dersom kravene i denne avdeling er oppfylt.

Artikkel 61

1. En eller flere prøver eller modeller av ytre emballasje og indre emballasje samt utkastet til pakningsvedlegg skal framlegges for vedkommende myndigheter som har ansvaret for utstedelse av markedsføringstillatelse, samtidig med søknaden om markedsføringstillatelse.

2. Vedkommende myndighet skal motsette seg markedsføring av legemidler dersom merkingen eller pakningsvedlegget ikke oppfyller kravene i denne avdeling, eller ikke er i samsvar med de opplysninger som er angitt i oversikten over preparatets egenskaper.

3. Alle forslag til endringer av et element i merkingen eller i pakningsvedlegget som omfattes av denne avdeling og som ikke er knyttet til oversikten over preparatets egenskaper, skal framlegges for vedkommende myndigheter som har ansvar for utstedelse av markedsføringstillatelse. Dersom vedkommende myndigheter ikke har motsatt seg et forslag til endring innen 90 dager etter at anmodningen ble framsatt, kan søkeren foreta de aktuelle endringene.

4. Det faktum at vedkommende myndighet ikke har motsatt seg markedsføring av et legemiddel i henhold til nr. 2 eller endring av merkingen eller av pakningsvedlegget i henhold til nr. 3, får ingen innvirkning på det ansvar som etter alminnelige rettsregler påhviler produsenten eller eventuelt på innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Artikkel 62

Den ytre emballasjen og pakningsvedlegget kan omfatte symboler eller piktogrammer til forklaring av visse opplysninger nevnt i artikkel 54 og artikkel 59 nr. 1, samt andre opplysninger som er forenlige med oversikten over preparatets egenskaper og som kan tjene som helseopplysning, med unntak av elementer som kan ha karakter av reklame.

Artikkel 63

1. Opplysningene om merking nevnt i artikkel 54, 59 og 62 skal gis på det eller de offisielle språk som brukes i medlemsstaten der legemiddelet markedsføres.

Bestemmelsen i første ledd skal ikke være til hinder for at disse opplysningene kan gis på flere språk, forutsatt at de samme opplysningene gis på alle språk som brukes.

2. Pakningsvedlegget skal være lett leselig og avfattet med ord som er klare og forståelige for brukerne på det eller de offisielle språk i medlemsstaten der legemiddelet markedsføres.

Bestemmelsen i første ledd skal ikke være til hinder for at pakningsvedlegget trykkes på flere språk, forutsatt at de samme opplysningene gis på alle språk.

3. Vedkommende myndigheter kan for bestemte legemidler gi dispensasjon fra kravet om at visse opplysninger skal angis på etiketten og i pakningsvedlegget, og at pakningsvedlegget må foreligge på det eller de offisielle språk i medlemsstaten der legemiddelet markedsføres, når det aktuelle legemiddelet ikke skal utleveres til pasienten med henblikk på selvmedisinering.

Artikkel 64

Dersom bestemmelsene i denne avdeling ikke overholdes og et pålegg til rette vedkommende ikke har gitt resultat, kan vedkommende myndigheter i medlemsstaten midlertidig oppheve markedsføringstillatelsen i påvente av at det aktuelle legemiddelets merking og pakningsvedlegg er brakt i samsvar med bestemmelsene i denne avdeling.

Artikkel 65

Kommisjonen skal om nødvendig utarbeide retningslinjer vedrørende særlig

- utformingen av ordlyden i visse særlige advarsler i forbindelse med bestemte kategorier legemidler,
- de særlige informasjonsbehovene ved selvmedisinering,
- leseligheten av opplysningene på etiketten og i pakningsvedlegget,

- metodene for identifikasjon av legemidler og bevis for deres ekthet,
- fortegnelsen over hjelpestoffer som skal vises på merkingen på legemidler, samt måten disse hjelpestoffene skal angis på.

Disse retningslinjene skal vedtas i form av et direktiv etter framgangsmåten nevnt i artikkel 121 nr. 2.

Artikkel 66

1. Den ytre emballasjen og beholderen med legemidler som inneholder radionuklider, skal merkes i samsvar med bestemmelsene om sikker transport av radioaktive materialer fastsatt av Det internasjonale atomenergibyrå. Videre skal merkingen være i samsvar med bestemmelsene i nr. 2 og 3.

2. Etiketten på skjermingen skal omfatte opplysningene nevnt i artikkel 54. I tillegg skal merkingen på skjermingen gi en fullstendig forklaring av kodene som er brukt på preparatflasken, om nødvendig med angivelse av mengden radioaktivitet per dose eller per preparatflaske på et angitt tidspunkt og av antall kapsler eller, for væsker, antall milliliter i beholderen.

3. Preparatflasken skal merkes med følgende opplysninger:

- navn på eller kode for legemiddelet, herunder navn på eller kjemisk tegn for radionukliden,
- partinummer og holdbarhetsdato,
- det internasjonale symbolet for radioaktivitet,
- navnet på produsenten,
- mengde radioaktivitet som beskrevet i nr. 2.

Artikkel 67

Vedkommende myndighet skal påse at emballasje med radioaktive legemidler, radionuklidgeneratorer, radionuklidsett eller radionuklidprekursorer inneholder en utførlig bruksanvisning. Teksten til denne bruksanvisningen skal utarbeides i samsvar med bestemmelsene i artikkel 59. I tillegg skal bruksanvisningen omfatte forsiktighetsregler som brukeren eller pasienten må følge under tilberedning og tilførsel av legemiddelet, samt særlige forsiktighetsregler ved disponering av emballasjen og dens ubrukte innhold.

Artikkel 68

Med forbehold for artikkel 69 skal homøopatiske legemidler merkes i samsvar med bestemmelsene i denne avdeling og være påført en klar og leselig beskrivelse av deres homøopatiske natur.

Artikkel 69

1. Merkingen av og et eventuelt pakningsvedlegg for legemidlene nevnt i artikkel 14 nr. 1 skal i tillegg til en godt synlig angivelse av betegnelsen «homøopatisk legemiddel» utelukkende være påført følgende opplysninger:

- stamproduktets eller stamproduktenes vitenskapelige navn etterfulgt av fortynningsgraden, ved bruk av symbolene i den farmakopé som benyttes i samsvar med artikkel 1 nr. 5,
- navn og adresse til innehaveren av registreringen og eventuelt produsenten,
- tilførselsmåte og om nødvendig tilførselsvei,
- holdbarhetsdatoen i klartekst (måned, år),
- legemiddelform,
- innholdet av salgsforpakningen,
- eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,
- en særlig advarsel dersom dette er nødvendig for legemiddelet,
- produksjonspartiets nummer,
- registreringsnummer,
- «homøopatisk legemiddel hvis terapeutiske indikasjoner ikke er attestert»,
- en advarsel til brukeren om at lege bør konsulteres dersom symptomene ikke forsvinner ved bruk av legemiddelet.

2. Uten hensyn til nr. 1 kan medlemsstatene kreve bruk av visse typer merking for å vise

- prisen på legemiddelet,
- vilkår for refusjon gjennom trygdeordninger.

AVDELING VI

KLASSIFISERING AV LEGEMIDLER

Artikkel 70

1. Når vedkommende myndigheter gir tillatelse til markedsføring av et legemiddel, skal de angi legemiddelets klassifisering som

- et reseptpliktig legemiddel, eller
- et ikke-reseptpliktig legemiddel.

For dette formål får kriteriene fastsatt i artikkel 71 nr. 1 anvendelse.

2. Vedkommende myndigheter kan fastsette underkategorier for de legemidler som bare kan utleveres på resept. I dette tilfellet skal de vise til følgende klassifisering:

- a) legemidler som kan utleveres én eller flere ganger på samme resept,
- b) legemidler som det kreves spesialresept for,
- c) reseptpliktige legemidler med begrenset utlevering som er forbeholdt visse spesialiserte bruksområder.

Artikkel 71

1. Legemidler skal være reseptpliktige når de

- direkte eller indirekte vil kunne være farlige, selv ved normal bruk, dersom de brukes uten medisinsk tilsyn, eller
- ofte og i svært stor utstrekning brukes feilaktig og dette vil kunne utgjøre en direkte eller indirekte fare for menneskers helse, eller
- inneholder stoffer eller preparater av disse stoffer hvis virkning og/eller bivirkninger må undersøkes nærmere, eller
- normalt forskrives av lege med henblikk på parenteral tilførsel.

2. Når medlemsstatene fastsetter underkategori for de legemidler som det kreves spesialresept for, skal de ta hensyn til følgende faktorer:

- legemiddelet inneholder i en ikke-fritatt mengde et stoff som er klassifisert som et narkotikum eller et psykotropt stoff i henhold til gjeldende internasjonale konvensjoner som FN-konvensjonene av 1961 og 1971, eller
- legemiddelet vil ved unormal bruk kunne være forbundet med en betydelig risiko for legemiddelmisbruk, medføre avhengighet eller utnyttes for kriminelle formål, eller
- legemiddelet inneholder et stoff som i kraft av å være nytt eller ha særlige egenskaper kan anses for å høre til i kategorien nevnt i annet strekpunkt.

3. Når medlemsstatene fastsetter underkategori for reseptpliktige legemidler med begrenset utlevering, skal de ta hensyn til følgende:

- legemiddelet er på grunn av sine farmakologiske egenskaper eller i kraft av å være nytt, eller av hensyn til folkehelsen, forbeholdt behandlinger som bare kan gjennomføres på sykehus, eller
- legemiddelet brukes i behandlingen av sykelige tilstander som må diagnostiseres på sykehus eller på institusjoner med passende diagnostiske midler, mens tilførsel og oppfølging kan skje utenfor sykehuset eller institusjonen, eller
- legemiddelet er beregnet på polikliniske pasienter, men bruken av det kan framkalle svært alvorlige bivirkninger, slik at det kreves en resept som eventuelt er skrevet ut av en spesialist, og særlig tilsyn under behandlingen.

4. Vedkommende myndighet kan fravike anvendelsen av nr. 1, 2 og 3 med hensyn til

- a) høyeste enkeltdose eller høyeste døgndose, styrke, legemiddelform, visse typer emballasje, og/eller
- b) andre bruksvilkår som den har angitt.

5. Dersom vedkommende myndighet ikke klassifiserer et legemiddel i en av underkategoriene nevnt i artikkel 70 nr. 2, skal den ikke desto mindre ta hensyn til kriteriene nevnt i nr. 2 og 3 i denne artikkel ved avgjørelsen om et legemiddel skal klassifiseres i kategorien av legemidler som bare kan utleveres på resept.

Artikkel 72

Ikke-reseptpliktige legemidler er de legemidler som ikke oppfyller kriteriene oppført i artikkel 71.

Artikkel 73

Vedkommende myndigheter skal utarbeide en fortegnelse over legemidler som er reseptpliktige på deres territorium, om nødvendig med angivelse av klassifikasjonskategori. De skal ajourføre denne fortegnelsen årlig.

Artikkel 74

Ved fornyelsen av markedsføringstillatelsen hvert femte år eller når nye opplysninger framlegges for vedkommende myndigheter, skal disse på nytt undersøke og eventuelt endre klassifiseringen av et legemiddel ved anvendelse av kriteriene i artikkel 71.

Artikkel 75

Medlemsstatene skal hvert år underrette Kommisjonen og de øvrige medlemsstater om de endringer de har foretatt i fortegnelsen det vises til i artikkel 73.

AVDELING VII

ENGROSDISTRIBUSJON AV LEGEMIDLER*Artikkel 76*

Med forbehold for artikkel 6 skal medlemsstatene treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at bare legemidler som det er gitt markedsføringstillatelse for i samsvar med fellesskapsretten, blir distribuert på deres territorium.

Artikkel 77

1. Medlemsstatene skal treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at engrosdistribusjon av legemidler kan skje bare dersom det foreligger tillatelse til å drive virksomhet som legemiddelgrossist, med angivelse av stedet der tillatelsen gjelder.

2. Dersom personer som har tillatelse eller rett til å utlevere legemidler til offentligheten, i henhold til nasjonal lovgivning også kan drive grossistvirksomhet, skal de være underlagt tillatelse som fastsatt i nr. 1.

3. Besittelse av en framstillingstillatelse skal omfatte tillatelse til å drive engrosdistribusjon av legemidlene som omfattes av denne tillatelsen. Besittelse av en tillatelse til å drive virksomhet som legemiddelgrossist skal ikke frita fra forpliktelsen til å ha framstillingstillatelse og til å etterkomme vilkårene fastsatt i den forbindelse, heller ikke når produksjonen eller importen er binæring.

4. På anmodning fra Kommisjonen eller en medlemsstat skal medlemsstatene framlegge alle nødvendige opplysninger om de enkelte tillatelser som de har gitt i henhold til nr. 1.

5. Kontroll av personer med tillatelse til å drive virksomhet som legemiddelgrossist og inspeksjon av deres lokaler skal gjennomføres under den medlemsstats ansvar som har gitt tillatelsen.

6. Medlemsstaten som har gitt tillatelse som nevnt i nr. 1, skal midlertidig oppheve eller tilbakekalle tillatelsen dersom vilkårene for tillatelsen ikke lenger oppfylles. Den skal omgående underrette de øvrige medlemsstater og Kommisjonen om dette.

7. Dersom en medlemsstat finner at en innehaver av en tillatelse gitt av en annen medlemsstat i henhold til nr. 1 ikke eller ikke lenger oppfyller vilkårene for tillatelse, skal den omgående underrette Kommisjonen og den andre berørte

medlemsstaten om dette. Sistnevnte skal treffe de nødvendige tiltak og underrette Kommisjonen og den første medlemsstaten om de vedtak som gjøres, og om begrunnelsen for vedtakene.

Artikkel 78

Medlemsstatene skal sørge for at saksbehandlingen i forbindelse med søknad om distribusjonstillatelse avsluttes i løpet av 90 dager fra den dag vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat mottar søknaden.

Vedkommende myndighet kan om nødvendig kreve at søkeren framlegger alle nødvendige opplysninger i forbindelse med vilkårene for tillatelsen. Dersom vedkommende myndighet gjør bruk av denne muligheten, skal fristen fastsatt i første ledd oppheves midlertidig inntil de ønskede tilleggsopplysninger er framlagt.

Artikkel 79

For å få distribusjonstillatelse skal søkerne oppfylle følgende minstekrav:

- a) de skal ha egnede og tilstrekkelige lokaler, anlegg og utstyr, slik at god oppbevaring og distribusjon av legemidlene kan sikres,
- b) de skal ha personale og særlig en kvalifisert person utnevnt til ansvarlig, hvis kvalifikasjoner oppfyller vilkårene fastsatt i den berørte medlemsstats lovgivning,
- c) de skal forplikte seg til å oppfylle kravene som gjelder for dem i henhold til artikkel 80.

Artikkel 80

Innehavere av en distribusjonstillatelse skal oppfylle følgende minstekrav:

- a) de skal gi de personer som er ansvarlige for å inspisere lokalene, anleggene og utstyret nevnt i artikkel 79 bokstav a), adgang til dem til enhver tid,
- b) de skal få sine forsyninger av legemidler bare fra personer som selv har distribusjonstillatelse, eller som er unntatt fra å innhente slik tillatelse i henhold til artikkel 77 nr. 3,
- c) de skal utlevere legemidler bare til personer som selv har distribusjonstillatelse, eller som har tillatelse eller rett til å utlevere legemidler til offentligheten i den berørte medlemsstat,

- d) de skal ha en beredskapsplan som sikrer effektiv gjennomføring av all tilbaketrekking fra markedet pålagt av vedkommende myndigheter eller utført i samarbeid med produsenten eller innehaveren av markedsføringstillatelsen for det aktuelle legemiddelet,
- e) de skal oppbevare dokumentasjon i form av kjøps- og salgsfakturaer og data i elektronisk eller annen form, som for alle inn- og utgående transaksjoner av legemidler gir minst følgende opplysninger:
- dato,
 - legemiddelets navn,
 - mottatt eller utlevert mengde,
 - leverandørens eller mottakerens navn og adresse,
- f) de skal stille dokumentasjonen nevnt i bokstav e) til rådighet for vedkommende myndigheter i et tidsrom på fem år med henblikk på inspeksjon,
- g) de skal etterkomme prinsippene og retningslinjene for god distribusjonspraksis for legemidler fastsatt i artikkel 84.

Artikkel 81

Med hensyn til utlevering av legemidler til farmasøyter og personer med tillatelse eller rett til å utlevere legemidler til offentligheten, skal medlemsstatene ikke pålegge innehaverne av en distribusjonstillatelse gitt av en annen medlemsstat noen forpliktelser, særlig ikke forpliktelser til å yte offentlig tjeneste, som er strengere enn dem som de pålegger personer som de selv har gitt tillatelse til å drive tilsvarende virksomhet.

