

## BEK nr 1239 af 12/12/2005 Gældende

Offentliggørelsesdato: 16-12-2005

Sundheds- og Ældreministeriet

### Senere ændringer til forskriften

- BEK nr 782 af 29/06/2007
- BEK nr 986 af 13/10/2009
- BEK nr 463 af 26/04/2010
- BEK nr 828 af 01/08/2012
- BEK nr 1282 af 14/12/2012

### Ændrer i/ophæver

- BEK nr 1005 af 20/10/2005

### Oversigt (indholdsfortegnelse)

Kapitel 1	Indledning
Kapitel 2	Ansøgning om markedsføringstilladelse
Kapitel 3	Særlige bestemmelser om godkendelse af lægemidler
Kapitel 4	Særlige regler for ansøgning om markedsføringstilladelse til parallelimport af lægemidler
Kapitel 5	EU-procedurer for udstedelse af markedsføringstilladelser
Kapitel 6	Underretning af Lægemiddelstyrelsen om markedsføring m.m.
Kapitel 7	Ikrafttrædelses- og overgangsbestemmelser
Bilag 1	
Bilag 2	Bilag 2 indeholder direktiv 2001/82/EF om analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske normer og forskrifter for afprøvning af veterinærmedicinske præparater

### Den fulde tekst

# Bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.<sup>1)</sup>

I medfør af § 34 og 37, i lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler, fastsættes:

## Kapitel 1

### Indledning

§ 1. Denne bekendtgørelse omfatter lægemidler til mennesker og dyr, der skal godkendes, jf. lægemiddellovens § 7 eller hvor markedsføringstilladelse er udstedt.

Stk. 2. Bekendtgørelsen gælder for naturlægemidler, traditionelle plantelægemidler, homøopatiske lægemidler, vitamin- og mineralpræparater og radioaktive lægemidler, dog med de modifikationer som følger af de særlige bekendtgørelser om disse lægemidler.

Stk. 3. Denne bekendtgørelse berører ikke anvendelsesområdet for Europa-Kommissionens forordning om behandling af ændringer i betingelserne i markedsføringstilladelser, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder, eller Europa-Kommissionens forordning om behandling af ændringer i betingelserne i markedsføringstilladelser udstedt i henhold til Rådets forordning (EF) nr. 726/2004.

## Kapitel 2

### Ansøgning om markedsføringstilladelse

§ 2. Den dokumentation der skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse for et lægemiddel til mennesker og dyr skal opfylde reglerne i direktiverne i henholdsvis bilag 1 om lægemidler til mennesker og bilag 2 om lægemidler til dyr.

§ 3. Ansøgningen i henhold til § 8 i lov om lægemidler skal indeholde følgende oplysninger og dokumenter:

- 1) Navn og adresse på ansøgeren samt på fremstilleren/fremstillerne.
- 2) Det ansøgte lægemiddels navn, jf. lægemiddellovens § 58.
- 3) Kvalitativ og kvantitativ oplysning om alle lægemidlets bestanddele, herunder
  - a) det internationale fællesnavn (INN), der anbefales af Verdenssundhedsorganisationen, hvis et sådant findes, eller
  - b) en henvisning til det kemiske navn (betegnelse),
- 4) En vurdering af de risici, som lægemidlet kan indebære for miljøet. Indvirkningen skal vurderes, og der skal i konkrete tilfælde indføres særlige bestemmelser med henblik på at begrænse den.
- 5) En beskrivelse af fremstillingsmetoden.
- 6) Terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger.
- 7) Dosering, lægemiddelform, anvendelsesmåde samt formodet holdbarhed, for lægemidler til dyr skal doseringen angives for de forskellige dyrearter, som det er bestemt for.
- 8) Hvis det er nødvendigt, skal der angives årsager til eventuelle forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger ved opbevaring af lægemidlet, ved dets administration til patienten eller dyret og ved bortskaffelse af affaldsprodukter samt en angivelse af eventuelle miljøfarer ved lægemidlet. For lægemidler til dyr skal endvidere om nødvendigt angives eventuel risiko for menneskers, dyrs og planters sundhed.
- 9) En beskrivelse af de kontrolmetoder, som fremstilleren anvender, for eksempel kvalitative og kvantitative analyser af indholdsstofferne og af det færdige produkt, særlige prøver, undersøgelse for indhold af tungmetaller, holdbarhedsundersøgelser, biologiske og toksikologiske prøver, samt prøver til kontrol af mellemprodukter under fremstillingen.
- 10) Resultater af fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske prøver, farmakologiske og toksikologiske undersøgelser samt af kliniske afprøvninger.
- 11) Et udkast til produktresumé, jf. §§ 7 og 8, prøver af eller udkast til mærkning og indlægsseddel, samt resultater af de evalueringer, der er forelagt i samarbejde med patientgrupper.
- 12) Bevis for at fremstilleren i sit hjemland er godkendt af myndighederne til fremstilling af den pågældende type lægemidler.
- 13) Genpart af en eventuel tilladelse til markedsføring af lægemidlet i et andet EU/EØS-land eller i et land udenfor EU/EØS (tredjeland) sammen med en liste over de EU/EØS-lande, hvor en ansøgning om markedsføringstilladelse er til behandling. Genpart af produktresuméet og indlægssedlen, som foreslået fra ansøgerens side eller godkendt af det andet EU/EØS-lands myndigheder. Oplysninger om eventuelle afgørelser om nægtelse af tilladelse, uanset om det drejer sig om Den Europæiske Union eller lande udenfor Unionen, og begrundelserne for disse.
- 14) For lægemidler til fødevarerproducerende dyr angivelse af den tilbageholdelsestid, der ved normal forskriftsmæssig brug skal iagttages fra den sidste behandling af dyret med det pågældende lægemiddel, indtil dyret må anvendes til fremstilling af fødevarer, med henblik på at sikre at disse ikke indeholder restkoncentrationer, der overstiger de fastsatte maksimalgrænser.
- 15) For lægemidler til fødevarerproducerende dyr, som indeholder nye aktive stoffer, som ikke er nævnt i bilag I, II eller III til forordning 2377/90 en kopi af de dokumenter, der er forelagt Det Europæiske Lægemiddelagentur i overensstemmelse med denne forordning.
- 16) En detaljeret beskrivelse af lægemiddelovervågningen og, hvis det er relevant, for det program for risikostyring, som ansøgeren agter at indføre.
- 17) Dokumentation for at ansøgeren råder over en sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågningen, samt det nødvendige udstyr til at rapportere om enhver formodet bivirkning i Den Europæiske Union eller i et tredjeland.
- 18) For lægemidler til mennesker skal ansøgningen tillige indeholde en erklæring om, at eventuelle kliniske forsøg gennemført uden for EU opfylder de etiske krav i direktiv 2001/20/EF.
- 19) For lægemidler til mennesker en genpart af en eventuel udpegning af lægemidlet til en sjælden sygdom i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 141/2000 af 16. december 1999 om lægemidler til sjældne sygdomme, ledsaget af en genpart af Det Europæiske Lægemiddelagents udtalelse herom.

§ 4. De oplysninger, som gives efter § 3, nr. 13, skal ajourføres regelmæssigt overfor Lægemiddelstyrelsen.

§ 5. De dokumenter og oplysninger, som jf. § 3, nr. 9 og 10, skal ledsage ansøgningen, skal være udformet af virksomhedens sagkyndige med de fornødne tekniske og professionelle kvalifikationer indenfor de pågældende områder samt være underskrevet af disse sagkyndige. En kort levnedesbeskrivelse for virksomhedens sagkyndige vedlægges hver rapport.

Stk. 2. Såfremt ansøgningen indgives efter § 18 og der herved refereres til bibliografisk dokumentation, skal de pågældende sagkyndige i virksomheden begrunde anvendelsen af den i § 18 nævnte bibliografiske dokumentation på de betingelser, som fremgår af direktiverne optaget i henholdsvis bilag 1 og 2.

#### *Udførlige resumeer*

§ 6. Ansøgningen skal indeholde udførlige resumeer om den i § 3, nr. 9 og 10, omhandlede dokumentation. Dette gælder også for ansøgninger indgivet efter § 9.