Videre skal disse forpliktelsene, i samsvar med traktaten, være begrunnet ut fra hensynet til vern av folkehelsen og stå i forhold til formålet med slikt vern.

Artikkel 82

For all utlevering av legemidler til en person med tillatelse eller rett til å utlevere legemidler til offentligheten i den berørte medlemsstat, skal den godkjente grossisten vedlegge et dokument med angivelse av

- dato,
- legemiddelets navn og legemiddelform,
- utlevert mengde,
- leverandørens og mottakerens navn og adresse.

Medlemsstatene skal treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at personer med tillatelse eller rett til å utlevere

legemidler til offentligheten kan framlegge opplysninger som gjør det mulig å følge hvert enkelt legemiddels distribusjonsvei.

Artikkel 83

Bestemmelsene i denne avdeling skal ikke være til hinder for at medlemsstatene anvender strengere krav med hensyn til engrosdistribusjon av

- narkotika eller psykotrope stoffer på sitt territorium,
- legemidler framstilt av blod,
- immunologiske legemidler,
- radioaktive legemidler.

Artikkel 84

Kommisjonen skal offentliggjøre retningslinjer for god distribusjonspraksis. For dette formål skal den rådspørre Komiteen for farmasøytiske spesialpreparater og Legemiddelkomiteen nedsatt ved rådsbeslutning 75/320/EØF⁽¹⁾.

Artikkel 85

Bestemmelsene i denne avdeling får anvendelse på homøopatiske legemidler med unntak av dem som det vises til i artikkel 14 nr. 1.

AVDELING VIII

REKLAME

Artikkel 86

1. I denne avdeling menes med «reklame for legemidler» enhver form for oppsøkende informasjonsvirksomhet, kundeoppsøking eller påvirkningsmiddel med henblikk på å fremme forskriving, utlevering, salg eller forbruk av legemidler; dette omfatter særlig

- reklame for legemidler overfor offentligheten,
- reklame for legemidler overfor personer med myndighet til å forskrive eller utlevere dem
- besøk av legemiddelkonsulenter hos personer med myndighet til å forskrive eller utlevere legemidler,
- utlevering av prøver,

⁽¹⁾ EFT L 187 av 9.6.1975, s. 23.

- oppfordring til å forskrive eller utlevere legemidler ved å gi, tilby eller love økonomiske fordeler eller naturalytelser, med mindre disse er av ubetydelig verdi,
- sponing av reklamemøter hvor det deltar personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler,
- sponing av vitenskapelige kongresser hvor det deltar personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler, og særlig betaling av disse personenes kostnader til reise og opphold i den forbindelse.

2. Følgende omfattes ikke av denne avdeling:

- merkingen og pakningsvedlegget, som omfattes av bestemmelsene i avdeling V,
- korrespondanse, eventuelt vedlagt dokumenter av ikke-reklamemessig art, som er nødvendig for å svare på et bestemt spørsmål om et bestemt legemiddel,
- konkrete opplysninger og dokumentasjon angående for eksempel endringer i emballasjen, advarsler om bivirkninger som inngår i de alminnelige forsiktighetsreglene for legemiddelet samt salgskataloger og prislister, forutsatt at de ikke inneholder påstander om legemidlene,
- opplysninger om helse og sykdommer hos mennesker, forutsatt at det ikke direkte eller indirekte vises til et legemiddel.

Artikkel 87

1. Medlemsstatene skal forby all reklame for legemidler som det ikke er gitt markedsføringstillatelse for i samsvar med fellesskapsretten.

2. Alle opplysninger i reklame for legemidler må stemme overens med opplysningene som er gitt i oversikten over preparatets egenskaper.

3. Reklame for legemidler

- skal fremme rasjonell bruk av legemiddelet ved å framstille det objektivt og uten å overdrive dets egenskaper,
- skal ikke være villedende.

Artikkel 88

1. Medlemsstatene skal forby offentlig reklame for legemidler

- som er reseptpliktige i henhold til avdeling VI,

- som inneholder psykotrope eller narkotiske stoffer i henhold til internasjonale konvensjoner, som FN-konvensjonene av 1961 og 1971,

- som ikke kan være gjenstand for offentlig reklame i henhold til nr. 2 annet ledd.

2. Det kan gjøres offentlig reklame for legemidler som i kraft av sin sammensetning og sitt formål er beregnet på bruk uten at det søkes lege for diagnose, forskrivning eller overvåking av behandling, om nødvendig i samråd med farmasøyt.

Medlemsstatene skal forby omtale i offentlig reklame av terapeutiske indikasjoner som

- tuberkulose,
- seksuelt overførbare sykdommer,
- andre alvorlige infeksjonssykdommer,
- kreft og andre svulstsykdommer,
- kronisk søvnløshet,
- sukkersyke og andre stoffskiftesykdommer.

3. Medlemsstatene kan forby offentlig reklame for refusjonsberettigede legemidler på sitt territorium.

4. Forbudet i nr. 1 skal ikke gjelde for vaksinasjonskampanjer som lanseres av industrien, og som er godkjent av vedkommende myndigheter i medlemsstatene.

5. Forbudet i nr. 1 skal gjelde med forbehold for artikkel 14 i direktiv 89/552/EØF.

6. Medlemsstatene skal forby industrien å foreta direkte utlevering av legemidler til offentligheten for reklameformål; de kan imidlertid i særlige tilfeller tillate slik utlevering for andre formål.

Artikkel 89

1. Med forbehold for artikkel 88 skal all offentlig reklame for legemidler

a) utformes på en slik måte at budskapet karakter av reklame er åpenbar og produktet klart identifiseres som legemiddel,

b) minst inneholde følgende opplysninger:

- legemiddelets navn samt fellesnavnet dersom legemiddelet bare inneholder ett virksomt stoff,

- opplysningene som er nødvendige for korrekt bruk av legemiddelet,
- en uttrykkelig og lettfattelig oppfordring til å lese nøye veiledningen i pakningsvedlegget eller på den ytre emballasjen.

2. Medlemsstatene kan bestemme at offentlig reklame for et legemiddel uten hensyn til nr. 1 kan begrenses til legemiddelets navn, når reklamen utelukkende har til formål å henlede oppmerksomheten på dette navnet.

Artikkel 90

Offentlig reklame for legemidler skal ikke inneholde materiale som

- a) gir inntrykk av at det er unødvendig å konsultere lege eller få utført et kirurgisk inngrep, særlig ved tilbud om diagnose eller anbefaling av behandling per post,
- b) antyder at virkningen av legemiddelet er garantert, uten bivirkninger og bedre eller like god som virkningen av en annen behandling eller et annet produkt,
- c) antyder at målpersonens helse kan forbedres ved bruk av legemiddelet,
- d) antyder at målpersonens helse kan svekkes dersom vedkommende ikke bruker legemiddelet; dette forbudet gjelder ikke for vaksinasjonskampanjer som omtalt i artikkel 88 nr. 4,
- e) utelukkende eller hovedsakelig er rettet mot barn,
- f) viser til en anbefaling fra forskere, helsepersonell eller personer som, selv om de verken er forskere eller helsepersonell, i kraft av sin status kan påvirke til forbruk av legemidler,
- g) sidestiller legemiddelet med et næringsmiddel, et kosmetisk produkt eller en annen forbruksvare,
- h) antyder at sikkerheten ved legemiddelet eller dets virkning skyldes at det dreier seg om et naturlig stoff,
- i) ved en beskrivelse eller detaljert framstilling av en sykehistorie kan forlede målpersonen til å stille feil diagnose på seg selv,
- j) på en overdreven, skremmende eller villedende måte viser til utsagn om helbredelse,

- k) på en overdreven, skremmende eller villedende måte gjør bruk av visuelle framstillinger av endringer i menneskekroppen som kan skyldes sykdommer eller skader, eller av et legemiddels virkning på menneskekroppen eller deler av denne,
- l) nevner at det er gitt markedsføringstillatelse for legemiddelet.

Artikkel 91

1. All reklame for legemidler til personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler, skal inneholde

- vesentlige opplysninger som er forenlige med oversikten over preparatets egenskaper,
- legemiddelets utleveringsklassifisering.

Medlemsstatene kan dessuten kreve at slik reklame omfatter salgsprisen eller veiledende pris for de ulike pakningene og vilkårene for refusjon gjennom trygdeordninger.

2. Medlemsstatene kan bestemme at legemiddelreklame rettet mot personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler, uten hensyn til nr. 1 kan begrenses til legemiddelets navn når reklamen utelukkende har til formål å henlede oppmerksomheten på dette navnet.

Artikkel 92

1. All dokumentasjon om et legemiddel som i salgsfremmende hensikt sendes til personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemiddelet, skal minst inneholde opplysningene nevnt i artikkel 91 nr. 1, med angivelse av datoen da materialet ble utarbeidet eller sist endret.

2. Alle opplysninger i dokumentasjonen nevnt i nr. 1 skal være nøyaktige, ajourførte, kontrollerbare og tilstrekkelig utførlige til at mottakeren kan danne seg en mening om legemiddelets terapeutiske verdi.

3. Sitater og tabeller og andre illustrasjoner hentet fra medisinske tidsskrifter eller andre vitenskapelige verker som brukes i dokumentasjonen nevnt i nr. 1, skal gjengis nøyaktig, og eksakt kilde skal oppgis.

Artikkel 93

1. Legemiddelkonsulenter skal ha fått passende opplæring hos firmaet de arbeider for, og skal ha tilstrekkelig faglig kunnskap til å kunne gi så nøyaktige og fullstendige opplysninger som mulig om legemidlene de arbeider med.

2. Ved hvert besøk skal legemiddelkonsulentene gi personen de besøker, eller stille til rådighet for vedkommende, oversikten over preparatets egenskaper for hvert legemiddel de presenterer, sammen med, dersom medlemsstatens lovgivning tillater det, opplysninger om priser og refusjonsvilkår som nevnt i artikkel 91 nr. 1.

3. Legemiddelkonsulenter skal gi den vitenskapelige tjenesten nevnt i artikkel 98 nr. 1 alle opplysninger om bruken av legemidlene de presenterer, særlig opplysninger om bivirkninger som de mottar fra personer de besøker.

Artikkel 94

1. Ved fremming av salg av legemidler overfor personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere de aktuelle legemidlene, er det forbudt å gi, tilby eller love økonomiske fordeler eller naturalytelser, med mindre disse er av ubetydelig verdi og står i forbindelse med utøvelsen av medisinsk eller farmasøytisk virksomhet.

2. Representasjon i forbindelse med salgsfremmende tiltak skal alltid holdes på et rimelig nivå og være underordnet hovedformålet med møtet; den må ikke omfatte andre personer enn helsepersonell.

3. Personer som er bemyndiget til å forskrive eller utlevere legemidler, skal ikke be om eller motta noen av ytelsene som er forbudt i henhold til nr. 1 eller strider mot nr. 2.

4. Eksisterende tiltak eller handelspraksis i medlemsstatene angående priser, fortjenestemarginer og rabatter, berøres ikke av nr. 1, 2 og 3.

Artikkel 95

Bestemmelsene i artikkel 94 nr. 1 skal ikke hindre direkte eller indirekte representasjon i forbindelse med arrangementer av utelukkende faglig og vitenskapelig karakter; slik representasjon skal alltid holdes på et rimelig nivå og være underordnet det vitenskapelige hovedformålet med møtet; den må ikke omfatte andre personer enn helsepersonell.

Artikkel 96

1. Gratisprøver skal gis unntaksvis og bare til personer som er bemyndiget til å forskrive legemidler, og på følgende vilkår:

- Det skal bare utleveres et begrenset antall prøver av hvert legemiddel per år til hver bemyndiget person.
- All utlevering av prøver skal skje etter skriftlig, datert og underskrevet forespørsel fra den bemyndigede personen.

c) For personer som utleverer prøver, skal det innføres et passende system for kontroll og fastsettelse av ansvarsforhold.

d) Hver prøve skal være identisk med den minste pakning som finnes i handelen.

e) Hver prøve skal være merket «gratis legemiddelprøve — ikke for salg» eller med annen tekst med tilsvarende betydning.

f) Hver prøve skal være vedlagt en kopi av oversikten over preparatets egenskaper,

g) Det skal ikke utleveres prøver av legemidler som inneholder psykotrope eller narkotiske stoffer i henhold til internasjonale konvensjoner, som FN-konvensjonene av 1961 og 1971.

2. Medlemsstatene kan begrense utleveringen av prøver av visse legemidler ytterligere.

Artikkel 97

1. Medlemsstatene skal sørge for at det finnes egnede og effektive metoder for å føre tilsyn med reklame for legemidler. Slike metoder, som kan bygge på et system med forhåndskontroll, skal under alle omstendigheter omfatte lovbestemmelser som gjør det mulig for personer eller organisasjoner som i henhold til nasjonal lovgivning har en rettmessig interesse i å få nedlagt forbud mot reklame som strider mot denne avdeling, å ta rettslige skritt mot slik reklame eller bringe saken inn for en forvaltningsmyndighet som har kompetanse til enten å treffe avgjørelser i klagesaker eller å innlede passende rettergang.

2. Innenfor rammen av lovbestemmelsene nevnt i nr. 1 skal medlemsstatene gi domstolene eller forvaltningsmyndighetene myndighet til, i tilfeller der de finner at slike tiltak er nødvendige av hensyn til alle berørte interesser, og særlig offentlighetens interesse,

- å kreve villedende reklame stanset eller å innlede passende rettergang for å få slik reklame stanset,
- dersom den ennå ikke er offentliggjort, men offentliggjøring er umiddelbart forestående, å forby villedende reklame eller å innlede passende rettergang for å få slik reklame forbudt,

også selv om det ikke er ført bevis for at det faktisk er oppstått tap eller skade, eller at det foreligger forsett eller uaktsomhet fra annonsørens side.

3. Medlemsstatene skal sørge for at tiltakene nevnt i nr. 2 kan treffes etter en framgangsmåte for hurtig saksbehandling, enten med midlertidig virkning eller med endelig virkning.

Det er opp til den enkelte medlemsstat hvilket av de to alternativene nevnt i første ledd den vil velge.

4. Medlemsstatene kan med henblikk på å fjerne ettervirkningene av villedende reklame som er krevd stanset ved endelig vedtak, gi domstolene eller forvaltningsmyndighetene myndighet til

- å kreve vedtaket offentliggjort, enten i sin helhet eller i utdrag og i en form som domstolen eller myndighetene finner passende,
- å kreve at det i tillegg offentliggjøres en beriktigelse.

5. Nr. 1-4 utelukker ikke at frivillig kontroll med reklame for legemidler kan utøves av selvregulerende organer, som også kan behandle klager, dersom det for slike organer er fastsatt en framgangsmåte utover rettergangene eller forvaltningssakene nevnt i nr. 1.

Artikkel 98

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal innenfor sin virksomhet opprette en vitenskapelig tjeneste som har til oppgave å informere om legemidlene som virksomheten markedsfører.

2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal

- sørge for at ett eksemplar av alt reklamemateriell fra foretaket sammen med en erklæring om mottakerne, distribusjonsmåten og datoen for første distribusjon stilles til rådighet for myndighetene eller organene som har til oppgave å føre tilsyn med reklame for legemidler, eller sendes til disse,
- sikre at foretakets reklame for legemidler oppfyller kravene i denne avdeling,
- kontrollere at legemiddelkonsulentene som er ansatt i foretaket har en egnet utdanning og oppfyller forpliktelsene som er pålagt dem i henhold til artikkel 93 nr. 2 og 3,
- gi myndighetene eller organene som har til oppgave å føre tilsyn med reklame for legemidler, opplysningene og bistanden de trenger for å utføre sine oppgaver,
- sikre at vedtak som gjøres av myndigheter eller organer som har til oppgave å føre tilsyn med reklame for legemidler, etterkommes umiddelbart og fullstendig.

Artikkel 99

Medlemsstatene skal treffe egnede tiltak for å sikre at bestemmelsene i denne avdeling gjennomføres, og skal

fastlegge særlig hvilke sanksjoner som skal iverksettes ved krenkelse av bestemmelsene som vedtas for gjennomføringen av denne avdeling.

Artikkel 100

Reklame for de homøopatiske legemidlene nevnt i artikkel 13 nr. 2 og artikkel 14 nr. 1 er underlagt bestemmelsene i denne avdeling, med unntak av artikkel 87 nr. 1.