#### *Produktresuméer*

§ 7. Produktresuméet for lægemidler til mennesker skal indeholde følgende oplysninger i den nævnte rækkefølge:

- 1) Lægemidlets navn efterfulgt af styrke og lægemiddelform.
- 2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning for aktive indholdsstoffer og hjælpestoffer. Ved angivelsen af sammensætningen anvendes International Nonproprietary Name (INN-navn), Ph.Eur. navn, DLS-navn, fællesnavn eller kemisk betegnelse.
- 3) Lægemiddelformen.
- 4) Kliniske oplysninger:
  - a) terapeutiske indikationer,
  - b) dosering og administrationsmåde for voksne og i fornødent omfang for børn,
  - c) kontraindikationer,

- d) særlige advarsler og forsigtighedsregler vedr. brugen. For immunologiske lægemidler skal tillige fremgå særlige forsigtighedsforanstaltninger, der skal iagttages af den enkelte patient samt de personer, der håndterer det immunologiske lægemiddel,
  - e) interaktion med andre lægemidler samt andre former for interaktion,
  - f) anvendelse under graviditet og amning,
  - g) trafikfarlighed samt evnen til at betjene maskiner,
  - h) bivirkninger og
  - i) overdosering, evt. oplysning om symptomer, nødhjælpsbehandling og modgift.
- 5) Farmakologiske oplysninger:
    - a) farmakodynamiske oplysninger,
    - b) farmakokinetiske oplysninger, og
    - c) prækliniske oplysninger.
  - 6) Farmaceutiske oplysninger:
    - a) liste over hjælpestoffer,
    - b) væsentlige uforlideligheder,
    - c) holdbarhed, hvis det er nødvendigt efter lægemidlets rekonstitution eller efter at beholderen er åbnet første gang,
    - d) særlige opbevaringsforhold,
    - e) beholderens indhold og art, og
    - f) eventuelt særlige forholdsregler for bortskaffelse af det brugte lægemiddel eller affald, der stammer fra dette lægemiddel
  - 7) Navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen, og evt. repræsentant.
  - 8) Markedsføringstilladelsens nummer.
  - 9) Dato for første tilladelse eller forlængelse af tilladelsen.
  - 10) Dato for seneste revision.
- Stk. 2.* For radioaktive lægemidler skal der endvidere fremlægges:
- 1) fuldstændige supplerende oplysninger om den interne strålingsdosimetri og
  - 2) supplerende detaljerede instruktioner om færdigtillberedning og kontrol med kvaliteten af produktet og i givet fald den længste opbevaringstid, hvorunder et mellemprodukt, som f.eks. et eluat eller et brugsklart radioaktivt lægemiddel opfylder sine specifikationer.

**§ 8.** Produktresuméet for lægemidler til dyr skal indeholde følgende oplysninger i den nævnte rækkefølge:

- 1) Lægemidlets navn efterfulgt af styrke og lægemiddelform.
- 2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning for aktive indholdsstoffer og hjælpestoffer som skal være bekendt med henblik på forsvarlig brug af lægemidlet. Ved angivelsen af sammensætningen skal International Nonproprietary Names (INN-navne) anvendes, såfremt der eksisterer sådanne, ellers anvendes enten det almindelige navn eller den kemiske beskrivelse af stoffet.
- 3) Lægemiddelformen.
- 4) Kliniske oplysninger:
  - a) dyrearter, lægemidlet er beregnet for,
  - b) terapeutiske indikationer for de dyrearter, lægemidlet er beregnet for,
  - c) kontraindikationer,
  - d) særlige advarsler for de enkelte dyrearter, som lægemidlet er beregnet til,
  - e) særlige forsigtighedsregler vedr. brugen, herunder for den person, der behandler dyr med lægemidlet,
  - f) bivirkninger (hyppighed og grad),
  - g) anvendelse under drægtighed, diegivning og ægproduktion,
  - h) interaktion med andre lægemidler samt andre former for interaktion,
  - i) dosering og administrationsmåde,
  - j) overdosering, evt. oplysning om symptomer, nødhjælpsbehandling og modgift, og
  - k) tilbageholdelsestid for de forskellige dyrearter/fødevarer, herunder dyrearter/fødevarer med tilbageholdelsestiden nul.
- 5) Farmakologiske egenskaber i form af farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaber.
- 6) Farmaceutiske oplysninger:
  - a) liste over hjælpestoffer,
  - b) væsentlige uforlideligheder,
  - c) holdbarhed, hvis det er nødvendigt efter lægemidlets rekonstitution eller efter at beholderen er åbnet første gang,
  - d) særlige forsigtighedsregler ved opbevaring,
  - e) beholderens sammensætning og art, og
  - f) eventuelt særlige forholdsregler, der skal træffes ved bortskaffelse af ubrugte produkter eller affald.
- 7) Navn eller firmanavn og adresse for indehaveren af markedsføringstilladelsen og evt. repræsentant.
- 8) Markedsføringstilladelsens nummer/-numre.
- 9) Dato for første tilladelse eller forlængelse af tilladelsen.
- 10) Dato for seneste revision.

#### *Generiske lægemidler*

**§ 9.** Ansøgeren behøver ikke fremlægge den i § 3, nr. 10, anførte toksikologiske, farmakologiske og kliniske dokumentation, hvis ansøgeren kan godtgøre, at lægemidlet er en generisk udgave af et referencelægemiddel, der er eller har været godkendt i Danmark eller i et andet EU/EØS-land i mindst otte år (den forkortede procedure).

*Stk. 2.* Et generisk lægemiddel som godkendes efter stk. 1, må ikke markedsføres, før der er forløbet ti år fra udstedelsen af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet.

*Stk. 3.* Ved ansøgninger i henhold til stk. 1 skal ansøgeren angive navnet på den medlemsstat, hvor referencelægemidlet er eller har været godkendt.

**§ 10.** Ved referencelægemiddel forstås et lægemiddel, der er blevet godkendt i henhold til lægemiddelovens § 7 og denne bekendtgørelses § 3.

§ 11. Indgives en ansøgning i henhold til den forkortede procedure i § 9, er det ikke nødvendigt ved godkendelsen at indbefatte de dele af produktresumeeet for referencelægemidlet, der henviser til terapeutiske indikationer eller doseringsanvisninger, som stadig er omfattet af patentlovgivningen på det tidspunkt, hvor det generiske lægemiddel markedsføres.

§ 12. For lægemidler til mennesker forlænges den tiårige periode som nævnt i § 9, stk. 2 til maksimalt 11 år, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen i løbet af de første otte år af tiårsperioden opnår en tilladelse til en eller flere nye terapeutiske indikationer, der vurderes at udgøre en vigtig klinisk fordel i forhold til eksisterende behandlingsformer.

Stk. 2. Udover de i stk. 1 nævnte tilfælde gives der endvidere databeskyttelse i en ikke-kumulativ periode på et år, når ansøgningen vedrører en ny indikation for et velkendt stof, forudsat at der er foretaget væsentlige prækliniske eller kliniske undersøgelser for den nye indikation.

§ 13. For lægemidler til fisk og bier er perioden i § 9, stk. 2, 13 år.

Stk. 2. For lægemidler beregnet til en eller flere fødevarerproducerende dyrearter, og som indeholder et nyt aktivt stof, der pr. 30. april 2004 endnu ikke var godkendt i Den Europæiske Union, forlænges den tiårige periode, jf. § 9, stk. 2, med et år for enhver udvidelse af markedsføringstilladelsen til at omfatte en anden fødevarerproducerende dyreart, hvis udvidelsen godkendes senest fem år efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse. Denne periode kan dog ikke overstige 13 år i alt for en markedsføringstilladelse, som vedrører mindst fire fødevarerproducerende dyrearter.

Stk. 3. Den tiårige periode, jf. § 9, stk. 2, kan alene forlænges til elleve, tolv eller tretten år for et lægemiddel som er beregnet til en fødevarerproducerende dyreart, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ligeledes oprindeligt har ansøgt om fastsættelse af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer for de dyrearter, der er omfattet af tilladelsen.

§ 14. Når Lægemiddelstyrelsen af en kompetent myndighed i en anden medlemsstat anmodes om at bekræfte, at et referencelægemiddel er eller har været godkendt i Danmark, at give oplysning om referenceproduktets fulde sammensætning samt udlevere anden relevant dokumentation skal anmodningen imødekommes senest en måned efter modtagelsen.

§ 15. Ved generisk lægemiddel forstås et lægemiddel, der har:

- 1) samme kvalitative og kvantitative sammensætning af aktive stoffer,
- 2) samme lægemiddelform som referencelægemidlet samt
- 3) hvis bioækvivalens med referencelægemidlet er blevet påvist ved relevante biotilgængelighedsundersøgelser.

Stk. 2. Ved vurderingen af, om der er tale om et generisk lægemiddel betragtes forskellige salte, estere, ætere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et aktivt stof som samme aktive stof, med mindre det afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning. Foreligger der en sådan afvigelse skal ansøgeren forelægge yderligere oplysninger, der godtgør, at de forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt aktivt stof er sikre og/eller virkningsfulde.

Stk. 3. Forskellige orale lægemiddelformer med øjeblikkelig frigivelse betragtes som en og samme lægemiddelform i denne sammenhæng.

Stk. 4. Ansøgeren til en markedsføringstilladelse til et generisk lægemiddel kan undlade at gennemføre undersøgelser af biotilgængelighed, hvis det kan påvises, at det generiske lægemiddel opfylder de relevante kriterier for undtagelse som defineret i vejledninger for bioækvivalens.

§ 16. Hvis et lægemiddel ikke er omfattet af definitionen af et generisk lægemiddel, jf. § 15, eller bioækvivalens ikke kan påvises ved undersøgelser af biotilgængeligheden, eller i tilfælde af ændringer set i forhold til referencelægemidlet, af de aktive stoffer, de terapeutiske indikationer, styrken, lægemiddelformen eller administrationsvejen, skal resultaterne af relevante prækliniske eller kliniske forsøg forelægges.