Imidlertid kan bare opplysningene nevnt i artikkel 69 nr. 1 brukes i reklame for slike legemidler.

Videre kan den enkelte medlemsstat forby all reklame for de homøopatiske legemidlene nevnt i artikkel 13 nr. 2 og artikkel 14 nr. 1 på sitt territorium.

AVDELING IX

LEGEMIDDELOVERVÅKING

Artikkel 101

Medlemsstatene skal treffe alle egnede tiltak for å oppfordre leger og annet helsepersonell til å rapportere antatte bivirkninger til vedkommende myndigheter.

Medlemsstatene kan fastsette særlige krav til leger og annet helsepersonell om rapportering av antatte alvorlige eller uventede bivirkninger, særlig der slik rapportering er et av vilkårene for markedsføringstillatelsen.

Artikkel 102

For å sikre at det gjøres hensiktsmessige vedtak om legemidler som er godkjent i Fellesskapet, idet det tas hensyn til opplysninger om bivirkninger av legemidler under vanlige bruksvilkår, skal medlemsstatene opprette et system for legemiddelovervåking. Dette systemet skal brukes til å samle inn opplysninger som er nyttige i forbindelse med overvåking av legemidler, særlig med hensyn til bivirkninger hos mennesker, og til å gjennomføre vitenskapelige vurderinger av slike opplysninger.

Opplysningene skal sammenholdes med opplysninger om legemiddelforbruk.

I systemet skal det også tas hensyn til tilgjengelige opplysninger om feilbruk og misbruk av legemidler som kan ha betydning for av nytte-risikovurderingen av legemidlene.

Artikkel 103

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal på fast og kontinuerlig grunnlag ha til rådighet en person med egnede kvalifikasjoner som skal ha ansvar for legemiddelovervåkingen.

Den kvalifiserte personen skal ha ansvar for

- a) å opprette og forvalte et system som sikrer at opplysninger om alle antatte bivirkninger som rapporteres til bedriftens ansatte og legemiddelkonsulenter, samles inn og behandles slik at de er tilgjengelige på minst ett sted i Fellesskapet,
- b) å utarbeide rapportene nevnt i artikkel 104 for vedkommende myndigheter, i den form disse myndighetene bestemmer, i samsvar med veiledningen nevnt i artikkel 106 nr. 1,
- c) å sikre at enhver anmodning fra vedkommende myndigheter om ytterligere opplysninger som er nødvendige for nytte-risikovurderingen av et legemiddel, herunder opplysninger om omfanget av salg eller resepter for det berørte legemiddelet, besvares fullstendig og raskt,
- d) å framlegge for vedkommende myndigheter alle andre opplysninger av betydning for nytte-risikovurderingen av et legemiddel, herunder relevante opplysninger om sikkerhetsundersøkelser som er gjennomført etter at markedsføringstillatelse er gitt.

Artikkel 104

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal føre detaljerte fortegnelser over alle antatte bivirkninger som forekommer i Fellesskapet eller i en tredjestat.
2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal registrere og omgående rapportere alle antatte alvorlige bivirkninger som meddeles ham/henne av helsepersonell, til vedkommende myndighet i medlemsstaten der de uønskede virkningene oppstod, og senest innen 15 kalenderdager etter å ha mottatt opplysningene.
3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal registrere og omgående rapportere alle andre antatte alvorlige bivirkninger som oppfylder rapporteringsvilkårene i samsvar med veiledningen nevnt i artikkel 106 nr. 1, og som han/hun med rimelighet må antas å ha kjennskap til, til vedkommende myndighet i medlemsstaten på hvis territorium de uønskede virkningene forekom, og senest innen 15 kalenderdager etter å ha mottatt opplysningene.
4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal påse at alle antatte alvorlige og uventede bivirkninger som oppstår på en tredjestats territorium og som meddeles ham/henne av helsepersonell, i samsvar med veiledningen i artikkel 106 nr. 1 omgående rapporteres til Kontoret og vedkommende myndigheter i medlemsstatene der legemiddelet er godkjent, og senest innen 15 kalenderdager etter å ha mottatt opplysningene.
5. I forbindelse med legemidler som omfattes av virkeområdet til direktiv 87/22/EØF, eller som har vært omfattet av framgangsmåtene for gjensidig godkjenning i henhold til

artikkel 17 og 18 i dette direktiv eller artikkel 28 nr. 4 i dette direktiv, eller som har vært behandlet etter framgangsmåtene fastsatt i artikkel 32, 33 og 34 i dette direktiv, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen dessuten sørge for at alle antatte alvorlige bivirkninger som oppstår i Fellesskapet, rapporteres i en form og etter en tidsplan som avtales med den rapporterende medlemsstat, eller med en vedkommende myndighet som opptrer som rapporterende medlemsstat, på en slik måte at opplysningene blir tilgjengelige for den rapporterende medlemsstat.

6. Med mindre andre krav er blitt fastsatt som vilkår for utstedelse av markedsføringstillatelse, eller senere som angitt i veiledningen nevnt i artikkel 106 nr. 1, skal fortegnelser over alle bivirkninger framlegges for vedkommende myndigheter i form av en periodisk, oppdatert sikkerhetsrapport, enten umiddelbart på anmodning eller med jevne mellomrom etter følgende tidsplan: hver sjettede måned i de to første årene etter at tillatelsen er gitt, hvert år de to neste årene, og ved første gangs fornyelse. Deretter skal de periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapportene framlegges hvert femte år, sammen med søknaden om fornyelse av tillatelsen. De periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapportene skal omfatte en vitenskapelig nytte-risikovurdering av legemiddelet.

7. Når en markedsføringstillatelse er gitt, kan innehaveren av markedsføringstillatelsen søke om endring av tidsplanen nevnt i denne artikkel i samsvar med framgangsmåten fastsatt i kommisjonsforordning (EF) nr. 541/95⁽¹⁾.

Artikkel 105

1. Kontoret skal, i samarbeid med medlemsstatene og Kommisjonen, opprette et datanettverk for å lette utvekslingen av opplysninger om legemiddelovervåking som angår legemidler som markedsføres i Fellesskapet, slik at alle vedkommende myndigheter kan få tilgang til opplysningene samtidig.
2. Ved hjelp av nettverket nevnt i nr. 1 skal medlemsstatene sørge for at rapporter om antatte alvorlige bivirkninger på deres territorium, omgående gjøres tilgjengelige for kontoret og de andre medlemsstatene, og senest innen 15 kalenderdager etter at opplysningene er gitt.
3. Medlemsstatene skal sørge for at rapporter om antatte alvorlige bivirkninger som har funnet sted på deres territorium, omgående gjøres tilgjengelige for innehaveren av markedsføringstillatelsen, og senest innen 15 kalenderdager etter at opplysningene er gitt.

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

Artikkel 106

1. For å lette utvekslingen av opplysninger om legemiddelovervåking i Fellesskapet skal Kommisjonen i samråd med Kontoret, medlemsstatene og andre berørte parter utarbeide en veiledning for innhenting, kontroll og utforming av bivirkningsrapporter, herunder for de tekniske kravene når det gjelder den elektroniske utvekslingen av opplysninger om legemiddelovervåking i samsvar med internasjonalt omforente formater, og offentliggjøre en henvisning til en internasjonalt omforent medisinsk terminologi.

Denne veiledningen skal offentliggjøres i bind 9 av *Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap* og ta hensyn til internasjonalt harmoniseringsarbeid på området legemiddelovervåking.

2. Ved tolkningen av definisjonene i artikkel 1 nr. 11-16 og prinsippene i denne avdeling skal innehaveren av markedsføringstillatelsen og vedkommende myndigheter forholde seg til veiledningen nevnt i nr. 1.

Artikkel 107

1. Dersom en medlemsstat på grunnlag av en vurdering av data fra legemiddelovervåking anser at en markedsføringstillatelse bør oppheves midlertidig, tilbakekalles eller endres i samsvar med veiledningen nevnt i artikkel 106 nr. 1, skal den umiddelbart underrette Kontoret, de øvrige medlemsstatene og innehaveren av markedsføringstillatelsen om dette.

2. I hastesaker kan den berørte medlemsstat midlertidig oppheve markedsføringstillatelsen for et legemiddel, forutsatt at kontoret, Kommisjonen og de andre medlemsstatene underrettes senest neste virkedag.

Artikkel 108

Alle endringer som måtte være nødvendige for å ajourføre bestemmelsene i artikkel 101-107 for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling, skal vedtas i samsvar med framgangsmåten nevnt i artikkel 121 nr. 2.

AVDELING X

**SÆRLIGE BESTEMMELSER OM LEGEMIDLER
FRAMSTILT AV BLOD ELLER PLASMA FRA
MENNESKER***Artikkel 109*

1. Når det gjelder bruk av blod eller plasma fra mennesker som utgangsmateriale ved framstilling av legemidler, skal medlemsstatene treffe nødvendige tiltak for å forebygge overføring av infeksjonssykdommer. I den grad dette omfattes

av endringene nevnt i artikkel 121 nr. 1 og anvendelsen av monografiene i Den europeiske farmakopé om blod og plasma, skal disse tiltakene omfatte tiltakene som er anbefalt av Europarådet og Verdens helseorganisasjon, særlig når det gjelder valg og prøving av blod- og plasmagivere.

2. Medlemsstatene skal treffe de nødvendige tiltak for å sikre at blod- og plasmagiverne og sentrene for innsamling av blod og plasma fra mennesker alltid kan identifiseres entydig.

3. Alle sikkerhetsgarantier nevnt i nr. 1 og 2 skal også gis av importører av blod eller plasma fra mennesker fra tredjestater.

Artikkel 110

Medlemsstatene skal treffe de nødvendige tiltak for å fremme selvforsyning av blod og plasma fra mennesker i Fellesskapet. For dette formål skal de stimulere til frivillig, ubetalt blod- og plasmagivning og treffe de nødvendige tiltak for å fremme produksjon og bruk av produkter som er framstilt av blod og plasma fra frivillige, ubetalte givere. De skal underrette Kommisjonen om slike tiltak.

AVDELING XI

TILSYN OG SANKSJONER*Artikkel 111*

1. Vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat skal ved gjentatte inspeksjoner sikre at lovens krav til legemidler oppfylles.

Slike inspeksjoner skal utføres av representanter for vedkommende myndighet, som skal ha fullmakt til

a) å inspisere produksjons- og handelsvirksomheter samt de laboratorier som innehaveren av framstillingstillatelsen har gitt i oppdrag å utføre kontrollene i henhold til artikkel 20,

b) å ta prøver,

c) å gjøre seg kjent med alle dokumenter som gjelder inspeksjonens gjenstand, med forbehold for bestemmelser som gjaldt i medlemsstatene per 21. mai 1975 og som begrenser denne fullmakten med hensyn til beskrivelsen av framstillingsmetoden.

2. Medlemsstatene skal treffe alle egnede tiltak for å sikre at framstillingsprosessene som brukes i framstillingen av immunologiske produkter, er forsvarlig validert og gir ensartede produksjonspartier.

3. Etter hver inspeksjon som nevnt i nr. 1 skal representantene for vedkommende myndighet avgi rapport om

produsenten overholder prinsippene og veiledningen for god framstillingspraksis omhandlet i artikkel 47. Produsenten som blir inspisert, skal underrettes om innholdet i slike rapporter.

Artikkel 112

Medlemsstatene skal treffe alle egnede tiltak for å sikre at innehaveren av markedsføringstillatelsen for et legemiddel og om nødvendig innehaveren av framstillingstillatelsen godtgjør at det er foretatt kontroll av legemiddelet og/eller bestanddelene og på mellomproduktene under framstillingen, i samsvar med metodene fastsatt i artikkel 8 nr. 3 bokstav h).

Artikkel 113

For gjennomføringen av artikkel 112 kan medlemsstatene kreve at produsenter av immunologiske produkter framlegger for vedkommende myndighet kopier av alle kontrollrapporter som er undertegnet av den kvalifiserte personen i samsvar med artikkel 51.

Artikkel 114

1. Der den anser det som nødvendig av hensyn til folkehelsen, kan en medlemsstat kreve at innehavere av markedsføringstillatelse for

- levende vaksiner,
- immunologiske legemidler som brukes i førstegangsimmunisering av spedbarn eller andre risikogrupper,
- immunologiske legemidler som brukes i offentlige immuniseringsprogrammer,
- nye immunologiske legemidler eller immunologiske legemidler som er framstilt ved hjelp av ny eller endret teknologi, eller som er nye for en bestemt produsent, i en overgangsperiode som vanligvis er angitt i markedsførings tillatelsen,

før markedsføring skal framlegge prøver av hvert parti av bulkvaren og/eller legemiddelet for undersøkelse ved et statlig laboratorium eller et laboratorium som er utpekt for dette formål, med mindre, for partier som er produsert i en annen medlemsstat, vedkommende myndighet i denne medlemsstat tidligere har undersøkt det aktuelle partiet og erklært at det er i samsvar med de godkjente spesifikasjonene. Medlemsstatene skal sikre at alle slike undersøkelser fullføres innen 60 dager fra prøvene mottas.

2. Der det er i folkehelsens interesse og medlemsstatens lovgivning gir adgang til det, kan vedkommende myndigheter kreve at innehaveren av markedsføringstillatelsen for legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker før markedsføringen framlegger prøver av hvert parti av bulkvaren

og/eller legemiddelet for prøving ved et statlig laboratorium eller et laboratorium som er utpekt for dette formål, med mindre vedkommende myndigheter i en annen medlemsstat tidligere har undersøkt det aktuelle partiet og erklært at det er i samsvar med de godkjente spesifikasjonene. Medlemsstatene skal sikre at alle slike undersøkelser fullføres innen 60 dager fra prøvene mottas.

Artikkel 115

Medlemsstatene skal treffe alle egnede tiltak for å sikre at framstillings- og renseprosessene som brukes ved framstilling av legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker, er forsvarlig validert, gir ensartethet mellom produksjonspartiene og, så langt den teknologiske utvikling tillater, sikrer at det ikke forekommer noen spesifikk virusforurensning. For dette formål skal produsentene underrette vedkommende myndigheter om metoden som brukes til å redusere eller eliminere sykdomsframkallende virus som kan overføres med legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker. Vedkommende myndighet kan framlegge prøver av bulkvaren og/eller legemiddelet for prøving ved et statlig laboratorium eller et laboratorium som er utpekt for dette formål, enten under behandlingen av søknaden i henhold til artikkel 19, eller etter at markedsføringstillatelse er gitt.

Artikkel 116

Vedkommende myndigheter i medlemsstatene skal midlertidig oppheve eller tilbakekalle markedsføringstillatelsen for et legemiddel dersom legemiddelet viser seg å være skadelig ved normal bruk, eller dersom terapeutisk virkning mangler, eller dersom den kvalitative og kvantitative sammensetningen ikke er som oppgitt. Den terapeutiske virkningen mangler når det fastslås at det ikke kan oppnås terapeutiske resultater med legemiddelet.

Markedsføringstillatelsen skal også midlertidig oppheves eller tilbakekalles dersom opplysningene som er vedlagt søknaden som fastsatt i artikkel 8, artikkel 10 nr. 1 og artikkel 11, er uriktige eller ikke er endret i samsvar med artikkel 23, eller dersom kontrollene nevnt i artikkel 112 ikke er utført.

Artikkel 117

1. Uten hensyn til tiltakene fastsatt i artikkel 116 skal medlemsstatene treffe alle egnede tiltak for å sikre at utlevering av legemiddelet forbyes og legemiddelet trekkes tilbake fra markedet dersom

- a) legemiddelet viser seg å være skadelig under normale bruksvilkår, eller
- b) legemiddelet er uten terapeutisk virkning, eller
- c) legemiddelet ikke har den angitte kvalitative og kvantitative sammensetningen, eller

d) kontrollen av legemiddelet og/eller av bestanddelene og mellomproduktene ikke har funnet sted, eller en annen forpliktelse i forbindelse med utstedelse av framstillingstillatelsen ikke er oppfylt.

2. Vedkommende myndighet kan begrense forbudet mot utlevering av produktet eller tilbaketrekkingen fra markedet til de omtvistede partiene.

Artikkel 118

1. Vedkommende myndighet skal midlertidig oppheve eller tilbakekalle markedsføringstillatelsen for en kategori av preparater eller for samtlige preparater i tilfeller der et av kravene fastsatt i artikkel 41 ikke lenger er oppfylt.

2. I tillegg til tiltakene nevnt i artikkel 117 kan vedkommende myndighet midlertidig stanse framstilling av legemidler eller import av legemidler fra tredjestater, eller midlertidig oppheve eller tilbakekalle framstillingstillatelsen for en kategori av preparater eller samtlige preparater dersom kravene i artikkel 42, 46, 51 og 112 ikke er oppfylt.

Artikkel 119

Bestemmelsene i denne avdeling får anvendelse på homøopatiske legemidler med forbehold for bestemmelsene i artikkel 14 nr. 3.

AVDELING XII

DEN FASTE KOMITÉ

Artikkel 120

Alle endringer som er nødvendige for å tilpasse vedlegg I til den vitenskapelige og tekniske utvikling, skal vedtas etter framgangsmåten nevnt i artikkel 121 nr. 2.

Artikkel 121

1. Kommisjonen skal bistås av en fast komité for legemidler for mennesker for tilpasning til den tekniske utvikling av direktivene om fjerning av tekniske handelshindringer i legemiddelsektoren, heretter kalt «den faste komiteen».

2. Når det vises til dette nummer, får artikkel 5 og 7 i beslutning 1999/468/EF anvendelse, samtidig som det tas hensyn til beslutningens artikkel 8.

Tidsrommet nevnt i artikkel 5 nr. 6 i beslutning 1999/468/EF settes til tre måneder.

3. Den faste komité fastsetter sin forretningsorden.

AVDELING XIII

ALMINNELIGE BESTEMMELSER

Artikkel 122

Medlemsstatene skal treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at berørte vedkommende myndigheter utveksler opplysninger som er relevante når det gjelder å sikre at vilkårene for framstillingstillatelse eller markedsføringstillatelse overholdes.

På grunnlagt anmodning skal medlemsstatene umiddelbart oversende rapportene nevnt i artikkel 111 nr. 3 til vedkommende myndigheter i en annen medlemsstat. Dersom medlemsstaten som mottar rapportene, etter å vurdert disse finner at de ikke kan godta konklusjonene som er trukket av vedkommende myndigheter i den medlemsstaten der rapporten er utarbeidet, skal den underrette de berørte vedkommende myndigheter om grunnen til dette, og kan anmode om ytterligere opplysninger. De berørte medlemsstater skal bestrebe seg på å komme fram til enighet. Ved alvorlig meningsforskjell skal Kommisjonen om nødvendig underrettes av en av de berørte medlemsstatene.

Artikkel 123

1. Hver medlemsstat skal treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at vedtak om å gi, nekte eller tilbakekalle markedsføringstillatelser, om annullering av et vedtak om å nekte eller tilbakekalle markedsføringstillatelse, om utleveringsforbud og tilbaketrekking fra markedet samt begrunnelsene for dette umiddelbart meddeles kontoret.

2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal være forpliktet til umiddelbart å underrette de berørte medlemsstater om ethvert tiltak han/hun har truffet for å innstille markedsføringen av et legemiddel eller for å trekke et legemiddel tilbake fra markedet, samt om begrunnelsen for å gjøre dette dersom tiltakene angår legemiddelets virkning eller vern av folkehelsen. Medlemsstatene skal sørge for at disse opplysningene meddeles Kontoret.

3. Medlemsstatene skal påse at relevante opplysninger om tiltak som er truffet i henhold til nr. 1 og 2, og som kan påvirke vernet av folkehelsen i tredjestater, umiddelbart meddeles Verdens helseorganisasjon, med kopi til Kontoret.

4. Kommisjonen skal hvert år offentliggjøre en liste over legemidler som er forbudt i Fellesskapet.

Artikkel 124

Medlemsstatene skal utveksle alle opplysninger som er nødvendige for å sikre kvaliteten og sikkerheten til homøopatiske legemidler som framstilles og markedsføres i Fellesskapet, særlig opplysningene nevnt i artikkel 122 og 123.

Artikkel 125

Ethvert vedtak omhandlet i dette direktiv som gjøres av vedkommende myndighet i en medlemsstat, skal begrunnes utførlig.

Den berørte part skal underrettes om slike vedtak, samt om den klageadgangen som foreligger i henhold til gjeldende lovgivning, og om de frister som gjelder ved slik klage.

Hver medlemsstat skal offentliggjøre markedsføringstillatelse r samt vedtak om tilbakekalling av markedsføringstillatelse r i sitt offisielle lysningsblad.

Artikkel 126

Markedsføringstillatelse kan bare nektes, midlertidig oppheves eller tilbakekalles av de grunner som er nevnt i dette direktiv.

Vedtak om midlertidig stans i framstilling av legemidler eller import av legemidler fra tredjestater, om forbud mot utlevering av et legemiddel eller om tilbaketrekking av et legemiddel fra markedet, kan gjøres bare av de grunner som er angitt i artikkel 117 og 118.

Artikkel 127

1. På anmodning fra en produsent eller fra en eksportør eller fra myndighetene i en importerende tredjestat skal medlemsstatene attestere at en produsent av legemidler har framstillingstillatelse. Ved utstedelse av slike attester skal medlemsstatene oppfylle følgende vilkår:

a) De skal ta hensyn til gjeldende administrative bestemmelser i Verdens helseorganisasjon.

b) For legemidler som er beregnet på eksport og som allerede er tillatt på deres territorium, skal de framlegge en oversikt over preparatets egenskaper som er godkjent i samsvar med artikkel 21.

2. Dersom produsenten ikke har markedsføringstillatelse, skal han/hun framlegge for de myndighetene som skal utstede attesten nevnt i nr. 1, en erklæring om hvorfor slik tillatelse ikke foreligger.

AVDELING XIV

SLUTTBESTEMMELSER

Artikkel 128

Direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF, 75/319/EØF, 89/342/EØF, 89/343/EØF, 89/381/EØF, 92/25/EØF, 92/26/EØF, 92/27/EØF, 92/28/EØF og 92/73/EØF, som endret ved direktivene nevnt i vedlegg II del A, oppheves, uten at medlemsstatenes forpliktelser med hensyn til gjennomføringsfristene som er oppført i vedlegg II del B, berøres av dette.

Henvisninger til de opphevede direktiver skal gjelde som henvisninger til dette direktiv og skal leses i henhold til sammenligningstabellen i vedlegg III.

Artikkel 129

Dette direktiv trer i kraft den 20. dag etter at det er kunngjort i *De Europeiske Fellesskaps Tidende*.

Artikkel 130

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 6. november 2001.

For Europaparlamentet

N. FONTAINE

President

For Rådet

D. REYNDERS

Formann

VEDLEGG I

**STANDARDER OG PROTOKOLLER FOR ANALYTISK, TOKSIKOLOGISK-FARMAKOLOGISK OG
KLINISK PRØVING AV LEGEMIDLER**

INNLEDNING

Opplysningene og dokumentasjonen som skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse i henhold til artikkel 8 og artikkel 10 nr. 1, skal gis i fire deler i samsvar med bestemmelsene i dette vedlegg og idet det tas hensyn til veiledningen som Kommisjonen har offentliggjort i *Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap*, bind 2: *veiledning for søkere av markedsføringstillatelse for legemidler for mennesker i Det europeiske fellesskaps medlemsstater*.

Ved innsamling av dokumentasjon til søknad om markedsføringstillatelse skal søkeren følge Fellesskapets retningslinjer for legemidlers kvalitet, sikkerhet og virkning som Kommisjonen har offentliggjort i *Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap*, bind 3 og tilleggene: *retningslinjer for humanmedisinske legemidlers kvalitet, sikkerhet og virkning*.

Alle opplysninger av betydning for vurderingen av det aktuelle legemiddelet skal gis i søknaden, enten opplysningene er gunstige eller ugunstige for legemiddelet. Særlig skal alle relevante opplysninger om ufullstendige eller avbrutte toksikologisk-farmakologiske eller kliniske prøvinger eller forsøk med legemiddelet gis. For å kunne føre fortsatt kontroll med nytte-risikovurderingen etter at markedsføringstillatelsen er gitt, skal alle endringer av data i dokumentasjonen, alle nye opplysninger som ikke er gitt i den opprinnelige søknaden, og alle overvåkingsrapporter for legemiddelet framlegges for vedkommende myndigheter.

De generelle avsnittene i dette vedlegg inneholder bestemmelser om alle kategorier av legemidler. I tillegg finnes det avsnitt med ytterligere særbestemmelser om radioaktive legemidler og biologiske legemidler, som immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker. Disse ytterligere særbestemmelsene om biologiske legemidler gjelder også for legemidler framstilt ved de metodene som er nevnt i del A og i første ledd i del B i vedlegget til forordning (EØF) nr. 2309/93.

Medlemsstatene skal også sikre at alle dyreforsøk utføres i samsvar med rådsdirektiv nr. 86/609/EØF av 24. november 1986 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om vern av forsøksdyr og dyr til andre vitenskapelige formål⁽¹⁾.

FØRSTE DEL

SAMMENDRAG AV DOKUMENTASJONEN**A. Administrative data**

Legemiddelet som søknaden gjelder, skal identifiseres ved navn og navn på virksomt stoff / virksomme stoffer samt legemiddelform, tilførselsmåte, legemiddelets styrke og endelig presentasjon, herunder emballasje.

Søkerens navn og adresse skal oppgis, sammen med navn og adresse på produsent(e) og stedene som har medvirket på de ulike produksjonsleddene (herunder produsenten av det ferdige preparatet og produsent(e) av det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene samt navn og adresse på eventuell importør.

Søkeren skal oppgi hvor mange bind med dokumentasjon som framlegges til støtte for søknaden, og oppgi hvilke prøver som eventuelt vedlegges.

I tillegg til administrative data skal det vedlegges kopier av framstillingstillatelsen som definert i artikkel 40 og en liste over stater der tillatelse er gitt, kopier av alle oversikter over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 11 som godkjent av medlemsstatene og en liste over stater der søknad er inngitt.

B. Oversikt over preparatets egenskaper

Søkeren skal framlegge en oversikt over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 11.

⁽¹⁾ EFT L 358 av 18.12.1986, s. 1.

I tillegg skal søkeren framlegge prøver eller modeller av emballasjen, etikettene og pakningsvedleggene for det aktuelle legemiddelet.

C. Ekspertrapporter

I samsvar med artikkel 12 nr. 2 skal det framlegges ekspertrapporter om den kjemiske, farmasøytiske og biologiske dokumentasjonen, den toksikologisk-farmakologiske dokumentasjonen og den kliniske dokumentasjonen.

Ekspertrapporten skal bestå av en kritisk vurdering av legemiddelets kvalitet og forsøkene som er utført på dyr og mennesker, og skal inneholde alle data som er av betydning for vurderingen. Den skal utformes på en slik måte at leseren får en klar forståelse av legemiddelets egenskaper og kvalitet, foreslåtte spesifikasjoner og kontrollmetoder, sikkerhet, virkning, fordeler og ulemper.

Alle vesentlige opplysninger skal sammenfattes i et tillegg til ekspertrapporten, om mulig i tabellform eller grafisk form. Ekspertrapporten og sammenfatningen skal inneholde nøyaktige krysshensvisninger til opplysningene i hoveddokumentasjonen.

Hver ekspertrapport skal utarbeides av en person med egnede kvalifikasjoner og erfaring. Den sakkyndige skal undertegne og datere rapporten, som skal vedlegges en kort beskrivelse av den sakkyndiges kvalifikasjoner, utdanning og yrkeserfaring. Den sakkyndiges yrkesmessige forhold til søkeren skal oppgis.

ANNEN DEL

KJEMISK, FARMASØYTISK OG BIOLOGISK PRØVING AV LEGEMIDLER

Alle prøvingsmetoder skal svare til vitenskapens utviklingstrinn på det aktuelle tidspunkt og skal være validerte metoder. Resultatene av valideringsundersøkelsene skal framlegges.

Alle prøvingsmetoder skal beskrives så detaljert at de kan gjentas ved kontrollprøvinger som utføres etter anmodning fra vedkommende myndighet. Spesialutstyr og -apparater som måtte bli benyttet, skal beskrives i tilstrekkelig detalj, og beskrivelsen eventuelt være vedlagt et diagram. Formlene for laboratoriereagensene skal om nødvendig suppleres med framstillingsmåten. For prøvingsmetoder som er omtalt i Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelsen erstattes av en detaljert henvisning til den aktuelle farmakopeen.

A. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning av bestanddelene

Opplysningene og dokumentasjonen som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav c) skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal gis i samsvar med følgende krav.

1. Kvalitativ sammensetning

1.1 Med «kvalitativ sammensetning» av alle legemiddelets bestanddeler menes betegnelsen for eller beskrivelsen av:

- det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene
- hjelpestoffenes bestanddel/bestanddel, uansett art og anvendt mengde, herunder fargestoffer, konserveringsmidler, tilsetningsstoffer, stabilisatorer, fortykningsmidler, emulgatorer, smakskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.
- stoffene som inngår i legemidlenes overtrekk og som er ment å skulle tilføres oralt eller på annen måte, som kapsler, gelatinkapsler, rektalkapsler osv.

Disse opplysningene skal suppleres med alle relevante opplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt opplysninger om innretninger som legemiddelet brukes eller tilføres med, og som leveres sammen med legemiddelet.

1.2 I forbindelse med et sett til et radioaktivt legemiddel som skal merkes radioaktivt etter leveranse fra produsenten, anses det virksomme stoffet for å være den delen av sammensetningen som er beregnet på å bære eller binde radionuklidene. Nærmere opplysninger om radionuklidens kilde skal angis. Dessuten skal alle bestanddeler som er nødvendige for den radioaktive merkingen angis.

I en generator betraktes både mor- og datterradionuklidene som virksomme stoffer.

2. Med «alminnelig anvendt betegnelse» i beskrivelsen av legemidlenes bestanddeler menes, med forbehold for anvendelsen av de øvrige bestemmelsene i artikkel 8 nr. 3 bokstav c):
 - for stoffer som er oppført i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats nasjonale farmakopé, hovedbetegnelsen som er brukt i den aktuelle monografien, med henvisning til den aktuelle farmakopé,
 - for øvrige stoffer, det internasjonale fellesnavnet som anbefales av Verdens helseorganisasjon, samt eventuelt et annet fellesnavn eller, i mangel av dette, den nøyaktige vitenskapelige betegnelsen. Stoffer som ikke har et internasjonalt fellesnavn eller en nøyaktig vitenskapelig betegnelse, skal betegnes ved opplysning om opprinnelse og framstillingsmåte, eventuelt supplert med andre relevante opplysninger,
 - for fargestoffer, angivelse av E-nummeret de er tildelt i rådsdirektiv 78/25/EØF av 12. desember 1977 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om fargestoffer som kan tilsettes legemidler⁽¹⁾.

3. *Kvantitativ sammensetning*

- 3.1. For den kvantitative sammensetningen av alle virksomme stoffer i legemidler er det nødvendig, avhengig av legemiddelformen, for hvert virksomt stoff å angi masse eller antall enheter for biologisk aktivitet, enten per doseringsenhet eller per målenhet for masse eller volum.

Enheter for biologisk aktivitet skal brukes for stoffer som ikke kan defineres kjemisk. Dersom Verdens helseorganisasjon har fastsatt en internasjonal enhet for biologisk aktivitet, skal denne brukes. Dersom det ikke er fastsatt noen internasjonal enhet, skal enhetene for biologisk aktivitet uttrykkes på en slik måte at det gis entydige opplysninger om stoffenes virkning.

Når det er mulig, skal biologisk aktivitet per masseenhet angis.

Disse opplysningene skal suppleres med følgende:

- for injeksjonspreparater, opplysninger om masse eller enheter for biologisk aktivitet av hvert virksomt stoff per enhetsbeholder, idet det tas hensyn til nyttbar mengde, eventuelt etter rekonstituering,
 - for legemidler som skal tilføres dråpevis, opplysninger om masse eller enheter for biologisk aktivitet av hvert virksomt stoff i det antall dråper som svarer til 1 ml eller 1 g av preparatet,
 - for siruper, emulsjoner, granulater og andre legemiddelformer som skal tilføres i tilmålt mengde, opplysninger om masse eller enheter for biologisk aktivitet av hvert virksomt stoff per tilmålt mengde.
- 3.2. Virksomme stoffer i form av forbindelser eller derivater skal betegnes kvantitativt ved sin samlede masse, og, dersom det er nødvendig eller har betydning, ved massen av den aktive delen eller de aktive delene av molekylet.
 - 3.3. For legemidler som inneholder et virksomt stoff som det søkes om markedsføringstillatelse for i en av Fellesskapets medlemsstater for første gang, skal den kvantitative sammensetningen av et virksomt stoff som er et salt eller hydrat, systematisk uttrykkes i masse av den aktive delen eller de aktive delene av molekylet. For alle legemidler som senere godkjennes i medlemsstatene, skal den kvantitative sammensetningen uttrykkes på samme måte for det samme virksomme stoffet.
 - 3.4. For allergenpreparater skal den kvantitative sammensetningen angis i enheter for biologisk aktivitet, unntatt for veldefinerte allergenpreparater, hvor konsentrasjonen kan uttrykkes i masse/volumenhet.
 - 3.5. Kravet om å angi innholdet av virksomme stoffer i masse av aktive deler av molekylet som i nr. 3.3, gjelder ikke alltid for radioaktive legemidler. For radionuklider skal radioaktiviteten angis i becquerel på en gitt dato og, om nødvendig, på et gitt tidspunkt med henvisning til tidssone. Strålingstypen skal angis.