Stk. 2. For lægemidler til dyr skal endvidere forelægges relevante sikkerhedsundersøgelser og undersøgelser for restkoncentrationer.

§ 17. Hvis et biologisk lægemiddel, der svarer til et biologisk referencelægemiddel, ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk lægemiddel, jf. § 15, navnlig på grund af forskelle som følge af råvaren eller fordi fremstillingsprocesserne for det biologiske lægemiddel og det biologiske referenceprodukt er forskellige, skal der forelægges resultater af relevante prækliniske og kliniske forsøg med relation til disse betingelser.

Stk. 2. De supplerende data som omhandlet i stk. 1, skal opfylde de relevante kriterier i bilag 1 og 2 for henholdsvis mennesker og dyr.

#### *Andre ansøgningstyper*

§ 18. Ansøgeren behøver ikke fremlægge den i § 3, nr. 10, anførte toksikologiske, farmakologiske og kliniske dokumentation, hvis ansøgeren kan påvise:

- 1) at de aktive stoffer, som indgår i lægemidlet, har fundet almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område i mindst ti år indenfor Den Europæiske Union, og
- 2) at de er effektive og tilstrækkeligt sikre i forhold til de i bilag 1 og 2 fastsatte betingelser for lægemidler til henholdsvis mennesker og dyr.

Stk. 2. I de i stk. 1 omhandlede tilfælde skal ansøgeren i stedet for forsøgsresultater forelægge bibliografisk videnskabelig litteratur.

Stk. 3. For lægemidler til dyr kan den evalueringsrapport om fastsættelse af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer, der offentliggøres af Det Europæiske Lægemiddelagentur anvendes som videnskabelig litteratur, især for så vidt angår sikkerhedsundersøgelserne.

Stk. 4. Hvis en ansøger henviser til videnskabelig litteratur, jf. stk. 1, med henblik på at opnå en tilladelse vedrørende en fødevarerproducerende dyreart og for det samme lægemiddel fremlægger nye undersøgelser for restkoncentrationer og nye kliniske forsøg med henblik på at opnå en tilladelse vedrørende en anden fødevarerproducerende dyreart, kan tredjemand ikke henviser til sådanne undersøgelser og forsøg, jf. § 9, stk. 1, i en periode på tre år efter datoen for udstedelse af den tilladelse, som undersøgelserne har givet grundlag for.

**§ 19.** Hvis et ansøgt nyt lægemiddel indeholder kendte aktive stoffer, som hidtil ikke har været brugt i den ansøgte kombination til terapeutiske formål, skal der forelægges resultater af nye prækliniske og kliniske forsøg for den nye kombination, uden at det dog er nødvendigt at fremlægge dokumentation for hvert enkelt aktivt stof.

*Stk. 2.* For lægemidler til dyr skal der endvidere om nødvendigt forelægges resultater af sikkerhedsundersøgelser og af undersøgelser for restkoncentrationer.

**§ 20.** Efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse kan indehaveren give sit samtykke til, at der henvises til den farmaceutiske, prækliniske og kliniske dokumentation, der er indeholdt i lægemidlets sagsakter med henblik på behandling af en senere ansøgning for et lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer og samme lægemiddelform.

*Stk. 2.* For lægemidler til dyr kan samtykket omfatte sikkerhedsundersøgelser og undersøgelser for restkoncentrationer.

#### *Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling*

**§ 21.** Ved behandlingen af den indgivne ansøgning kontrollerer Lægemiddelstyrelsen, at materialet er fyldestgørende og i overensstemmelse med §§ 3, 9, 18, 19 og 20 samt afgør, om betingelserne for udstedelse af en markedsføringstilladelse, jf. lægemiddelovens § 8, er opfyldt.

*Stk. 2.* Markedsføringstilladelse til lægemidler til dyr, som er beregnet til behandling af fødevarerproducerende dyr udstedes ikke, medmindre det eller de pågældende stoffer, der kan være farmakologisk virksomme, er opført i bilag I, II eller III i Rådets forordning nr. 2377/90 om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer af veterinærmedicinske lægemidler i animalske levnedsmidler.

*Stk. 3.* Ansøgning om markedsføringstilladelse til immunologiske lægemidler til dyr kan afslås, såfremt den sygdom, som lægemidlet er beregnet til at fremkalde immunitet mod, stort set ikke forekommer her i landet, eller såfremt lægemidlets anvendelse griber forstyrrende ind i gennemførelse af et nationalt program til diagnosticering, bekæmpelse eller udryddelse af sygdomme hos dyr eller gør det vanskeligt at udelukke, at levende dyr, fødevarer eller produkter fra behandlede dyr er kontaminerede.

*Stk. 4.* Afslag i medfør af stk. 3 kan ligeledes gives i tilfælde, hvor der er ansøgt efter den decentrale procedure som beskrevet i § 45.

*Stk. 5.* Lægemiddelstyrelsen skal underrette Europa-Kommissionen, såfremt ansøgning om markedsføringstilladelse afslås i henhold til stk. 3 og 4.

**§ 22.** Lægemiddelstyrelsen kan kræve, at ansøgeren supplerer materialet med yderligere oplysninger udover § 3. I så tilfælde suspenderes den i § 24 nævnte frist, indtil de krævede oplysninger er modtaget. Den nævnte frist suspenderes ligeledes i de perioder, hvor ansøgeren gives lejlighed til at fremsætte kommentarer.

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

*Stk. 2.* Lægemiddelstyrelsen kan i samråd med Fødevarestyrelsen eller EF-referencelaboratoriet sikre sig, at analysemetoden til påvisning af restkoncentrationer, som foreslået af ansøgeren i overensstemmelse med § 3, stk. 1, nr. 14 er tilfredsstillende.

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

**§ 25.** Lægemiddelstyrelsen indstiller behandlingen af en ansøgning, hvis der for det samme lægemiddel tillige er ansøgt om markedsføringstilladelse i et andet EU/EØS-land.

*Stk. 2.* I sådanne tilfælde underretter Lægemiddelstyrelsen det andet EU/EØS-land samt ansøgeren om sin beslutning.

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

**§ 26.** Når et lægemiddel har fået en første markedsføringstilladelse, skal eventuelle yderligere dyrearter, styrker, lægemiddelformer, administrationsveje og pakningsstørrelser samt alle ændringer og forlængelser også have en tilladelse eller omfattes af den oprindelige markedsføringstilladelse. Alle disse markedsføringstilladelser anses for at høre ind under samme samlede markedsføringstilladelse.

**§ 27.** Ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen sender Lægemiddelstyrelsen det godkendte produktresumé til indehaveren af markedsføringstilladelsen og/eller dennes repræsentant.

**§ 28.** Hvis et lægemiddel til mennesker ændrer udleveringsgruppe, jf. lægemiddelovens § 61, på grundlag af signifikante kliniske eller prækliniske forsøg, må Lægemiddelstyrelsen i et år efter ændringen ikke tage hensyn til resultaterne af disse forsøg ved behandlingen af en ansøgning fra en anden ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse om ændring af udleveringsgruppe for det samme aktive stof.

#### *Evalueringsrapporter*

**§ 29.** Ved udstedelsen af en markedsføringstilladelse udarbejder Lægemiddelstyrelsen en evalueringsrapport og bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de farmaceutiske, prækliniske og kliniske undersøgelser af det pågældende lægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, når der foreligger nye oplysninger af betydning for vurderingen af det pågældende lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller effekt.

#### *Offentliggørelse*

§ 30. Lægemiddelstyrelsen offentliggør udstedelse og tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser på sit netsted.

#### *Forlængelse af en markedsføringstilladelse*

§ 31. Når en markedsføringstilladelse skal forlænges, jf. lægemiddellovens § 27, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen overfor Lægemiddelstyrelsen redegøre for, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal endvidere fremsende en ajourført beskrivelse af dokumentationen med de ændringer, der har været forelagt Lægemiddelstyrelsen siden udstedelsen af markedsføringstilladelsen samt den seneste periodiske sikkerhedsopdatering.

### Kapitel 3

#### *Særlige bestemmelser om godkendelse af lægemidler*

§ 32. Når hensynet til folkesundheden kræver det, kan Lægemiddelstyrelsen godkende et lægemiddel til mennesker til salg eller udlevering,

- 1) hvis der i et andet EU/EØS-land er udstedt markedsføringstilladelse til lægemidlet og
- 2) lægemidlet ikke har en markedsføringstilladelse i Danmark, og der ikke er indgivet ansøgning herom.

*Stk. 2.* Inden godkendelse i medfør af stk. 1, skal Lægemiddelstyrelsen,

- 1) underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen i den medlemsstat, hvor lægemidlet er godkendt, om overvejelserne om at godkende lægemidlet, og
- 2) anmode den myndighed, der har udstedt markedsføringstilladelse til lægemidlet, om at fremlægge markedsføringstilladelsen samt den evalueringsrapport, der ligger til grund for udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

*Stk. 3.* Når et lægemiddel godkendes i henhold til stk. 1, skal Lægemiddelstyrelsen påse overholdelsen af lovens krav, navnlig for så vidt angår mærkning, udleveringsstatus, reklame for samt bivirkningsovervågning og kontrol af lægemidlet, og kan i den forbindelse stille vilkår herom til indehaveren af godkendelsen til markedsføring.