4. *Farmasøytisk utviklingsarbeid*

- 4.1. Valget av sammensetning, bestanddeler og beholder samt hjelpestoffenes tiltenkte funksjon i det ferdige preparatet skal forklares. Dette skal dessuten dokumenteres med vitenskapelige data om det farmasøytiske utviklingsarbeidet. Overdosering ved framstilling skal angis og begrunnes.

⁽¹⁾ EFT L 11 av 14.1.1978, s. 18. Direktivet sist endret ved tiltredelsesakten av 1985.

- 4.2. For radioaktive legemidler skal det også gis opplysninger om kjemisk/radiokjemisk renhet og forholdet mellom denne og biodistribusjonen.

B. Beskrivelse av framstillingsmåten

1. Den beskrivelsen av framstillingsmåte som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav d) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal være avfattet slik at den gir en tilfredsstillende oversikt over hva slags prosesser som er anvendt.

Den skal minst omfatte:

- omtale av de ulike produksjonsleddene som gjør det mulig å vurdere om prosessene som er benyttet i framstillingen av legemiddelformen, kan ha ført til uønskede endringer i bestanddelene,
 - ved kontinuerlig framstilling, fullstendige opplysninger om forholdsreglene som er truffet for å sikre et ensartet ferdig preparat,
 - den faktiske framstillingsformelen med kvantitativ sammensetning av alle stoffene som er brukt; mengden av hjelpestoffer kan i den grad legemiddelformen gjør det nødvendig, angis tilnærmedesvis; stoffer som eventuelt forsvinner i framstillingsprosessen, skal også oppgis, og eventuell overdosering skal angis og begrunnes,
 - opplysninger om produksjonsleddene hvor det tas prøver med henblikk på kontrollprøving under produksjonen, når andre opplysninger i dokumentasjonen for søknaden viser at slike prøvinger er nødvendige for kvalitetskontroll av det ferdige preparatet,
 - angivelse av undersøkelsene som ligger til grunn for validering av framstillingsprosessen, når det dreier seg om en lite brukt framstillingsmåte, eller når den er av avgjørende betydning for preparatet,
 - for sterile legemidler, detaljerte opplysninger om steriliseringsprosesser og/eller aseptiske framgangsmåter som er benyttet.
2. For sett til radioaktive legemidler skal beskrivelsen av framstillingsmåten også omfatte opplysninger om produksjonen av settet og opplysninger om anbefalt endelig behandling for å framstille det radioaktive legemiddelet.

For radionuklider skal det gjøres rede for de aktuelle kjernereaksjonene.

C. Kontroll av utgangsmaterialer

1. I dette avsnitt menes med «utgangsmaterialer» alle legemiddelets og eventuelt beholderens bestanddeler, som angitt i avsnitt A nr. 1 ovenfor.

Dersom det dreier seg om:

- et virksomt stoff som ikke er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, eller
- et virksomt stoff som er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, og som er framstilt etter en metode som kan etterlate urenheter som ikke er nevnt i monografien i vedkommende farmakopé, og der monografien er uegnet for en tilstrekkelig kvalitetskontroll,

og stoffet er framstilt av en annen person enn søkeren, kan søkeren treffe de nødvendige tiltak for at produsenten av det virksomme stoffet sender en detaljert beskrivelse av framstillingsmåten, kvalitetskontrollen under produksjonen og prosessvalideringen direkte til vedkommende myndigheter. I så fall skal produsenten gi søkeren alle opplysninger som er nødvendige for at søkeren skal kunne ta ansvar for legemiddelet. Produsenten skal gi søkeren skriftlig bekreftelse på at han/hun vil sørge for ensartethet mellom produksjonspartiene, og at han/hun ikke vil endre framstillingsprosessen eller spesifikasjonene uten å underrette søkeren om dette. Dokumentasjon og opplysninger til støtte for søknad om slik endring skal sendes vedkommende myndigheter.

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav h) og i) og artikkel 10 nr. 1 skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal omfatte resultatene av prøvingene, herunder partianalyser særlig av virksomme stoffer, i forbindelse med kvalitetskontrollen av samtlige bestanddeler. Opplysningene og dokumentasjonen skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser:

- 1.1. Utgangsmaterialer som er oppført i farmakopeer

Monografiene i Den europeiske farmakopé får anvendelse på alle stoffer som er oppført der.

For øvrige stoffers vedkommende kan den enkelte medlemsstat kreve at dens nasjonale farmakopé skal legges til grunn for preparater som produseres på dens territorium.

For anvendelse av artikkel 8 nr. 3 bokstav h) er det tilstrekkelig at bestanddelene samsvarer med bestemmelsene i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I så fall kan beskrivelsen av analysemetodene erstattes med en utførlig henvisning til den aktuelle farmakopeen.

Når et utgangsmateriale oppført i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé er framstilt ved en metode som kan etterlate urenheter som ikke er nevnt i monografien i vedkommende farmakopé, skal det gjøres oppmerksom på disse urenheterne med angivelse av toleransegrenser, og det skal foreslås en egnet prøvingsmetode.

Fargestoffer skal under alle omstendigheter oppfylle kravene i direktiv 78/25/EØF.

De rutinemessige prøvingene som foretas av hvert parti med utgangsmaterialer, skal være som oppgitt i søknaden om markedsføringstillatelse. Dersom det brukes andre prøvinger enn dem som er nevnt i farmakopeen, må det godtgjøres at utgangsmaterialene oppfyller kvalitetskravene i farmakopeen.

Dersom en spesifisering i en monografi i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats nasjonale farmakopé ikke er tilstrekkelig til å garantere stoffets kvalitet, kan vedkommende myndigheter kreve at innehaveren av markedsføringstillatelsen gir mer formålstjenlige spesifiseringer.

Vedkommende myndigheter skal underrette myndighetene som er ansvarlige for den aktuelle farmakopeen. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi myndighetene som er ansvarlige for vedkommende farmakopé, opplysninger om den angivelige mangelen og tilleggsspesifiseringene som er anvendt.

Dersom et utgangsmateriale er beskrevet verken i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan samsvar med monografien i en tredjestats farmakopé godtas; i slike tilfeller skal søkeren framlegge en kopi av monografien, om nødvendig sammen med en validering av prøvingsmetodene i monografien og eventuelt en oversettelse av denne.

1.2. Utgangsmaterialer som ikke er oppført i noen farmakopé

Bestanddel som ikke er oppført i noen farmakopé, skal beskrives i en monografi under følgende avsnitt:

- a) stoffnavn i henhold til kravene i avsnitt A nr. 2 skal suppleres med synonyme handelsnavn eller vitenskapelige betegnelser,
- b) definisjonen av stoffet i en form som tilsvarer den som brukes i Den europeiske farmakopé, skal følges av nødvendig dokumentasjon, særlig om molekylstrukturen dersom det er aktuelt, og en egnet beskrivelse av syntesemetoden. For stoffer som kan defineres bare ved sin framstillingsmåte, må beskrivelsen være tilstrekkelig utførlig beskrevet til å karakterisere et stoff med konstant sammensetning og virkning,
- c) identifikasjonsmetoder kan beskrives i form av fullstendige teknikker som brukes ved framstillingen av stoffet, og prøvingene som skal foretas regelmessig,
- d) renhetsprøvinger skal beskrives i forhold til samtlige urenheter som kan forventes, og særlig i forhold til urenheter som kan ha en skadelig virkning og om nødvendig til urenheter som, dersom det tas hensyn til stoffkombinasjonen søknaden gjelder, kan ha en uønsket virkning på legemiddelets holdbarhet, eller som kan forandre analyseresultatene,
- e) for sammensatte preparater av vegetabilsk, animalsk eller human opprinnelse må det skilles mellom tilfeller der flere farmakologiske virkninger nødvendiggjør en kjemisk, fysisk eller biologisk kontroll med de viktigste bestanddelene, og tilfeller der preparatene inneholder én eller flere grupper av virksomme stoffer som virker på omtrent samme måte, og en allmenn metode for kvantitativ bestemmelse kan tillates,
- f) når det brukes materialer fra mennesker eller dyr, skal det beskrives hvilke forholdsregler som skal treffes for å hindre tilstedeværelse av potensielt sykdomsframkallende stoffer,
- g) for radionuklider skal radionuklidens art samt isotopens identitet, sannsynlige urenheter, bærer, bruk og spesifikk aktivitet angis,
- h) eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring av utgangsmaterialene, og om nødvendig lengste oppbevaringstid før ny prøving, skal angis.

1.3. Fysikalsk-kjemiske egenskaper som kan påvirke biotilgjengeligheten

Følgende opplysninger om de virksomme stoffene, skal, enten de er oppført i farmakopeene eller ikke, inngå i den generelle beskrivelsen av de virksomme stoffene dersom legemiddelets biotilgjengelighet avhenger av dem:

- krystallinsk form og løselighet,
- partikkelstørrelse, eventuelt etter pulverisering,
- hydreringsgrad,
- fordelingsforholdet mellom olje og vann⁽¹⁾,

De tre første strekpunktene gjelder ikke for stoffer som bare anvendes i løsning.

2. Bestemmelsene i dette nummer gjelder for biologiske legemidler som immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker.

I dette nummer betyr «utgangsmateriale» ethvert stoff som brukes ved framstillingen av legemiddelet; dette omfatter legemiddelets bestanddeler og om nødvendig beholderens bestanddeler som nevnt i avsnitt A nr. 1 ovenfor, samt kildemateriale som mikroorganismer, vev av vegetabilsk eller animalsk opprinnelse, celler eller biologiske væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr, og bioteknologiske cellekonstruksjoner. Utgangsmaterialenes opprinnelse og bakgrunn skal beskrives og dokumenteres.

Beskrivelsen av utgangsmaterialene skal omfatte produksjonsstrategi, rense-/inaktiveringsmetoder med validering av disse og alle kontrolltiltak i produksjonen for sikring av kvalitet, sikkerhet og ensartethet mellom produksjonspartiene for det ferdige preparatet.

2.1. Når det brukes cellebanker, skal det dokumenteres at celleegenskapene forble uendret på det passasjenivået som ble brukt i produksjonen og senere.

2.2. Stammaterialer, cellebanker, blandinger av serum eller plasma eller andre biologiske materialer, og så langt det er mulig, kildematerialene som de stammer fra, skal undersøkes for fremmedstoffer.

Dersom potensielt sykdomsframkallende fremmedstoffer ikke kan unngås, kan det aktuelle materialet brukes bare dersom videre bearbeiding fører til at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

2.3. Vaksineproduksjon skal så langt det er mulig være basert på et stampartsystem og på etablerte cellebanker; for sera skal det brukes definerte blandinger av utgangsmaterialer.

For bakterie- og virusvaksiner skal den smittsomme agensens egenskaper dokumenteres på stammen. For levende vaksiner skal dessuten holdbarheten av svekkelseegenskapene dokumenteres på stammen; dersom dette beviset ikke er tilstrekkelig, skal svekkelseegenskapene også dokumenteres på produksjonsstadiet.

2.4. For allergenpreparater skal spesifikasjoner og kontrollmetoder for kildematerialene beskrives så detaljert som mulig. Beskrivelsen skal inneholde opplysninger om innsamling, forbehandling og oppbevaring.

2.5. For legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker skal opprinnelse og kriteriene og prosedyrene for innsamling, transport og oppbevaring av kildematerialet beskrives og dokumenteres.

Det skal brukes definerte blandinger av kildematerialer.

3. I forbindelse med radioaktive legemidler omfatter utgangsmaterialer også bestrålingsmaterialer.

D. Særlige tiltak for å hindre overføring av spongiform encefalopati hos dyr

Søkeren må godtgjøre at legemiddelet er framstilt i samsvar med rettleidingen for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler av agenser for spongiform encefalopati hos dyr, med ajourføringer, som er offentliggjort av Europakommisjonen i bind 3 av publikasjonen *Regler for legemidler i Det europeiske fellesskap*.

⁽¹⁾ Vedkommende myndigheter kan også be om pK- og pH-verdiene dersom de finner det nødvendig.

E. Kontroller av mellomproduktene under framstillingen

1. Opplysningene og dokumentasjonen som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav h) og i) og artikkel 10 nr. 1 skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal omfatte opplysninger om de kontrollprøvingene som kan foretas av mellomproduktene under framstillingen for å sikre konstante tekniske egenskaper og en ensartet produksjonsprosess.

Disse prøvingene er absolutt nødvendige for å kontrollere at legemiddelet samsvarer med formelen når søkeren unntaksvís foreslår en analysemetode for prøving av det ferdige preparatet som ikke omfatter kvantitativ bestemmelse av samtlige virksomme stoffer (eller av hjelpestoffer som er underlagt samme krav som virksomme stoffer).

Det samme gjelder når kvalitetskontrollen av det ferdige preparatet avhenger av de kontrollprøvinger som foretas under framstillingen, særlig dersom legemiddelet i det vesentlige defineres ved sin framstillingsmåte.

2. For biologiske legemidler, som immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker, skal framgangsmåtene og godkjenningsskriteriene som er offentliggjort som anbefalinger fra Verdens helseorganisasjon (krav til biologiske stoffer), tjene som retningslinjer for all kontroll av produksjonsledd som ikke er angitt i Den europeiske farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats farmakopé.

For inaktiverte eller detoksifiserte vaksiner skal det under hver produksjonsperiode kontrolleres om inaktiveringen eller detoksifiseringen har vært effektiv, med mindre denne kontrollen avhenger av en prøving hvor antall mottakelige dyr er begrenset. I så fall skal prøvingen utføres til det er påvist ensartethet i produksjonen, og til det er påvist korrelasjon mellom prøving og relevant kontroll under produksjonen. Prøvingen kan deretter erstattes av relevant kontroll under produksjonen.

3. Endrede eller adsorberte allergenpreparater skal beskrives kvalitativt og kvantitativt på et mellomprodukt så sent som mulig i framstillingsprosessen.

F. Kontroll av det ferdige preparatet

1. I forbindelse med kontroll av det ferdige preparatet omfatter et legemiddelparti alle enheter av en legemiddelform som er laget av samme opprinnelige mengde materiale, og som har gjennomgått samme serie av framstillings- eller steriliseringsprosesser, eller, dersom det dreier seg om en kontinuerlig framstillingsprosess, alle enheter som er framstilt i et visst tidsrom.

Søknaden om markedsføringstillatelse skal inneholde en fortegnelse over prøvingene som gjennomføres rutinemessig av hvert parti av det ferdige preparatet. Hyppigheten av prøvingene som ikke gjennomføres rutinemessig, skal angis. Frigivingsgrensene skal også angis.

Opplysningene og dokumentasjonen som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav h) og i) og artikkel 10 nr. 1 skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal omfatte opplysninger om de kontrollprøvinger som foretas på det ferdige preparatet når det frigis. Opplysningene og dokumentasjonen skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser:

Bestemmelsene i monografiene for legemiddelformer, immunsera, vaksiner og radioaktive legemidler i Den europeiske farmakopé, eventuelt en medlemsstats farmakopé, får anvendelse for alle preparater som er definert der. For alle kontroller av biologiske legemidler som immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker som ikke er oppført i Den europeiske farmakopé, eventuelt en medlemsstats farmakopé, skal framgangsmåtene og godkjenningsskriteriene som er offentliggjort som anbefalinger i Verdens helseorganisasjons krav til biologiske stoffer, tjene som retningslinjer.

Dersom det anvendes andre prøvingsmetoder og grenseverdier enn dem som er nevnt i monografiene i Den europeiske farmakopé, eller eventuelt i en medlemsstats nasjonale farmakopé, skal det dokumenteres at det ferdige preparatet, dersom det ble prøvd i samsvar med disse monografiene, ville oppfylle kvalitetskravene i farmakopeen for den aktuelle legemiddelformen.

1.1. Generelle egenskaper ved det ferdige preparatet

Visse kontroller av de generelle egenskapene ved et preparat skal alltid inngå i prøvingene av det ferdige preparatet. Disse kontrollene skal om nødvendig omfatte bestemmelse av gjennomsnittsmasse og største tillatte avvik, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske prøvinger, organoleptiske egenskaper samt fysiske kjennetegn som densitet, pH, brytningsindeks osv. For hver av disse egenskapene skal søkeren i hvert enkelt tilfelle angi standarder og toleransegrenser.

Prøvingsvilkårene, eventuelt utstyr og apparater som brukes samt standardene skal beskrives utførlig dersom de ikke er oppført i Den europeiske farmakopé eller i medlemsstatenes nasjonale farmakopeer; det samme skal gjelde når metodene som er fastsatt i farmakopeene, ikke kan anvendes.

Dessuten skal det for faste legemiddelformer som tilføres oralt, foretas undersøkelser *in vitro* av de virksomme stoffenes frigjørings- og løsningshastighet; slike undersøkelser skal også foretas ved tilførsel på annen måte dersom vedkommende myndigheter i den aktuelle medlemsstaten finner det nødvendig.

1.2. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av de(t) virksomme stoff(er)

Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av de(t) virksomme stoff(er) skal utføres enten på en representativ gjennomsnittlig prøve av produksjonspartiet eller på en rekke doseringsenheter som analyseres hver for seg.

Med mindre det foreligger en behørig begrunnelse, skal største tillatte avvik for innholdet av virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke være mer enn $\pm 5\%$ på framstillingstidspunktet.

På grunnlag av holdbarhetsprøvinger skal produsenten utarbeide begrunnede forslag til største tillatte avvik for innholdet av virksomme stoffer i det ferdige preparatet for hele den foreslåtte holdbarhetstiden.

I visse unntakstilfeller med særlig komplekse blandinger der kvantitativ bestemmelse av virksomme stoffer i stort antall eller i svært små mengder vil kreve omfattende undersøkelser som vanskelig kan gjennomføres for hvert produksjonsparti, godtas det at ett eller flere virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke bestemmes kvantitativt under den uttrykkelige forutsetning at det foretas kvantitativ bestemmelse av mellomproduktene under framstillingen; dette unntaket kan ikke utvides til også å omfatte karakterisering av vedkommende stoffer. Denne forenklete framgangsmåten skal suppleres med en metode for kvantitativ vurdering som gjør det mulig for vedkommende myndigheter å kontrollere om det markedsførte legemiddelet er i samsvar med spesifikasjonen.

En biologisk bestemmelse *in vivo* eller *in vitro* er obligatorisk dersom fysikalsk-kjemiske metoder ikke er tilstrekkelige for å gi opplysninger om preparatets kvalitet. En slik bestemmelse skal om mulig omfatte referansmateriale og statistiske analyser som gjør det mulig å beregne sannsynlighetsgrenser. Når det ikke kan utføres slike prøvinger på det ferdige preparatet, kan de gjennomføres på et mellomprodukt så sent som mulig i framstillingsprosessen.

Dersom opplysningene i avsnitt B viser en betydelig overdosering av et virksomt stoff ved framstillingen av legemiddelet, skal beskrivelsen av kontrollene av det ferdige preparatet eventuelt omfatte en kjemisk eller om nødvendig en toksikologisk-farmakologisk undersøkelse av endringene som er skjedd i stoffet, eventuelt med en karakterisering og/eller kvantitativ bestemmelse av nedbrytingsproduktene.

1.3. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av bestanddelene i hjelpestoffet/hjelpestoffene

I den grad det er nødvendig, skal det minst foretas identifikasjonsprøvinger av hjelpestoffene.

Den foreslåtte metoden for identifikasjon av fargestoffer skal gjøre det mulig å kontrollere om de er oppført i listen som er vedlagt direktiv 78/25/EØF.

En øvre- og nedre-grense-prøving skal være obligatorisk for konserveringsmidler, og en øvre-grense-prøving er obligatorisk for alle andre bestanddeler i hjelpestoffer som kan antas å ha en ugunstig virkning på organiske funksjoner; en øvre- og nedre-grense-prøving skal være obligatorisk for hjelpestoffet dersom det kan antas å ha innvirkning på et virksomt stoffs biotilgjengelighet, med mindre biotilgjengeligheten kan garanteres ved andre egnede prøvinger.

1.4. Sikkerhetsprøvinger

1. Foruten de toksikologisk-farmakologiske prøvingene som framlegges sammen med søknaden om markedsføringstillatelse for legemiddelet, skal den analytiske dokumentasjonen inneholde opplysninger om prøvinger av sikkerheten f.eks. med hensyn til sterilitet, bakterielt endotoksin, pyrogen virkning og lokal toleranse hos dyr, når slike undersøkelser skal foretas rutinemessig for å kontrollere preparatets kvalitet.
2. For all kontroll med biologiske legemidler, som immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker, som ikke er angitt i Den europeiske farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats farmakopé, skal framgangsmåtene og godkjenningskriteriene som er offentliggjort som anbefalinger fra Verdens helseorganisasjon (Krav til biologiske produkter), tjene som retningslinjer.

3. For radioaktive legemidler skal radionuklidisk renhet, radiokjemisk renhet og spesifikk aktivitet angis. Radioaktivitetsmengden skal ikke avvike med mer enn $\pm 10\%$ fra innholdet som er anført på etiketten.

For generatorer skal det framlegges opplysninger om prøvingsmetoder for mor- og datterradionuklider. For generatoreluater skal det framlegges prøvingsresultater for morradionuklider og for andre bestanddeler i generatorsystemet.

For sett skal spesifikasjonene for det ferdige preparatet omfatte prøvinger av preparatens egenskaper etter radioaktiv merking. Det skal også tas med passende kontroller av den radioaktivt merkede forbindelsens radiokjemiske og radionuklidiske renhet. Alle stoffer som er nødvendige for radioaktivitetsmerkingen, skal identifiseres og bestemmes kvantitativt.

G. Holdbarhetsprøvinger

1. Opplysningene og dokumentasjonen som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav g) og h) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal gis i samsvar med nedenstående bestemmelser.

Det skal gis en beskrivelse av de undersøkelser som ligger til grunn for den holdbarhetstiden, de anbefalte lagringsvilkårene og de spesifikasjonene ved utløpt holdbarhetstid som søkeren har foreslått.

Dersom det er mulighet for at et ferdig preparat kan danne nedbrytingsprodukter, skal søkeren opplyse om dette og angi metoder for karakterisering og prøving.

Konklusjonene skal inneholde analyseresultatene som ligger til grunn for den foreslåtte holdbarhetstiden under de anbefalte lagringsvilkårene og spesifikasjonene for det ferdige preparatet ved utløpt holdbarhetstid under de samme anbefalte lagringsvilkårene.

Det høyeste tillatte nivå av nedbrytingsprodukter ved utløpt holdbarhetstid skal angis.

En undersøkelse av interaksjoner mellom preparatet og beholderen skal framlegges i alle tilfeller der en risiko for slike interaksjoner anses som mulig, særlig når det dreier seg om injeksjonspreparater eller aerosoler til innvortes bruk.

2. Dersom det i forbindelse med biologiske legemidler som immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker ikke kan utføres holdbarhetsprøving av det ferdige preparatet, kan det godtas at det utføres veiledende holdbarhetsprøving på et mellomprodukt under framstillingen, så sent som mulig i framstillingsprosessen. Dessuten bør det foretas en vurdering av det ferdige preparatets holdbarhet ved hjelp av andre prøvinger.
3. For radioaktive legemidler skal det gis opplysninger om holdbarhet for radionuklidgeneratorer, radionuklidsett og radioaktivt merkede preparater. For radioaktive legemidler i flerdosebeholdere skal holdbarheten under bruk dokumenteres.

TREDJE DEL

TOKSIKOLOGISKE OG FARMAKOLOGISKE PRØVINGER

I. Innledning

1. Opplysningene og dokumentasjonen som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav i) og artikkel 10 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal gis i samsvar med nedenstående krav.

Medlemsstatene skal påse at sikkerhetsprøvingene gjennomføres i samsvar med prinsippene for god laboratoriepraksis fastsatt i rådsdirektiv 87/18/EØF⁽¹⁾ og 88/320/EØF⁽²⁾.

De toksikologiske og farmakologiske prøvingene skal vise

- a) preparatets potensielle giftighet og alle farlige eller uønskede giftvirkninger som kan opptre hos mennesker under de foreslåtte bruksvilkår; disse virkningene skal vurderes i forhold til den aktuelle patologiske statusen,

⁽¹⁾ EFT L 15 av 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ EFT L 145 av 11.6.1988, s. 35. Direktivet endret ved kommisjonsdirektiv 90/18/EØF (EFT L 11 av 13.1.1990, s. 37).

- b) preparatets farmakologiske egenskaper, både kvalitativt og kvantitativt i forhold til bruken som foreslås for mennesker. Alle resultater skal være pålitelige og allmenngyldige. Når det er berettiget, skal det anvendes matematiske og statistiske framgangsmåter ved utarbeidingen av forsøksmetoder og vurderingen av resultatene.

Dessuten må klinikere få opplysninger om preparatets terapeutiske anvendelsesmuligheter.

2. For legemidler til lokal bruk må systemisk absorpsjon også undersøkes, herunder også med hensyn til eventuell bruk av preparatet på skadet hud og absorpsjon gjennom andre relevante overflater. Bare dersom det påvises at den systemiske absorpsjonen under slike omstendigheter er ubetydelig, kan systemiske giftighetsprøvinger ved gjentatt tilførsel og teratogenitets- og fertilitetsprøvinger utelates.

Dersom det imidlertid ved kliniske forsøk påvises systemisk absorpsjon, skal det gjennomføres giftighetsprøvinger på dyr, herunder om nødvendig også teratogenitetsprøvinger.

Under alle omstendigheter skal prøvinger av lokal toleranse ved gjentatt påføring gjennomføres særlig omhyggelig, og skal omfatte histologiske undersøkelser; muligheten for sensibilisering skal undersøkes, og eventuell potensiell kreftframkallende virkning må undersøkes i tilfellene som er omtalt i avsnitt II E i denne del.

3. For biologiske legemidler som immunologiske legemidler og legemidler framstilt av blod eller plasma fra mennesker kan det være nødvendig å tilpasse kravene i denne del for de enkelte preparatene; derfor skal søkeren begrunne prøvingsprogrammet som gjennomføres.

Ved utarbeidingen av prøvingsprogrammet skal det tas hensyn til følgende:

- alle prøvinger som krever gjentatt tilførsel av preparatet, skal utformes slik at det tas hensyn til eventuell induksjon eller interferens av antistoffer;
 - undersøkelse av fertilitet, av den toksiske virkningen på embryo/foster og i perinatalperioden, av mutagene egenskaper og kreftframkallende egenskaper bør overveies. Når mistanken er rettet mot andre bestanddeler enn det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene, kan validering av fjerning av disse stoffene erstatte undersøkelsen.
4. For radioaktive legemidler erkjennes det at giftvirkning kan ha sammenheng med en strålingsdose. Ved diagnostisk bruk er dette en følge av bruken av det radioaktive legemiddelet; ved terapeutisk bruk er dette den tilsiktede virkningen. Vurdering av radioaktive legemidlers sikkerhet og virkning skal derfor omfatte både krav til legemidler og krav vedrørende strålingsdosimetri. Strålingen som organer eller vev utsettes for, skal dokumenteres. Overslag over absorbert strålingsdose skal beregnes etter et nærmere angitt internasjonalt anerkjent system ved en bestemt tilførselsvei.
5. Et hjelpestoff som brukes for første gang på legemiddelområdet, skal undersøkes toksikologisk og farmakokinetisk.
6. Når det er mulighet for at et legemiddel vil bli vesentlig forringet ved lagring, skal det tas hensyn til nedbrytingsproduktene toksikologi.

II. GJENNOMFØRING AV PRØVINGER

A. Giftighet

1. Giftighet ved enkelttilførsel

En prøving av akutt giftighet er en kvalitativ og kvantitativ undersøkelse av de toksiske reaksjonene som kan forekomme etter en enkelttilførsel av det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene i legemiddelet, i samme forhold og i samme fysisk-kjemiske form som stoffet eller stoffene har i selve preparatet.

Prøvingen av akutt giftighet skal utføres på to eller flere pattedyrarter av kjent stamme, med mindre bruk av en enkelt art kan forsvares. Normalt skal minst to ulike tilførselsveier brukes; den ene skal være den samme eller ligne den som er foreslått for mennesker, og den andre skal kunne sikre systemisk eksponering for stoffet.

Undersøkelsen skal beskrive symptomer som observeres, herunder lokale reaksjoner. Observasjonsperioden for forsøksdyrene skal fastsettes av den prøvingsansvarlige som tilstrekkelig til påvisning av skade på eller helbredelse av vev eller organer, vanligvis 14 dager og minst 7 dager, men uten at dyrene påføres langvarige lidelser. Dyr

som dør i observasjonsperioden, skal obduseres, i likhet med alle dyr som overlever til observasjonsperiodens slutt. Det bør foretas en histopatologisk undersøkelse av alle organer som viser makroskopiske endringer ved obduksjonen. Det skal innhentes flest mulig opplysninger i forbindelse med undersøkelsen av forsøksdyrene.

Prøvingene av giftighet ved enkelttilførsel bør gjennomføres på en slik måte at tegn på akutt giftighet avdekkes og dødsårsaken fastslås så langt det er mulig. Med egnede arter bør det foretas en kvantitativ vurdering av omtrentlig dødelig dose og innhentes opplysninger om forholdet mellom dose og virkning, men en høy grad av presisjon kreves ikke i forbindelse med disse undersøkelsene.

Disse undersøkelsene kan gi en indikasjon på de sannsynlige virkningene på mennesker ved akutt overdosering, og kan være nyttige ved planlegging av giftighetsundersøkelser med gjentatt tilførsel til egnede dyrearter.

Ved kombinasjoner av virksomme stoffer foretas undersøkelsen på en slik måte at det kontrolleres om giftigheten øker, eller om det oppstår nye giftvirkninger.

2. *Giftighet ved gjentatt tilførsel (subakutt eller kronisk giftighet)*

Prøvinger av giftighet ved gjentatt tilførsel har til formål å avdekke fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske endringer som følge av gjentatt tilførsel av det virksomme stoffet eller av en kombinasjon av virksomme stoffer, og bestemme hvilken sammenheng det er mellom endringene og doseringen.

Generelt er det ønskelig med to prøvinger: den ene av kort varighet, to til fire uker, den andre av lengre varighet, der varigheten avhenger av vilkårene for klinisk bruk. Sistnevnte prøving har til formål å fastslå ved forsøk det ikke-giftige doseringsområdet for preparatet som undersøkes, og skal vanligvis vare fra tre til seks måneder.

For legemidler som skal gis i enkeltdoser bare til mennesker, skal det foretas en enkelt prøving som skal vare i to til fire uker.

Finner den prøvingsansvarlige det rimelig ut fra hvor lenge det er foreslått at preparatet skal brukes av mennesker å anvende kortere eller lengre forsøksstid enn nevnt ovenfor, skal vedkommende gi en fyllestgjørende begrunnelse for dette.

Den prøvingsansvarlige skal dessuten begrunne dosene som er valgt.

Prøvingene med gjentatt tilførsel skal foretas på to pattedyrarter, hvorav den ene ikke skal tilhøre gnagerne. Ved valg av tilførselsvei(er) skal det tas hensyn til forutsatt terapeutisk bruk og til mulighetene for systemisk absorpsjon. Tilførselsmåte og -hyppighet skal klart angis.

Den høyeste dosen bør velges slik at den framkaller skadelige virkninger, ettersom lavere doser da gjør det mulig å bestemme dyrets toleranse for preparatet.

Forsøksvilkårene og kontrollprosedyrene skal om mulig, og alltid i forbindelse med smånagere, tilpasses problemets størrelse og gjøre det mulig å fastsette pålitelighetsgrenser.

Vurderingen av giftvirkningene skal gjøres på grunnlag av observasjon av atferd, vekst, hematologiske og biokjemiske prøvinger, særlig i forbindelse med ekskresjonsfunksjonen, og på grunnlag av obduksjonsrapporter og tilhørende histologiske data. Valget av type og omfang av hver prøvingsgruppe avhenger av dyrearten som brukes, og av vitenskapens utviklingstrinn på det aktuelle tidspunktet.

For nye kombinasjoner av kjente stoffer som er undersøkt i henhold til bestemmelsene i dette direktiv, kan langtidsprøvingene av giftighet ved gjentatt tilførsel forenkles på egnet måte etter dokumentasjon fra den prøvingsansvarlige, unntatt der prøvinger av akutt og subakutt giftighet har vist potenserende virkning eller nye giftvirkninger.