*Stk. 4.* Lægemiddelstyrelsen skal underrette Europa-Kommissionen om lægemidler, der godkendes i henhold til stk. 1, herunder ændringer, suspensioner og tilbagekaldelser, som styrelsen foretager vedrørende disse lægemidler.

§ 33. Når sundhedssituationen kræver det, kan Lægemiddelstyrelsen tillade salg eller udlevering af lægemidler til dyr, uanset at lægemidlet ikke har en markedsføringstilladelse i Danmark.

§ 34. I tilfælde af alvorlige epizootiske sygdomme kan Lægemiddelstyrelsen midlertidigt tillade anvendelse af immunologiske lægemidler til dyr uden markedsføringstilladelse, hvis der ikke findes noget egnet lægemiddel til behandling af tilstanden. Styrelsen skal underrette Europa-Kommissionen om anvendelsesbetingelserne for lægemidlet.

*Stk. 2.* Når et dyr er genstand for import fra eller eksport til et tredjeland og er underlagt specifikke obligatoriske sundhedsbestemmelser, kan Lægemiddelstyrelsen tillade anvendelse af et immunologisk lægemiddel til det pågældende dyr, selv om der i Danmark ikke er udstedt nogen tilladelse til markedsføring af lægemidlet, men det er godkendt i henhold til lovgivningen i det pågældende tredjeland.

### Kapitel 4

#### *Særlige regler for ansøgning om markedsføringstilladelse til parallelimport af lægemidler*

§ 35. Følgende betingelser skal være opfyldt for at Lægemiddelstyrelsen kan udstede markedsføringstilladelse til parallel import af et lægemiddel:

- 1) det direkte forhandlede lægemiddel, som det parallelimporterede lægemiddel søges importeret i forhold til, skal have en markedsføringstilladelse i Danmark. De to lægemidler skal endvidere have samme aktive stof og samme lægemiddelform,
- 2) det parallelimporterede lægemiddel skal importeres fra et EU/EØS-land,
- 3) det parallelimporterede lægemiddel skal være dækket af en gældende markedsføringstilladelse fra et EU/EØS-land (efterfølgende betegnet eksportlandet), og
- 4) der må ikke være forskelle af terapeutisk betydning mellem det parallelimporterede og det direkte forhandlede lægemiddel.

*Stk. 2.* Ansøgning om markedsføringstilladelse til et parallelimporteret lægemiddel skal indgives på et af Lægemiddelstyrelsen udarbejdet ansøgningsskema.

*Stk. 3.* Der skal ansøges om markedsføringstilladelse til parallelimport fra hvert enkelt eksportland.

§ 36. Lægemiddelstyrelsen kan af hensyn til patientsikkerheden forlange særlig dokumentation for biologiske lægemidler, som ønskes parallelimporteret.

§ 37. Markedsføringstilladelse til parallelimport af et lægemiddel udstedes under den forudsætning, at lægemidlet har samme kvalitet og opfylder samme betingelser for udstedelse af markedsføringstilladelse som det direkte forhandlede lægemiddel.

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

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

§ 39. Parallelimportøren skal holde Lægemiddelstyrelsen underrettet om eventuelle senere ændringer i det parallelimporterede lægemiddel og i de forhold, som lå til grund for udstedelsen af markedsføringstilladelse til parallelimport af et lægemiddel.

§ 40. En parallelimportør skal underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen til det direkte forhandlede lægemiddel og Lægemiddelstyrelsen om sin hensigt om at importere produktet.

## Kapitel 5

### *EU-procedurer for udstedelse af markedsføringstilladelser*

§ 41. I de følgende bestemmelser refereres til Det Europæiske Lægemiddelagentur (herefter kaldet Agenturet), Udvalget for lægemidler til mennesker (herefter kaldet CHMP), Udvalget for lægemidler til dyr (herefter kaldet CVMP) og Udvalget for Plantelægemidler (herefter kaldet HMPC). For så vidt angår udvalgenes kompetence henvises til cirkulære om Lægemiddelstyrelsens opgaver i forbindelse med forskellige ansøgningsprocedurer. Agenturets og udvalgenes sammensætning og agenturets kompetence er reguleret i Forordning (EF) nr. 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur og Direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, som ændret ved Direktiv 2004/24/EF om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår traditionelle plantelægemidler.

§ 42. I de følgende bestemmelser refereres til en koordinationsgruppe for lægemidler til henholdsvis mennesker og dyr. Koordinationsgrupperne nedsættes med henblik på undersøgelse af alle spørgsmål vedrørende markedsføringstilladelser til lægemidler i to eller flere medlemslande efter de i dette kapitel fastlagte procedurer. Agenturet varetager sekretariatsfunktionen for koordinationsgrupperne, der består af en repræsentant for hver medlemsstat, der kan lade sig ledsage af sagkyndige. Repræsentanterne udnævnes for en periode på tre år, der kan forlænges.

Stk. 2. Koordinationsgrupperne fastsætter selv deres forretningsorden, der træder i kraft efter at Europa-Kommissionen har tiltrådt den.

### *Den gensidige anerkendelsesprocedure og den decentrale ansøgningsprocedure*

§ 43. Hvis en ansøger ønsker at opnå en markedsføringstilladelse i mere end et EU/EØS-land kan ansøgeren vælge at bruge enten den gensidige anerkendelsesprocedure eller den decentrale ansøgningsprocedure.

§ 44. Hvis der på ansøgningstidspunktet allerede er udstedt en markedsføringstilladelse for det ansøgte lægemiddel i et andet EU/EØS-land (referenceland), kan ansøgeren anmode Lægemiddelstyrelsen om at anerkende denne tilladelse. Denne procedure betegnes som den gensidige anerkendelsesprocedure.

Stk. 2. Til brug for Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling anmoder indehaveren af markedsføringstilladelsen referencelandet om at udarbejde eller opdatere en eksisterende evalueringsrapport, herunder produktresumé, mærkning og indlægsseddel for det ansøgte lægemiddel.

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

§ 45. Hvis der på ansøgningstidspunktet ikke foreligger en markedsføringstilladelse i EU/EØS kan ansøgeren indsende identisk ansøgningsmateriale i de berørte EU/EØS-lande og anmode referencelandet om at udarbejde udkast til såvel evalueringsrapport, produktresumé, mærkning og indlægsseddel. Denne procedure betegnes som den decentrale ansøgningsprocedure.

Stk. 2. Medmindre Lægemiddelstyrelsen har indvendinger vedr. lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller effekt for så vidt angår menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, godkender Lægemiddelstyrelsen inden 90 dage fra modtagelse af det andet lands evalueringsrapport, produktresumé, mærkning og indlægsseddel.

Stk. 3. Ansøgeren kan anmode Lægemiddelstyrelsen om at fungere som referenceland i den decentrale ansøgningsprocedure. I så fald udarbejder Lægemiddelstyrelsen udkast til en evalueringsrapport vedrørende det ansøgte lægemiddel samt udkast til produktresumé, mærkning og indlægsseddel. For lægemidler til dyr skal evalueringsrapporten indeholde en vurdering i henhold til § 13, stk. 2 og 3 eller § 18, stk. 4.

§ 46. Ved ansøgning efter den gensidige anerkendelses- og den decentrale ansøgningsprocedure skal ansøgeren attestere, at den indleverede dokumentation, er identisk med den dokumentation, der er indgivet i de andre berørte medlemsstater. Der skal endvidere fremlægges en liste over de medlemsstater, der er omfattet af ansøgningen.

Stk. 2. Dokumentationen som nævnt i stk. 1, skal omfatte samtlige administrative oplysninger samt det videnskabelige og tekniske materiale, der er omhandlet i §§ 3, 7, 8, 9, 18, 19 og 20.

§ 47. Hvis Lægemiddelstyrelsen på grund af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden ikke kan godkende evalueringsrapporten, produktresumeeet, mærkningen og indlægssedlen inden for 90 dage fra modtagelsen af referencelandets evalueringsrapport, produktresumé, mærkning og indlægsseddel, skal Lægemiddelstyrelsen udarbejde en detaljeret begrundelse herfor til referencelandet, de øvrige berørte medlemsstater og ansøgeren.

Stk. 2. For lægemidler til dyr kan en potentiel alvorlig risiko for dyrs sundhed eller for miljøet endvidere begrunde en manglende godkendelse, jf. stk. 1.

Stk. 3. Hvis Lægemiddelstyrelsen ikke har indvendinger imod referencelandets evalueringsrapport, produktresumé, mærkning og indlægsseddel, jf. stk. 1 og 2 anerkender og underretter styrelsen senest 30 dage fra tidspunktet for afgørelsen ansøgeren herom.

§ 48. Hvis det ansøgte lægemiddel er bestemt til brug for dyr, og Lægemiddelstyrelsen baserer sine indsigelser på § 21, stk. 3 betragtes Danmark ikke som en berørt medlemsstat i relation til procedurerne i §§ 44 og 45.

§ 49. Hvis Lægemedelstyrelsen har indsigelser, jf. § 47, stk. 1, forelægger styrelsen straks disse for koordinationsgruppen.

Stk. 2. Når der i koordinationsgruppen opnås enighed om et omstridt punkt udsteder Lægemedelstyrelsen en markedsføringstilladelse senest 30 dage fra tidspunktet for afgørelsen.

#### *Anerkendelse af danske markedsføringstilladelser*

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

Stk. 2. Indehaveren skal samtidig anmode Lægemedelstyrelsen om at udarbejde en evalueringsrapport, produktresumé, mærkning og indlægsseddel for det pågældende lægemiddel eller ajourføre en eksisterende evalueringsrapport. Udarbejdelsen skal finde sted inden 90 dage efter modtagelsen af anmodningen og de relevante dokumenter.

Stk. 3. Lægemedelstyrelsen sender evalueringsrapporten samt produktresumé, mærkning og indlægsseddel til de EU/EØS-lande, som er omfattet af ansøgningen, samtidig med at indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsender sin ansøgning til de pågældende lande.

#### *Indbringelse af sager for CHMP/CVMP/HMPC*

§ 51. Inden Lægemedelstyrelsen træffer afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en anden ændring i betingelserne for udstedelse af en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet, skal ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen eller Lægemedelstyrelsen i særlige tilfælde af interesse for Fællesskabet indbringe spørgsmålet for CHMP/CVMP/HMPC.

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

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

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

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

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

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

§ 54. Behandlingen af ansøgninger efter den gensidige anerkendelsesprocedure og den decentrale ansøgningsprocedure for udstedelse af markedsføringstilladelser eller CHMP/CVMP/HMPC-proceduren skal i øvrigt foregå i overensstemmelse med cirkulære om Lægemedelstyrelsens opgaver i forbindelse med forskellige ansøgningsprocedurer.

## Kapitel 6

### *Underretning af Lægemedelstyrelsen om markedsføring m.m.*

§ 55. Til brug for underretningen af Lægemedelstyrelsen i medfør af lov om lægemidlers § 22, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen benytte en dertil udarbejdet formular, der ligger på styrelsens netsted.

Stk. 2. Lægemedelstyrelsen skal modtage den i stk. 1 omtalte underretning mindst to måneder før markedsføringen midlertidigt eller permanent ophører, med mindre der foreligger særlige omstændigheder og mindst en uge forud for påbegyndelse af faktisk markedsføring.

## Kapitel 7

### *Ikrafttrædelses- og overgangsbestemmelser*

§ 56. Denne bekendtgørelse træder i kraft den 17. december 2005.

Stk. 2. Bekendtgørelse nr. 1005 af 20. oktober 2005 om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m. ophæves, dog således at ansøgninger der er indleveret, men endnu ikke færdigbehandlet den 30. oktober 2005 vil blive behandlet på grundlag af § 3 i bekendtgørelse nr. 165 af 13. marts 1995 om markedsføringstilladelse til lægemidler.

§ 57. De i §§ 9, 12, stk. 1 og 13 fastsatte beskyttelsesperioder finder ikke anvendelse på referencelægemidler, for hvilke der er indgivet ansøgning om godkendelse før den 30. oktober 2005. For disse lægemidler gælder beskyttelsesperioderne som fastsat i denne bestemmelses stk. 2.

Stk. 2. Et lægemiddel der er eller har været godkendt i Danmark efter hidtidig dansk lovgivning og som er blevet markedsført i Danmark før den 30. oktober 2005 kan anvendes som referencelægemiddel, når der er forløbet 6 år fra godkendelsen af lægemidlet.



*Indenrigs- og Sundhedsministeriet, den 12. december 2005*

Lars Løkke Rasmussen

/Paul Schüder

---

## KOMMISSIONENS DIREKTIV 2003/63/EF af 25. juni 2003

### om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR -

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, ændret ved direktiv 2002/98/EF, særlig artikel 120, og

ud fra følgende betragtninger:

(1)

Alle humanmedicinske lægemidler skal, før de kan markedsføres på EF's marked, tildeles en markedsføringstilladelse af en kompetent myndighed. Med henblik på udstedelse af markedsføringstilladelse skal der indgives en ansøgning indeholdende oplysninger og dokumenter vedrørende resultaterne af afprøvninger af og forsøg med lægemidlerne.

(2)

De detaljerede videnskabelige og tekniske krav i bilag I til direktiv 2001/83/EF må ændres for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og specielt de nye krav, der er fastsat i de nye retsfor skrifter. Udformningen og indholdet af ansøgningerne om markedsføringstilladelse må forbedres for at lette bedømmelsen og en bedre anvendelse af visse dele af ansøgningsmaterialet, som er fælles for flere lægemidler.

(3)

Inden for rammerne af International Conference on Harmonisation (ICH) blev der i 2000 opnået enighed om at fastlægge et harmoniseret format og en harmoniseret terminologi for et fælles teknisk dokument (Common Technical Document), gennem hvilket der kan opnås en homogen opbygning og udformning af ansøgninger om tilladelse til markedsføring af humanmedicinske lægemidler. Der bør derfor indføres standardiserede krav til ansøgninger om markedsføringstilladelse for hurtigst muligt at omsætte det fælles tekniske dokument i praksis.

(4)

De standardiserede krav til ansøgninger om markedsføringstilladelse (det harmoniserede format) bør anvendes for alle typer humanmedicinske lægemidler, uanset hvilken procedure der anvendes i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen. Nogle lægemidler har imidlertid sådanne særlige karakteristika, at ikke alle kravene til ansøgningen om markedsføringstilladelse kan opfyldes. For at tage hensyn til disse særlige forhold bør der være mulighed for at indgive en forenklet ansøgning.

(5)

Biologiske lægemidlers sikkerhed afhænger af, at der føres streng kontrol med deres udgangsmaterialer. Der er i direktiv 2002/98/EF om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved tapning, testning, behandling, opbevaring og distribution af humant blod og blodkomponenter og om ændring af direktiv 2001/83/EF fastlagt krav vedrørende menneskelige donorers egnethed og kontrollen med udgangsmaterialer til lægemidler fremstillet på basis af plasma. Artikel 109 i direktiv 2001/83/EF er blevet ændret. Lægemidler fremstillet på basis af plasma er pr. definition biologiske lægemidler, hvis fremstilling er baseret på, at humant plasma som udgangsmateriale håndteres omhyggeligt. For at tage højde for, at samme plasmamateriale i de fleste tilfælde anvendes til forskellige lægemidler, og at en væsentlig del af ansøgningsmaterialet følgelig kan være fælles for en hel række andre ansøgninger vedrørende helt forskellige lægemidler fremstillet på basis af plasma, bør der indføres et nyt system med det formål at forenkle procedurene for både godkendelse og senere ændringer af lægemidler fremstillet på basis af humant plasma. Med henblik herpå bør begrebet Plasma Master File (PMF) indføres, især for at samle den nationale ekspertise og for at opnå, at der gennem EMEA's koordinering kun skal foretages en enkelt bedømmelse. En PMF bør være et selvstændigt dokument, som er uafhængigt af ansøgningen om markedsføringstilladelse, og gennem hvilket der kan opnås en harmoniseret kontrol med de relevante oplysninger om de udgangsmaterialer, der anvendes ved fremstilling af lægemidler på basis af plasma. PMF-systemet bør bestå af en bedømmelse i to faser: først skal der foretages en bedømmelse af PMF på EF-plan, og resultatet heraf, nærmere bestemt et certifikat for overensstemmelse med EF-lovgivningen for hver PMF, skal tages i betragtning af de kompetente nationale myndigheder, således at de ikke foretager en yderligere efterfølgende bedømmelse. I anden fase foretages der en bedømmelse af det færdige lægemiddel fremstillet på basis af plasma, der indeholder den ændrede del af PMF (de to hoveddele af indholdet, plasmaets oprindelse og plasmakvalitet/plasmasikkerhed). Denne bedømmelse bør fortsat foretages af den kompetente myndighed, som udstedte tilladelsen til markedsføring af lægemidlet fremstillet på basis af plasma.

(6)

I forbindelse med vacciner til humanmedicinsk anvendelse kan samme antigen være fælles for flere lægemidler (vacciner), og eventuelle ændringer af et bestemt antigen kan i sig selv have indflydelse på flere vacciner, der er godkendt ved forskellige procedurer. For at forenkle de eksisterende procedurer for bedømmelse af sådanne vacciner, både i forbindelse med udstedelse af den første markedsføringstilladelse og i forbindelse med senere ændringer af den som følge af ændringer i fremstillingsprocessen, bør der indføres et nyt system baseret på begrebet Vaccine Antigen Master File (VAMF). Denne VAMF gør det muligt at samle den nationale ekspertise, og gennem EMEA's koordinering opnår man, at der kun skal foretages en enkelt bedømmelse af det

pågældende vaccineantigen. VAMF bør være en selvstændig del af ansøgningen om markedsføringstilladelse og indeholde alle relevante oplysninger af biologisk og kemisk art om et bestemt antigen, som udgør et af de virksomme stoffer i en eller flere kombinerede vacciner.