B. **Undersøkelse av fertilitet**

Dersom resultatene av andre prøvinger gir indikasjoner om skadevirkninger for avkom eller svekkelse av mannens eller kvinnens fruktbarhet, skal dette kontrolleres på en tilfredsstillende måte.

C. Toksisk virkning på embryo/foster og i perinatalperioden

Denne undersøkelsen skal påvise de toksiske og særlig de teratogene virkningene som kan iakttas hos fosteret når legemiddelet som undersøkes, tilføres en drektig hunn.

Selv om slike forsøk hittil har hatt en begrenset prognostisk verdi når det gjelder overføring av resultatene til mennesker, antas de å gi viktige opplysninger der resultatene viser virkninger som resorpsjon, anomalier osv.

Utelatelse av disse prøvingene, enten fordi legemiddelet normalt ikke brukes av kvinner som kan få barn eller av andre årsaker, skal begrunnes på en tilfredsstillende måte.

Undersøkelser av toksisk virkning på embryo/foster skal normalt gjennomføres på to pattedyrarter, hvorav den ene ikke hører til gnagerne. Peri- og postnatale undersøkelser skal gjennomføres på minst én dyreart. Når stoffskiftet av et legemiddel hos en bestemt art ligner stoffskiftet hos mennesket, er det ønskelig at denne arten tas med i forsøket. Det er også ønskelig at den ene av artene er den samme som i forsøkene med giftighet ved gjentatt tilførsel.

De nærmere enkeltheter ved prøvingen (antall dyr, doser, tilførselstidspunkt og kriterier for vurdering av resultatene) skal bestemmes ut fra vitenskapens utviklingstrinn på det aktuelle tidspunktet og det statistiske signifikansnivået som ønskes oppnådd med resultatene.

D. Mutagene egenskaper

Formålet med undersøkelser av mutagene egenskaper er å avdekke endringer som et stoff forårsaker i individers eller cellers genetiske materiale, og som fører til at etterfølgende individer eller celler blir permanent og arvelig forskjellige fra sine forgjengere. Det skal foretas slike undersøkelser av alle nye stoffer.

Ved bestemmelse av antall og typer resultater og av kriteriene for vurdering av resultatene skal det tas hensyn til vitenskapens utviklingstrinn på det aktuelle tidspunktet.

E. Kreftramkallende egenskaper

Forsøk som kan avdekke kreftramkallende virkninger, skal normalt kreves

- a) for stoffer som har en nær kjemisk analogi med kjente kreftramkallende eller kokarsinogene forbindelser,
- b) for stoffer som i langtidsprøvingene av giftighet har framkalt symptomer som gir grunn til mistanke,
- c) for stoffer som har reagert mistenkelig ved prøvinger av mutagene egenskaper eller ved andre korttidsprøvinger av kreftramkallende egenskaper.

Slike prøvinger kan også kreves for stoffer som inngår i legemidler som sannsynligvis skal tilføres regelmessig gjennom en vesentlig del av pasientens levetid.

Ved utformingen av prøvingene skal det tas hensyn til vitenskapens utviklingstrinn på det tidspunktet da søknaden inngis.

F. Farmakodynamikk

Med farmakodynamikk menes endringene som legemiddelet forårsaker i de fysiologiske systemenes funksjoner, enten disse funksjonene er normale eller eksperimentelt endret.

Denne undersøkelsen skal utføres etter to forskjellige prinsipper.

For det første skal det gis en beskrivelse av virkningene som ligger til grunn for den anbefalte terapeutiske bruken. Resultatene skal uttrykkes i kvantitativ form (kurver over dose/virkning, tid/virkning osv.) og om mulig sammenlignes med dataene for et stoff med kjent virkning. Dersom et stoff hevdes å ha en sterkere terapeutisk virkning, skal forskjellen påvises som statistisk signifikant.

For det andre skal den prøvingsansvarlige gi en generell farmakologisk beskrivelse av stoffet, særlig med henblikk på bivirkninger. Generelt skal de viktigste fysiologiske funksjonene undersøkes. Denne undersøkelsen skal være desto grundigere når dosene som kan framkalle bivirkninger, nærmer seg dosene som gir den terapeutiske virkningen stoffet anbefales for.

Forsøktsteknikker som ikke er standardprosedyre, skal beskrives så utførlig at de kan gjentas, og den prøvingsansvarlige skal påvise at de gir gyldige resultater. Det skal redegjøres utførlig for forsøksresultatene, med angivelse av statistisk signifikans når dette er aktuelt for prøvingen.

En eventuell kvantitativ endring av virkningene som følge av gjentatt tilførsel skal også undersøkes, med mindre det gis vektige grunner for å unnlate å utføre slike undersøkelser.

Prøvinger av kombinasjoner av aktive stoffer kan være motivert av farmakologiske forhold eller av indikasjoner på terapeutisk virkning.

I det første tilfellet skal den farmakodynamiske undersøkelsen klart påvise interaksjonene som gjør stoffkombinasjonen tilrådelig for terapeutisk bruk.

I det andre tilfellet, der den vitenskapelige berettigelsen for kombinasjonen søkes gjennom kliniske forsøk, skal det undersøkes om stoffkombinasjonens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og som et minimum skal betydningen av eventuelle bivirkninger undersøkes.

Dersom en kombinasjon inneholder et nytt virksomt stoff, skal det først ha vært foretatt en grundig undersøkelse av dette stoffet.

G. Farmakokinetikk

Med farmakokinetikk menes det som skjer med det virksomme stoffet i organismen. Farmakokinetikken omfatter studiet av absorpsjon, distribusjon, biotransformasjon og ekskresjon av stoffet. Undersøkelsen av disse ulike fasene kan utføres ved fysiske, kjemiske eller biologiske metoder samt ved å studere selve stoffets farmakodynamiske aktivitet.

Opplysninger om distribusjon og utskilling (dvs. biotransformasjon og ekskresjon) kreves i alle tilfeller der slike data er nødvendige for å bestemme doseringen for mennesker, og for kjemoterapeutika (antibiotika osv.) og stoffer der bruken beror på ikke-farmakodynamiske virkninger (for eksempel en rekke diagnostiske midler osv.).

For preparater med farmakologisk aktive stoffer er en farmakokinetisk undersøkelse nødvendig.

For nye kombinasjoner av allerede kjente stoffer som er undersøkt i samsvar med bestemmelsene i dette direktiv, kan kravet om farmakokinetiske undersøkelser fravikes dersom giftighetsprøvingene og de kliniske forsøkene tilsier det.

H. Lokal toleranse

Formålet med forsøk med lokal toleranse er å fastslå om legemidler (både virksomme stoffer og hjelpestoffer) tolereres på steder i kroppen som kan komme i kontakt med legemiddelet som følge av tilførsel ved klinisk bruk. Prøvingstrategien skal være utformet slik at eventuelle mekaniske virkninger av tilførsel eller rent fysikalsk-kjemiske virkninger av preparatet kan skilles fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

I. Anerkjent medisinsk bruk

For å kunne godgjøre i samsvar med til artikkel 10 nr. 1 bokstav a) ii) at et legemiddels bestanddeler er i alminnelig anerkjent bruk og tilstrekkelig sikre, gjelder følgende særbestemmelser:

- a) Faktorer som det skal tas hensyn til i forbindelse med å fastslå en «anerkjent medisinsk bruk» for et legemiddels bestanddeler, er i hvor lang tid stoffet er blitt brukt, kvantitative aspekter ved bruken av stoffet, graden av vitenskapelig interesse i bruken av stoffet (slik det avspeiles i offentliggjort vitenskapelig litteratur) og samsvar mellom de vitenskapelige vurderingene. Det kan derfor være nødvendig å anvende ulike perioder for å fastslå en «anerkjent medisinsk bruk» for ulike stoffer. Under alle omstendigheter kan perioden som er nødvendig for å fastslå en «anerkjent medisinsk bruk» av en bestanddel i et legemiddel, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterte bruken av stoffet som legemiddel i Fellesskapet.

- b) Dokumentasjonen som framlegges av søkeren, skal dekke alle aspekter av sikkerhetsvurderingen, og skal omfatte eller vise til en oversikt over relevant litteratur, slik at det tas hensyn til undersøkelser som er foretatt før og etter markedsføring, og offentliggjort vitenskapelig litteratur om erfaringene i form av epidemiologiske undersøkelser, særlig sammenlignende epidemiologiske undersøkelser. All dokumentasjon, både positiv og negativ, skal formidles.
- c) Man skal være særlig oppmerksom på manglende informasjon, og det skal begrunnes hvorfor det har vært mulig å påvise et akseptabelt sikkerhetsnivå selv om noen undersøkelser mangler.
- d) Ekspertrapporten skal forklare relevansen av alle framlagte data angående preparater som er forskjellige fra preparatet som skal markedsføres. Det skal vurderes om preparatet som er undersøkt, kan anses for å tilsvare preparatet som det gis markedsføringstillatelse for, trass i de eksisterende forskjellene.
- e) Erfaringer etter markedsføring av andre preparater som inneholder samme bestanddeler, er av særlig betydning, og søkerne bør legge særlig vekt på dette spørsmålet.

FJERDE DEL

KLINISK DOKUMENTASJON

Opplysningene og dokumentasjonen som i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav i) og artikkel 10 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal gis i samsvar med nedenstående bestemmelser.

Et klinisk forsøk er enhver systematisk undersøkelse av legemidler på mennesker, enten på pasienter eller frivillige, friske forsøkspersoner, som utføres for å påvise eller verifisere virkninger og/eller bivirkninger av preparatene som undersøkes, og/eller undersøke preparatenes absorpsjon, distribusjon, stoffskifte og ekskresjon for å fastslå preparatenes virkning og sikkerhet.

Vurderingen av søknaden om markedsføringstillatelse skal bygge på kliniske forsøk, herunder klinisk-farmakologiske forsøk med sikte på å fastslå preparatets virkning og sikkerhet under normale bruksforhold, idet det tas hensyn til de terapeutiske indikasjoner for bruk på mennesker. De terapeutiske fordelene må være større enn potensielle risikoer.

A. Generelle krav

De kliniske opplysningene som skal gis i henhold til artikkel 8 nr. 3 bokstav i) og artikkel 10 nr. 1, skal gjøre det mulig å danne seg en tilstrekkelig begrunnet og vitenskapelig pålitelig oppfatning av om legemiddelet oppfyller kriteriene for utstedelse av markedsføringstillatelse. Det er derfor et grunnleggende krav at resultatene av samtlige kliniske forsøk, både gunstige og ugunstige, blir framlagt.

Før kliniske forsøk utføres, må det alltid foreligge tilstrekkelige resultater av farmakologiske og toksikologiske dyreforsøk, utført i samsvar med reglene i del 3 i dette vedlegg. Den prøvingsansvarlige skal gjøre seg kjent med konklusjonene av de farmakologiske og toksikologiske undersøkelsene, og søkeren skal derfor som et minimum sørge for at vedkommende har orienteringen til den prøvingsansvarlige, med alle relevante opplysninger som er kjent før det kliniske forsøket begynner, herunder kjemiske, farmasøytiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data hos dyr og resultater av tidligere kliniske forsøk, med tilstrekkelige data til å rettferdiggjøre det foreslåtte forsøkets art, omfang og varighet; de fullstendige farmakologiske og toksikologiske rapportene skal framlegges på anmodning. For materialer av human eller animalsk opprinnelse skal det treffes alle forholdsregler for å hindre at smittestoffer overføres før forsøket begynner.

B. Gjennomføring av forsøkene

1. God klinisk praksis

- 1.1. Alle faser av det kliniske forsøket, herunder undersøkelser av biotilgjengelighet og bioekvivalens, skal planlegges, gjennomføres og rapporteres i samsvar med god klinisk praksis.
- 1.2. Alle kliniske forsøk skal utføres i samsvar med de etiske prinsippene som er nedfelt i siste reviderte utgave av Helsingforserklæringen. Det skal i prinsippet innhentes informert samtykke fra hver forsøksperson, og dette skal dokumenteres.

Sponsor og/eller den prøvingsansvarlige skal framlegge forsøksprotokollen (herunder statistisk utforming), prosedyrer og dokumentasjon for den aktuelle etiske komiteen til uttalelse. Forsøket kan ikke begynne før komiteens vurdering foreligger skriftlig.

- 1.3. Det skal foreligge på forhånd fastsatte systematiske skriftlige framgangsmåter for organisering, gjennomføring, datainnsamling, dokumentasjon og verifisering av kliniske forsøk.
- 1.4. I forbindelse med radioaktive legemidler skal kliniske forsøk gjennomføres under ansvar av en lege som har rett til å bruke radionuklider til medisinske formål.

2. Arkivering

Innehaveren av markedsføringstillatelsen for legemiddelet skal sørge for arkivering av dokumentasjonen.

- a) Den prøvingsansvarlige skal sørge for oppbevaring av pasientidentifikasjonskodene i minst 15 år etter at forsøket er avsluttet eller avbrutt.
- b) Pasientjournaler og andre kildeopplysninger skal oppbevares i det lengste tidsrommet som tillates av sykehuset, institusjonen eller privatpraksisen.
- c) Sponsor eller andre eiere av data skal oppbevare all annen dokumentasjon vedrørende forsøket så lenge legemiddelet er tillatt. Disse framgangsmåtene omfatter følgende:
 - forsøksprotokollen, med begrunnelse for gjennomføringen av forsøket, formål, statistisk utforming og metodikk, vilkårene for gjennomføring og styring av forsøket samt opplysninger om det undersøkte legemiddelet og om referanselegemiddel og/eller placebo som er brukt,
 - standardiserte driftsmetoder,
 - alle skriftlige bemerkninger til protokollen og framgangsmåtene,
 - orienteringen til den prøvingsansvarlige,
 - forsøkspersonskjema for hver forsøksperson,
 - sluttrapporten,
 - eventuelle revisjonssertifikater.
- d) Sponsor eller etterfølgende eiere skal oppbevare sluttrapporten i fem år etter at legemiddelet ikke lenger er tillatt.

Alle endringer i eierskapet til dataene skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gjøres tilgjengelige på forespørsel fra vedkommende myndigheter.

C. Framlegging av resultater

1. For hvert klinisk forsøk skal det framlegges tilstrekkelig detaljerte opplysninger til at det kan foretas en objektiv bedømmelse av
 - forsøksprotokollen, med begrunnelse for gjennomføringen av forsøket, formål, statistisk utforming og metodikk, vilkårene for gjennomføring og styring av forsøket samt opplysninger om det undersøkte legemiddelet,
 - eventuelle revisjonssertifikater,
 - fortegnelse over prøvingsansvarlige; hver prøvingsansvarlig skal oppgi navn, adresse, stilling, kvalifikasjoner og klinisk ansvarsområde samt hvor forsøket ble gjennomført, og samle opplysningene om hver enkelt pasient, herunder forsøkspersonskjema for hver forsøksperson,
 - sluttrapporten undertegnet av den prøvingsansvarlige og, for flersenterforsøk, av alle prøvingsansvarlige eller den koordinerende prøvingsansvarlige (den hovedprøvingsansvarlige).
2. Opplysningene om kliniske forsøk som er angitt ovenfor, skal oversendes vedkommende myndigheter. Søkeren kan imidlertid etter avtale med vedkommende myndigheter utelate en del av disse opplysningene. Fullstendig dokumentasjon skal umiddelbart framlegges på anmodning.