(7)

VAMF-systemet bør bestå af en bedømmelse i to faser: først en bedømmelse af VAMF på EF-plan, og resultatet heraf, nærmere bestemt et certifikat for overensstemmelse med EF-lovgivningen for hvert VAMF, skal tages i betragtning af de kompetente nationale myndigheder, således at de ikke foretager en yderligere efterfølgende bedømmelse; dernæst en bedømmelse af det færdige lægemiddel (kombineret vaccine), der indeholder det ændrede antigen, hvilken den kompetente myndighed, som udstedte tilladelsen til markedsføring af den kombinerede vaccine, har til opgave at foretage.

(8)

Plantelægemidler er væsensforskellige fra konventionelle lægemidler, da de er uløseligt forbundet med begreberne plantestoffer og plantepreparater. Der bør derfor fastsættes særlige bestemmelser for disse lægemidler hvad angår de standardiserede krav til markedsføringstilladelser.

(9)

Behandlingen af forskellige erhvervede og nedarvede patologiske dysfunktioner hos mennesker åbner op for nye begrebsbaserede strategier baseret på udvikling af bioteknologiske teknikker. Dette involverer anvendelsen af lægemidler til avanceret terapi baseret på processer, hvor der fokuseres på forskellige biomolekyler fremstillet ved genoverførsel (lægemidler til gentterapi) og manipulerede eller behandlede celler (lægemidler til celleterapi) som virksomme stoffer.

(10)

Da de opnår deres væsentlige virkning gennem stofskiftemæssige, fysiologiske og immunologiske midler med henblik på at genoprette, justere eller ændre fysiologiske funktioner hos mennesker, udgør disse nye komplekse terapeutiske midler en ny kategori af biologiske lægemidler som defineret i artikel 1 og 2 i direktiv 2001/83/EF. De generelle principper, der allerede er gældende for disse midler, bør specificeres ud fra en videnskabelig og teknisk synsvinkel, og de specifikke bestemmelser vedrørende de standardiserede krav til markedsføringstilladelser bør fastlægges.

(11)

Direktiv 2001/83/EF bør ændres i overensstemmelse hermed.

(12)

De i dette direktiv fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler –

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

#### Artikel 1

I direktiv 2001/83/EF foretages følgende ændringer:

- a) I artikel 22, stk. 2, erstattes »4. del, afsnit G« af »del II, punkt 6«.
- b) Bilag I affattes som angivet i bilaget til nærværende direktiv.

#### Artikel 2

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 31. oktober 2003. De underretter straks Kommissionen herom.

Disse love og bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

Dette direktiv anvendes fra den 1. juli 2003.

#### Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft på tredjedagen efter offentliggørelsen i Den Europæiske Unions Tidende.

#### Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 25. juni 2003.

På Kommissionens vegne  
Erkki LIIKANEN  
Medlem af Kommissionen

#### Bilag

Bilag I til direktiv 2001/83/EF affattes således:

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

INDHOLDSFORTEGNELSE

**Indledning og generelle principper**

**Del I: Krav til standardansøgninger om markedsføringstilladelse**

1. Modul 1: Administrative oplysninger
  - 1.1. Indholdsfortegnelse
  - 1.2. Ansøgningsformular
  - 1.3. Resumé af produkttegenskaber, etikettering og indlægsseddel
    - 1.3.1. Resumé af produkttegenskaber
    - 1.3.2. Etikettering og indlægsseddel
    - 1.3.3. Modeller og prøver
    - 1.3.4. Resuméer af produkttegenskaber, der allerede er godkendt i medlemsstaterne
  - 1.4. Oplysninger om eksperterne
  - 1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger
  - 1.6. Miljørisikovurdering
2. Modul 2: Resuméer
  - 2.1. Indholdsfortegnelse
  - 2.2. Indledning
  - 2.3. Kvalitetsrelateret generelt resume
  - 2.4. Ikke-klinisk oversigt
  - 2.5. Klinisk oversigt
  - 2.6. Ikke-klinisk resume
  - 2.7. Klinisk resume
3. Modul 3: Kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger vedrørende lægemidler indeholdende kemiske og/eller biologiske virksomme stoffer
  - 3.1. Format og præsentation
  - 3.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
    - 3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer
      - 3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer
      - 3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer
      - 3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer
      - 3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer
      - 3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer
      - 3.2.1.6. Beholderen til det virksomme stof og dennes lukkemekanisme
      - 3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet
    - 3.2.2. Det færdige lægemiddel
      - 3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning
      - 3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling
      - 3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel
      - 3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer
      - 3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel
      - 3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer
      - 3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme
      - 3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet
  4. Modul 4: Ikke-kliniske rapporter
    - 4.1. Format og præsentation
    - 4.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
      - 4.2.1. Farmakologi
      - 4.2.2. Farmakokinetik
      - 4.2.3. Toksikologi
5. Modul 5: Rapporter om kliniske undersøgelser
  - 5.1. Format og præsentation
  - 5.2. Indhold: grundlæggende principper og krav
    - 5.2.1. Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser
    - 5.2.2. Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale
    - 5.2.3. Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker
    - 5.2.4. Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker
    - 5.2.5. Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed
      - 5.2.5.1. Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation
      - 5.2.5.2. Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser
    - 5.2.6. Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring
    - 5.2.7. Forsøgsjournaler og patientlister

**Del II: Særlige ansøgninger om markedsføringstilladelse og krav i forbindelse hermed**

1. Almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område
2. Et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel
3. Supplerende data, der kræves i særlige situationer
4. Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler
5. Fast kombination af lægemidler
6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder
7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse

**Del III: Særlige lægemidler**

1. Biologiske lægemidler
  - 1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma
  - 1.2. Vacciner 82
2. Radioaktivt lægemiddel og prækursorer
  - 2.1. Radioaktive lægemidler
  - 2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning
3. Homøopatiske lægemidler
4. Plantelægemidler
5. Lægemidler til sjældne sygdomme

**Del IV: Lægemidler til avanceret terapi**

1. Lægemidler til genterapi (humane og xenogene)
  - 1.1. Forskelligartede lægemidler til genterapi
  - 1.2. Særlige krav vedrørende modul 3
2. Lægemidler til somatisk celleterapi (human og xenogen)
3. Særlige krav i forbindelse med lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi (human og xenogen) hvad angår modul 4 og 5
  - 3.1. Modul 4
  - 3.2. Modul 5
    - 3.2.1. Humane farmakologiske undersøgelser og undersøgelser af effekten
    - 3.2.2. Sikkerhed
4. Specifik erklæring om lægemidler til xenotransplantation

**Indledning og generelle principper**

(1)

De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 10, stk. 1, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).

(2)

Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i fem moduler: modul 1 med EU-specifikke administrative data; modul 2 med kvalitetsmæssige, ikke-kliniske og kliniske resuméer; modul 3 med kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger; modul 4 med ikke-kliniske rapporter; modul 5 med rapporter vedrørende kliniske undersøgelser. Dermed følges et fælles format for alle ICH-regioner<sup>4</sup>) (EU, USA, Japan). Disse fem moduler skal udformes helt i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er detaljeret beskrevet i Volume 2 B i ovennævnte Notice to Applicants.

(3)

Den af EU fastlagte forelæggelsesform i henhold til CTD gælder for alle typer ansøgninger om markedsføringstilladelse, uanset hvilken procedure der skal anvendes (centraliseret, gensidig anerkendelse eller national), og uanset om der er tale om fuldstændige eller kortfattede ansøgninger. Den gælder også alle typer produkter, herunder nye originalpræparater (NCE), radioaktive lægemidler, plasmaderivater, vacciner, plantelægemidler osv.

(4)

Ved udarbejdelsen af ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til de videnskabelige retningslinjer for kvaliteten, sikkerheden og virkningen af humanmedicinske lægemidler, der er vedtaget af Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter (CPMP) og offentliggjort af Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA), og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af The rules governing medicinal products in the European Community.

(5)

Med hensyn til kvalitetsaspektet (kemisk, farmaceutisk og biologisk) gælder alle monografier, herunder de generelle monografier, og de generelle kapitler i den europæiske farmakopé.

(6)

Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i Kommissionens direktiv 91/356/EØF om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler<sup>5</sup>) og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer om god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 4.

(7)

Alle oplysninger, der er relevante for vurderingen af det pågældende lægemiddel, skal anføres i ansøgningen, uanset om de er positive eller negative for lægemidlet. Specielt skal alle relevante oplysninger om eventuelle ufuldstændige eller afbrudte farmakologisk toksikologiske eller kliniske afprøvninger eller forsøg vedrørende lægemidlet og/eller gennemførte forsøg vedrørende terapeutiske indikationer, som ikke er omfattet af ansøgningen, anføres.