3. De kliniske observasjonene skal sammenfattes for hvert enkelt forsøk med angivelse av
 - a) antall behandlede pasienter fordelt på kjønn,
 - b) utvalg og aldersfordeling i pasientgruppene som har vært med i forsøket og i de sammenlignende prøvingene,
 - c) antall pasienter som har trukket seg fra forsøkene, og grunnene til dette,
 - d) dersom kontrollgruppen i kontrollerte forsøk under ovennevnte vilkår,
 - ikke fikk behandling,
 - fikk et placebopreparat,
 - fikk et annet legemiddel med kjent virkning,
 - fikk annen behandling enn behandling med legemidler,
 - e) hyppigheten av observerte bivirkninger,
 - f) opplysninger om pasienter som er spesielt utsatt for risiko (eldre, barn, gravide eller menstruerende kvinner) eller som har en fysiologisk eller patologisk tilstand det må tas hensyn til,
 - g) parametere eller vurderingskriterier for virkning og resultatene uttrykt ved disse parametere,
 - h) en statistisk vurdering av resultatene når utformingen av forsøkene og de variable faktorene tilsier det.
4. Den prøvingsansvarlige skal i undersøkelsens konklusjoner uttale seg om preparatets sikkerhet under normale bruksvilkår, om toleranse, om virkning, med alle nødvendige opplysninger om indikasjoner og kontraindikasjoner, om dosering og behandlingens gjennomsnittlige varighet samt eventuelt om særlige forsiktighetsregler ved bruk og om kliniske symptomer på overdosering. Ved rapportering av resultater fra flersenterprøvinger skal den hovedprøvingsansvarlige i sine konklusjoner uttale seg om preparatets sikkerhet og virkning på vegne av alle sentrene.
5. I tillegg skal den prøvingsansvarlige alltid gjøre oppmerksom på sine observasjoner i forbindelse med følgende:
 - a) alle tegn på tilvenning, avhengighet eller vanskeligheter ved avvenning,
 - b) interaksjoner som er observert i forbindelse med samtidig tilførsel av andre legemidler,
 - c) de kriterier som er lagt til grunn ved utelukkelse av visse pasienter fra forsøkene,
 - d) alle dødsfall som er inntruffet under forsøket eller i oppfølgingsperioden.
6. Opplysningene om en ny kombinasjon av virksomme stoffer skal være de samme som dem som kreves for et nytt legemiddel, og skal godtgjøre at kombinasjonen er uskadelig og har terapeutisk virkning.
7. Dersom det helt eller delvis er utelatt data, skal dette begrunnes. Dersom det oppstår uventede resultater under forsøkene, skal ytterligere prekliniske toksikologiske og farmakologiske prøvinger utføres og gjennomgås.

Dersom legemiddelet er beregnet på langtidsbruk, skal det gis opplysninger om eventuelle endringer i den farmakologiske virkningen etter gjentatt tilførsel samt om fastsettelsen av langtidsdoseringen.

D. **Klinisk farmakologi**

1. *Farmakodynamikk*

Den farmakodynamiske virkemåten som er korrelert med legemiddelets virkning, skal påvises, med angivelse av følgende:

- forholdet mellom dosering og virkning og dettes tidsforløp,
- begrunnelse for dosering og tilførselsvilkår,
- eventuelt virkemåten.

Den farmakodynamiske virkemåten som ikke er relatert til legemiddelets virkning, skal beskrives.

Påvisning av farmakodynamiske virkninger hos mennesker er ikke i seg selv tilstrekkelig til å berettige konklusjoner om en potensiell terapeutisk virkning.

2. *Farmakokinetikk*

Følgende farmakokinetiske egenskaper skal beskrives:

- absorpsjon (hastighet og omfang),
- distribusjon,
- stoffskifte,
- ekskresjon.

Klinisk signifikante forhold, herunder de kinetiske dataenes betydning for doseringen, skal beskrives, særlig for pasienter i risikogrupper. Forskjeller mellom mennesket og dyrearter som er brukt i de prekliniske undersøkelsene, skal beskrives.

3. *Interaksjoner*

Dersom legemiddelet normalt skal brukes sammen med andre legemidler, skal det opplyses om prøvinger med samtidig tilførsel som er gjort for å påvise eventuelle endringer i den farmakologiske virkemåten.

Dersom det forekommer farmakodynamiske og/eller farmakokinetiske interaksjoner mellom stoffet og andre legemidler eller stoffer som alkohol, koffein, tobakk eller nikotin, som kan forventes å bli inntatt samtidig, eller dersom det er sannsynlig at slike interaksjoner kan forekomme, skal disse beskrives og drøftes, særlig ut fra klinisk relevans og i forhold til angivelsen av interaksjoner i oversikten over preparatets egenskaper som er framlagt i samsvar med artikkel 11 nr. 5.6.

E. **Biotilgjengelighet/bioekvivalens**

Biotilgjengeligheten skal bestemmes i alle tilfeller der det er nødvendig, for eksempel når den terapeutiske dosen ligger nær giftig dose, eller når tidligere prøvinger har vist anomalier som kan være forbundet med farmakodynamiske egenskaper, som variabel absorpsjon.

I tillegg skal det om nødvendig foretas en vurdering av biotilgjengelighet for å fastslå bioekvivalensen for legemidlene nevnt i artikkel 10 nr. 1 bokstav a).

F. **Klinisk virkning og sikkerhet**

1. Generelt skal kliniske forsøk utføres som kontrollerte kliniske forsøk og om mulig fordeles tilfeldig; alle andre metoder skal begrunnes. Behandlingen av kontrollgruppene kan variere mellom de enkelte forsøk, og vil også bero på etiske hensyn; i noen tilfeller kan det være mer relevant å sammenligne virkningen av et nytt legemiddel med et legemiddel som allerede er i bruk og har en alminnelig kjent terapeutisk verdi, enn med virkningen av et placebo-preparat.

Om mulig, og særlig i forsøk der virkningen av preparatet ikke kan måles objektivt, skal det tas forholdsregler for å unngå skjevhet, blant annet ved bruk av tilfeldig fordeling og dobbeltblindteknikk.

2. Forsøksprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse av de statistiske metodene som skal brukes, antall pasienter og inklusjonskriterier (med beregninger av forsøkets statistiske verdi), hvilket signifikansnivå som skal anvendes, og en beskrivelse av den statistiske enheten. Tiltak for å unngå skjevhet, særlig metoder for tilfeldig fordeling, skal dokumenteres. Et stort antall pasienter i et klinisk forsøk skal ikke betraktes som en tilstrekkelig erstatning for et velkontrollert forsøk.
3. Kliniske erklæringer om et legemiddels virkning og sikkerhet under normale bruksvilkår som ikke er vitenskapelig underbygd, kan ikke godkjennes som gyldige beviser.

4. Verdien av opplysninger om et legemiddels virkning og sikkerhet under normale bruksvilkår økes vesentlig dersom opplysningene stammer fra flere kompetente prøvingsansvarlige som arbeider uavhengig av hverandre.
5. For vaksiner og sera er forsøkspopulasjonens immunologiske status og alder og den lokale epidemiologien av avgjørende betydning, og skal kontrolleres under forsøket og beskrives utførlig.

For svekkede levende vaksiner skal kliniske forsøk være utformet med sikte på å avdekke potensiell overføring av den immuniserende agensen fra vaksinerte til ikke-vaksinerte personer. Dersom overføring er mulig, skal den genotypiske og fenotypiske holdbarheten til den immuniserende agensen undersøkes.

For vaksiner og allergenpreparater skal oppfølgingsundersøkelser omfatte passende immunologiske prøvinger og eventuelt antistoffbestemmelse.
6. De ulike forsøkene relevans for vurdering av sikkerhet og vurderingsmetodenes validitet skal drøftes i ekspertrapporten.
7. Alle uønskede hendelser, herunder avvikende laboratorieverdier, skal framlegges individuelt og drøftes, særlig
 - i en samlet sammenheng, og
 - som en funksjon av virkningenes art, alvorlighetsgrad og årsakssammenheng.
8. En kritisk vurdering av relativ sikkerhet, som også tar hensyn til bivirkninger, skal foretas i relasjon til
 - sykdommen som skal behandles,
 - andre terapeutiske muligheter,
 - særlige kjennetegn ved undergrupper av pasienter,
 - prekliniske data om toksikologi og farmakologi.
9. Det skal utarbeides anbefalinger for bruksvilkårene med sikte på å redusere antall bivirkninger.

G. Dokumentasjon for søknader under særlige omstendigheter

Når søkeren ved visse terapeutiske indikasjoner kan vise at han/hun ikke er i stand til å skaffe til veie fullstendige opplysninger om virkning og sikkerhet under normale bruksvilkår, fordi

- indikasjonene for det aktuelle legemiddelet opptrer så sjelden at søkeren ikke med rimelighet kan forventes å skaffe til veie fullstendige opplysninger, eller
- vitenskapens nåværende utviklingstrinn ikke gjør det mulig å skaffe til veie fullstendige opplysninger, eller
- det vil stride mot allment anerkjente prinsipper for medisinsk etikk å innhente slike opplysninger,

kan markedsføringstillatelsen gis på følgende vilkår:

- a) Søkeren gjennomfører et nærmere angitt undersøkelsesprogram innenfor et tidsrom som fastsettes av vedkommende myndighet; resultatene fra dette programmet danner grunnlaget for en ny nytte-risikovurdering.
- b) Det aktuelle legemiddelet kan bare utleveres på resept, og kan i visse tilfeller bare gis under nøye medisinsk tilsyn, eventuelt på sykehus, og for radioaktive legemidler, av en autorisert person.
- c) Pakningsvedlegget og alle medisinske opplysninger skal gjøre legen oppmerksom på at det på visse områder foreløpig ikke foreligger tilstrekkelige opplysninger om legemiddelet.

H. Erfaringer etter markedsføring

1. Dersom legemiddelet allerede er godkjent i andre land, skal det gis opplysninger om bivirkninger ved det aktuelle legemiddelet og ved legemidler som inneholder samme virksomme stoff / virksomme stoffer, om mulig sett i forhold til bruksratene for det aktuelle legemiddelet. Opplysninger fra verdensomspennende undersøkelser som er relevante for legemiddelets sikkerhet, skal også tas med.

I denne forbindelse er en bivirkning en virkning som er skadelig og utilsiktet, og som opptrer ved doser som normalt brukes til mennesker ved profylakse, diagnose eller behandling eller for å påvirke en fysiologisk funksjon.

2. I forbindelse med vaksiner som allerede er godkjent i andre land, skal det om mulig framlegges opplysninger om overvåking av vaksinerte personer for å vurdere forekomsten av den aktuelle sykdommen hos disse sammenlignet med forekomsten hos ikke-vaksinerte personer.
3. For allergenpreparater skal svaret i perioder med økt antigeneksponering identifiseres.

I. Anerkjent medisinsk bruk

For å kunne påvise i henhold til artikkel 10 nr. 1 bokstav a) ii) at et legemiddels bestanddeler er i alminnelig anerkjent bruk med anerkjent virkning, gjelder følgende særbestemmelser:

- a) Faktorer som det skal tas hensyn til i forbindelse med å fastslå en «anerkjent medisinsk bruk» for et legemiddels bestanddeler, er hvor lenge stoffet er blitt brukt, kvantitative aspekter ved bruken av stoffet, graden av vitenskapelig interesse i bruken av stoffet (slik det avspeiles i offentliggjort vitenskapelig litteratur) og samsvar mellom de vitenskapelige vurderingene. Det kan derfor være nødvendig å anvende ulike perioder for å fastslå «anerkjent medisinsk bruk» for ulike stoffer. Under alle omstendigheter kan perioden som er nødvendig for å fastslå en «anerkjent medisinsk bruk» av en bestanddel i et legemiddel, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterte bruken av stoffet som legemiddel i Fellesskapet.
- b) Dokumentasjonen som framlegges av søkeren, skal dekke alle aspekter av sikkerhetsvurderingen, og skal omfatte eller vise til en oversikt over relevant litteratur, slik at det tas hensyn til undersøkelser som er foretatt før og etter markedsføring, og offentliggjort vitenskapelig litteratur om erfaringene i form av epidemiologiske undersøkelser, særlig sammenlignende epidemiologiske undersøkelser. All dokumentasjon, både positiv og negativ, skal formidles.
- c) Man skal være særlig oppmerksom på manglende informasjon, og det skal begrunnes hvorfor det kan hevdes at legemiddelets virkning er påvist selv om noen undersøkelser mangler.
- d) Ekspertrapporten skal forklare relevansen av alle framlagte data angående preparater som er forskjellige fra preparatet som skal markedsføres. Det skal vurderes om preparatet som er undersøkt, kan anses for å tilsvare preparatet som det gis markedsføringstillatelse for, trass i de eksisterende forskjellene.
- e) Erfaringer etter markedsføring av andre preparater som inneholder samme bestanddeler, er av særlig betydning, og søkerne bør legge særlig vekt på dette spørsmålet.

—————

VEDLEGG II

DEL A

Opphevede direktiver med påfølgende endringer (jf. artikkel 128)

Rådsdirektiv 65/65/EØF (EFT 22 av 9.2.1965, s. 369/65)

Rådsdirektiv 66/454/EØF (EFT 144 av 5.8.1966, s. 2658/66)

Rådsdirektiv 75/319/EØF (EFT L 147 av 9.6.1975, s. 13)

Rådsdirektiv 83/570/EØF (EFT L 332 av 28.11.1983, s. 1)

Rådsdirektiv 87/21/EØF (EFT L 15 av 17.1.1987, s. 36)

Rådsdirektiv 89/341/EØF (EFT L 142 av 25.5.1989, s. 11)

Rådsdirektiv 92/27/EØF (EFT L 113 av 30.4.1992, s. 8)

Rådsdirektiv 93/39/EØF (EFT L 214 av 24.8.1993, s. 22)

Rådsdirektiv 75/318/EØF (EFT L 147 av 9.6.1975, s. 1)

Rådsdirektiv 83/570/EØF

Rådsdirektiv 87/19/EØF (EFT L 15 av 17.1.1987, s. 31)

Rådsdirektiv 89/341/EØF

Kommisjonsdirektiv 91/507/EØF (EFT L 270 av 26.9.1991, s. 32)

Rådsdirektiv 93/39/EØF

Kommisjonsdirektiv 1999/82/EF (EFT L 243 av 15.9.1999, s. 7)

Kommisjonsdirektiv 1999/83/EF (EFT L 243 av 15.9.1999, s. 9)

Rådsdirektiv 75/319/EØF

Rådsdirektiv 78/420/EØF (EFT L 123 av 11.5.1978, s. 26)

Rådsdirektiv 83/570/EØF

Rådsdirektiv 89/341/EØF

Rådsdirektiv 92/27/EØF

Rådsdirektiv 93/39/EØF

Kommisjonsdirektiv 2000/38/EF (EFT L 139 av 10.6.2000, s. 28)

Rådsdirektiv 89/342/EØF (EFT L 142 av 25.5.1989, s. 14)

Rådsdirektiv 89/343/EØF (EFT L 142 av 25.5.1989, s. 16)

Rådsdirektiv 89/381/EØF (EFT L 181 av 28.6.1989, s. 44)

Rådsdirektiv 92/25/EØF (EFT L 113 av 30.4.1992, s. 1)

Rådsdirektiv 92/26/EØF (EFT L 113 av 30.4.1992, s. 5)

Rådsdirektiv 92/27/EØF

Rådsdirektiv 92/28/EØF (EFT L 113 av 30.4.1992, s. 13)

Rådsdirektiv 92/73/EØF (EFT L 297 av 13.10.1992, s. 8)

DEL B

Frister for innarbeiding i nasjonal lovgivning (jf. artikkel 128)

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

⁽¹⁾ Innarbeidingsfrist for Hellas, Spania og Portugal.

⁽²⁾ Unntatt del A nr. 3.3 i del II av vedlegget.

⁽³⁾ Innarbeidingsfrist for del A nr. 3.3. i del II av vedlegget.

⁽⁴⁾ Unntatt når det gjelder artikkel 1 nr. 6.

⁽⁵⁾ Innarbeidingsfrist for artikkel 1 nr. 7.

VEDLEGG III
SAMMENLIGNINGSTABELL

Dette dir.	65/65/EØF	75/318/EØF	75/319/EØF	89/342/EØF	89/343/EØF	89/381/EØF	92/25/EØF	92/26/EØF	92/27/EØF	92/28/EØF	92/73/EØF
Art. 1 nr. 1-3	Art. 1 nr. 1-3										
Art. 1 nr. 4		Vedlegg	Art. 1 nr. 1 og 2								
Art. 1 nr. 5											Art. 1
Art. 1 nr. 6-9					Art. 1 nr. 2						
Art. 1 nr. 10						Art. 1 nr. 1					
Art. 1 nr. 11-16		Art. 29b nr. 1									
Art. 1 nr. 17-18							Art. 1 nr. 2				
Art. 1 nr. 19								Art. 1 nr. 2, annet punktum			
Art. 1 nr. 20-26									Art. 1 nr. 2		
Art. 1 nr. 27			Art. 8 nr. 1								
Art. 1 nr. 28			Art. 10 nr. 1								
Art. 2	Art. 2 nr. 1										
Art. 3 nr. 1 og 2	Art. 1 nr. 4 og 5										
	Art. 2 nr. 3 første strekpunkt										
Art. 3 nr. 3 og 4	Art. 2 nr. 3 annet og tredje strekpunkt										
Art. 3 nr. 5					Art. 1 nr. 1						
Art. 3 nr. 6						Art. 1 nr. 2					
Art. 4 nr. 1					Art. 1 nr. 3						
Art. 4 nr. 2						Art. 1 nr. 3					

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