(8)

Alle kliniske forsøg, der gennemføres i EU, skal opfylde kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug<sup>6</sup>). Hvis der ved behandlingen af en ansøgning vedrørende lægemidler, der er beregnet til brug inden for EU, skal tages hensyn til kliniske forsøg, som er foretaget uden for EU, skal udformningen og gennemførelsen af forsøgene og rapporteringen om dem være i overensstemmelse med principper for god klinisk praksis og etiske principper, som opfylder bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF. De skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske principper, som bl.a. fremgår af Helsingforserklæringen.

(9)

Ikke-kliniske (farmakologisk toksikologiske) undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med de bestemmelser om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer<sup>7</sup>) og Rådets direktiv 88/320/EØF om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP)<sup>8</sup>).

(10)

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

(11)

Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle lægemiddelovervågningsoplysninger indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i oplysningerne i sagen indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003<sup>9</sup>) og (EF) nr. 1085/2003<sup>10</sup>), med senere ændringer eller, hvis det er relevant, i overensstemmelse med de nationale bestemmelser samt kravene i Volume 9 i Kommissionens publikation *The rules governing medicinal products in the European Community*.

Dette bilag er inddelt i fire dele:

- I del I beskrives kravene til ansøgningens format, resumeet af produkttegenskaberne, etiketteringen, indlægssedlen og indgivelsen af ansøgningen i forbindelse med standardansøgninger (modul 1-5).
- Del II vedrører undtagelser for særlige ansøgninger, dvs. almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler, fast kombination af lægemidler, biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler, særlige omstændigheder og kombinerede ansøgninger (dels baseret på bibliografiske referencer, dels på egne undersøgelser).
- Del III vedrører de særlige krav til ansøgninger for biologiske lægemidler (Plasma Master File; Vaccine Antigen Master File), radioaktive lægemidler, homøopatiske lægemidler, plantelægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme.
- Del IV vedrører lægemidler til avanceret terapi og omhandler særlige krav til lægemidler til genterapi (ved anvendelse af det humane autologe eller allogene system eller det xenogene system) og lægemidler til cellederapi af både human eller animalsk oprindelse, samt lægemidler til xenotransplantation.

## DEL I

### KRAV TIL STANDARDANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

#### 1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

##### 1.1. Indholdsfortegnelse

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fuldstændig indholdsfortegnelse for modul 1-5.

##### 1.2. Ansøgningsformular

Det lægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og det virksomme stofs/de virksomme stoffers navn, dispenseringsform, indgiftsmåde, styrke og præsentationsmåde, herunder emballage.

Ansøgerens navn og adresse samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstillere af færdigvaren og fremstillerne af det virksomme stof/de virksomme stoffer), og i givet fald navn og adresse på importøren skal anføres.

Ansøgeren skal angive, hvilken type ansøgning der er tale om, og hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen, jf. artikel 40, en liste over lande, hvor der er givet tilladelse, kopier af alle resumeer af produkttegenskaberne, jf. artikel 11, som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

Som anført i ansøgningsformularen skal ansøgeren bl.a. anføre nærmere oplysninger om det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, retsgrundlaget for ansøgningen, den påtænkte indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstilleren (fremstillerne), eventuel status som lægemiddel til sjældne sygdomme, den videnskabelige rådgivning og det pædiatriske udviklingsprogram.

### 1.3. Resumé af produktgenskaber, etikettering og indlægsseddel

#### 1.3.1. Resumé af produktgenskaber

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resume af produktgenskaberne, jf. artikel 11.

#### 1.3.2. Etikettering og indlægsseddel

Der skal fremlægges et forslag til etikettering af den indre og den ydre emballage samt til indlægssedlen. Forslagene skal opfylde de krav, der er fastsat i afsnit V om etikettering af humanmedicinske lægemidler (artikel 63) og indlægssedlen (artikel 59).

#### 1.3.3. Modeller og prøver

Ansøgeren skal forelægge prøver og/eller modeller af den indre og ydre emballage samt forslag til etiketter og indlægssedler til det pågældende lægemiddel.

#### 1.3.4. Resuméer af produktgenskaber, der allerede er godkendt i medlemsstaterne

Sammen med de administrative data i ansøgningsformularen skal der i påkommende tilfælde indgives kopier af resumeerne af produktgenskaberne, jf. artikel 11 og 21, som godkendt af medlemsstaterne og en liste over de lande, hvor der er indgivet ansøgning.

### 1.4. Oplysninger om eksperterne

I henhold til artikel 12, stk. 2, skal eksperter fremlægge rapporter med deres bemærkninger til de dokumenter og oplysninger, som ansøgningerne om markedsføringstilladelse indeholder, specielt vedrørende modul 3, 4 og 5 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation, ikke-klinisk dokumentation og klinisk dokumentation). Eksperterne skal tage stilling til de kritiske punkter vedrørende kvaliteten af lægemidlet og de forsøg, der er gennemført på mennesker og dyr, og de skal desuden fremlægge alle de oplysninger, der er relevante for vurderingen.

Disse krav opfyldes ved, at der forelægges et kvalitetsrelateret generelt resume, en ikke-klinisk oversigt (data fra undersøgelser udført på dyr) og en klinisk oversigt, som skal indgå i modul 2 i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Der skal i modul 1 findes en erklæring underskrevet af eksperterne med kortfattede oplysninger om deres baggrund, uddannelse og erhvervs erfaring. Eksperterne skal have passende tekniske eller faglige kvalifikationer. Ekspertens professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

### 1.5. Særlige krav vedrørende forskellige typer ansøgninger

De særlige krav for forskellige typer ansøgninger behandles i del II i dette bilag.

### 1.6. Miljørisikovurdering

Når det er relevant, skal ansøgninger om markedsføringstilladelse indbefatte en vurdering af de mulige risici for miljøet som følge af anvendelsen og/eller bortskaffelsen af lægemidlet og indeholde forslag til mærkning af lægemidlet herom. Der skal i risikovurderingen tages stilling til miljørisici i forbindelse med udsætning i miljøet af lægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF11).

Oplysninger vedrørende miljørisikoen skal foreligge som et appendiks til modul 1.

Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyn til eventuelle vejledninger offentliggjort af Kommissionen i forbindelse med gennemførelsen af nævnte direktiv.

Oplysningerne skal bestå af:

- en indledning
- en kopi af en eventuel skriftlig godkendelse/godkendelser af udsætning i miljøet af de genetisk modificerede organismer i forsknings- og udviklingsøjemed i overensstemmelse med del B i direktiv 2001/18/EF
- de oplysninger, der kræves i henhold til bilag II-IV til direktiv 2001/18/EF, herunder detektions- og identifikationsmetoder samt entydig kode for den genetisk modificerede organisme, plus eventuelle yderligere oplysninger om de genetisk modificerede organismer eller lægemidlet, der kan være relevante for miljørisikovurderingen
- en miljørisikovurderingsrapport udarbejdet på grundlag af de oplysninger, der er fastsat i bilag III og IV til direktiv 2001/18/EF, og i overensstemmelse med bilag II til direktiv 2001/18/EF
- under hensyn til ovennævnte oplysninger og miljørisikovurderingen en konklusion med forslag om en passende risikohåndteringsstrategi, hvori der for de pågældende genetisk modificerede organismer og det pågældende lægemiddel indgår en plan for overvågningen efter markedsføringen og peges på særlige oplysninger, som skal fremgå af resumeet af produktgenskaberne, af etiketten og af indlægssedlen
- passende foranstaltninger til orientering af offentligheden.

Materialet skal desuden være forsynet med forfatterens daterede underskrift, oplysninger om forfatterens uddannelse og erhvervs erfaring og en erklæring om forfatterens forbindelser til ansøgeren.

## 2. MODUL 2: RESUMÉER

Formålet med dette modul er at give et resume af de kemiske, farmaceutiske, biologiske, ikke-kliniske og kliniske data, der er indeholdt i modul 3, 4 og 5 i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Modulet skal desuden indeholde de rapporter/oversigter, der er beskrevet i artikel 12 i dette direktiv.

De kritiske punkter skal behandles og analyseres. Der skal forelægges faktuelle resumeer med tabeller. Rapporterne skal indeholde krydshenvisninger til tabeller eller til de oplysninger, der er indeholdt i hoveddokumentationen i modul 3 (kemisk, farmaceutisk og biologisk dokumentation), modul 4 (ikke-klinisk dokumentation) og modul 5 (klinisk dokumentation).

Oplysninger i modul 2 skal forelægges i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er beskrevet i Notice to Applicants (Volume 2). Oversigterne og resumeerne skal være i overensstemmelse med de grundlæggende principper og krav, der fremgår af nedenstående:

## 2.1. Indholdsfortegnelse

Modul 2 skal indeholde en indholdsfortegnelse over den videnskabelige dokumentation, der er indgivet i modul 2 til 5.

## 2.2. Indledning

For det lægemiddel, som der ansøges om markedsføringstilladelse for, skal der forelægges oplysninger om farmakologisk klasse, virkningsmekanisme og foreslået klinisk brug.

## 2.3. Kvalitetsrelateret generelt resume

Der skal i et kvalitetsrelateret generelt resume gives en oversigt over oplysningerne vedrørende de kemiske, farmaceutiske og biologiske data.

Der skal lægges særlig vægt på vigtige kritiske parametre og spørgsmål vedrørende kvalitetsaspekter samt gives begrundelser af de tilfælde, hvor de relevante retningslinjer ikke følges. Dette dokument skal være i overensstemmelse med omfanget og disponeringen af de detaljerede data, der er indeholdt i modul 3.

## 2.4. Ikke-klinisk oversigt

Der kræves en integreret og kritisk bedømmelse af den ikke-kliniske vurdering af lægemidlets virkning på dyr/in vitro. Der skal indgå en drøftelse og begrundelse af afprøvningsstrategien og af eventuelle afvigelser fra de relevante retningslinjer.

Undtagen for biologiske lægemidler skal der indgå en bedømmelse af urenheder og nedbrydningsprodukter, herunder deres potentielle farmakologiske og toksikologiske virkninger. Betydningen af eventuelle forskelle i chiralitet, kemisk form og urenhedsprofil mellem den forbindelse, der anvendes i de ikkekliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres, skal drøftes.

For biologiske lægemidlers vedkommende skal der foretages en bedømmelse af sammenligneligheden af det materiale, der anvendes i ikke-kliniske undersøgelser og kliniske undersøgelser, og det lægemiddel, der skal markedsføres.

Der skal foretages en særlig sikkerhedsvurdering af alle nye indholdsstoffer.

Lægemidlets egenskaber som påvist ved de ikke-kliniske undersøgelser skal beskrives, og resultaternes betydning for lægemidlets sikkerhed i forbindelse med den påtænkte kliniske anvendelse på mennesker skal drøftes.

## 2.5. Klinisk oversigt

Den kliniske oversigt skal give en kritisk analyse af de kliniske data, der er indeholdt i det kliniske resume og modul 5. Den skal indeholde en beskrivelse af strategien for den kliniske udvikling af lægemidlet, herunder udformningen af de kritiske undersøgelser, samt beslutninger vedrørende undersøgelserne og gennemførelsen af dem.

Der skal indgå en kort oversigt over de kliniske resultater, herunder vigtige begrænsninger, og en vurdering af fordele og risici baseret på konklusionerne af de kliniske undersøgelser. Der kræves en fortolkning af, hvordan resultaterne vedrørende virkning og sikkerhed er til støtte for den foreslåede angivelse af dosis og målindikationer, og en vurdering af, hvordan resuméet af produkttegenskaberne og andre tiltag optimerer fordelene og giver mulighed for en risikostyring.

Den kliniske oversigt skal indeholde en redegørelse for virkningsmæssige eller sikkerhedsmæssige spørgsmål, der er opstået under udviklingen, og for uløste spørgsmål.

## 2.6. Ikke-klinisk resume

Resultaterne af farmakologiske, farmakokinetiske og toksikologiske forsøg udført på dyr/in vitro skal forelægges sammen med faktuelle resumeer i tekst- og tabelform. Disse skal forelægges i følgende rækkefølge:

- indledning
- farmakologisk resume i tekstform
- farmakologisk resume i tabelform
- farmakokinetisk resume i tekstform
- farmakokinetisk resume i tabelform
- toksikologisk resume i tekstform
- toksikologisk resume i tabelform.

## 2.7. Klinisk resume

Der skal forelægges et detaljeret faktuel resume af de kliniske oplysninger om lægemidlet, der er indeholdt i modul 5. Dette resume skal omfatte resultaterne af alle biofarmaceutiske undersøgelser, af klinisk farmakologiske undersøgelser og af kliniske undersøgelser af virkning og sikkerhed. Der kræves et resume af de enkelte undersøgelser.

De kliniske oplysninger i resumeform skal forelægges i følgende rækkefølge:

- resume af biofarmaceutik og dertil knyttede analysemetoder
- resume af undersøgelser vedrørende klinisk farmakologi
- resume af klinisk virkning
- resume af klinisk sikkerhed
- resume af de enkelte undersøgelser.



### 3. MODUL 3: KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE OPLYSNINGER VEDRØRENDE LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE KEMISKE OG/ELLER BIOLOGISKE VIRKSOMME STOFFER

#### 3.1. Format og præsentation

Modul 3's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse
- Datakorpus
- Virksomt stof

Generelle oplysninger

- Nomenklatur
- Struktur
- Generelle egenskaber

Fremstilling

- Fremstiller(e)
- Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol
- Materialekontrol
- Kontrol med kritiske stadier og mellemprodukter
- Procesvalidering og/eller -vurdering
- Udvikling af fremstillingsprocessen

Karakterisering

- Forklaring af strukturen og andre kendetegn
- Urenheder

Kontrol af det virksomme stof

- Specifikation
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Batchanalyser
- Begrundelse for specifikationen

Referencestandarder eller -materialer

Beholderenslukkemekanisme

Stabilitet

- Resumé og konklusioner vedrørende stabiliteten
- Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen
- Stabilitetsdata
- Det færdige lægemiddel

Beskrivelse af lægemidlet og lægemidlets sammensætning

Farmaceutisk udvikling

- Lægemidlets bestanddele
- Virksomt stof
- Hjælpestoffer
- Lægemiddel
- Udvikling af formuleringen
- Overskud
- Fysiskkemiske og biologiske egenskaber
- Udvikling af fremstillingsprocessen
- Beholderens lukkemekanisme
- Mikrobiologiske egenskaber
- Kompatibilitet

Fremstilling

- Fremstiller(e)
- Batchformel
- Beskrivelse af fremstillingsproces og proceskontrol
- Kontrol af kritiske stadier og mellemprodukter
- Procesvalidering og/eller -vurdering

Kontrol af hjælpestoffer

- Specifikationer
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Begrundelse for specifikationer

- Hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse
- Nye hjælpestoffer

#### Kontrol af det færdige lægemiddel

- Specifikation(er)
- Analyseprocedurer
- Validering af analyseprocedurer
- Batchanalyser
- Karakterisering af urenheder
- Begrundelse for specifikation(er)

#### Referencestandarder eller -materialer

#### Beholderens lukkemekanisme

#### Stabilitet

- Resumé og konklusion vedrørende stabiliteten
- Stabilitetsprotokol og stabilitetsforpligtelse efter godkendelsen
- Stabilitetsdata
- Appendikser
- Faciliteter og udstyr (kun biologiske lægemidler)
- Sikkerhedsvurdering vedrørende fremmede agenser
- Hjælpestoffer
- Yderligere oplysninger for EU
- Medicinsk udstyr
- Procesvalideringsskema for lægemidlet
- Egnethedscertifikat(er)
- Lægemidler indeholdende eller fremstillet under anvendelse af stoffer af animalsk og/ eller human oprindelse (TSE-procedure)
- Litteraturhenvisninger

### 3.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

(1)

De kemiske, farmaceutiske og biologiske data, som skal fremlægges, skal for det virksomme stof/ de virksomme stoffer og for det færdige lægemiddel omfatte alle relevante oplysninger om: udviklingen, fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolforanstaltninger og -krav, stabiliteten samt en beskrivelse af det færdige lægemiddels sammensætning og form.

(2)

Der skal forelægges to primære sæt oplysninger om hhv. det virksomme stof/de virksomme stoffer og om det færdige lægemiddel.

(3)

Dette modul skal derudover give detaljerede oplysninger om de udgangs- og råmaterialer, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof/de virksomme stoffer, og om de hjælpestoffer, der indgår i formuleringen af det færdige lægemiddel.

(4)

Alle de procedurer og metoder, der anvendes ved fremstilling og kontrol af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, skal beskrives så detaljeret, at de kan gentages i kontrolforsøg, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning. Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal valideres. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Hvis der er tale om afprøvningsmetoder, der indgår i den europæiske farmakopé, skal denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til monografien (monografiene) og det generelle kapitel (de generelle kapitler).

(5)

Monografiene i den europæiske farmakopé er gældende for alle stoffer, præparater og dispenseringsformer, der er indeholdt i den. For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages.

Hvis et materiale i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé imidlertid er blevet fremstillet ved en metode, der kan efterlade urenheder, der ikke er omhandlet i farmakopéens monografi, skal disse urenheder og maksimumstolerancegrænserne angives, og en egnet afprøvningsmetode skal beskrives. Hvis en specifikation i en monografi i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé skulle være utilstrækkelig til at sikre kvaliteten af stoffet, kan de kompetente myndigheder anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om mere egnede specifikationer. De kompetente myndigheder underretter de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyner disse myndigheder med nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

Når der er tale om analyseprocedurer, der indgår i den europæiske farmakopé, erstattes denne beskrivelse i hvert relevant afsnit af en detaljeret henvisning til monografien (monografiene) og det generelle kapitel (de generelle kapitler).

(6)

Hvis rå- eller udgangsmaterialer, virksomt stof/virksomme stoffer eller hjælpestof(fer) hverken er beskrevet i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjelands farmakopé accepteres. I så

fald skal ansøgeren indgive en kopi af monografien og en validering af de analyseprocedurer, der er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse.

(7)

Hvis det virksomme stof og/eller et rå- eller udgangsmateriale eller hjælpestof(fer) er omhandlet i en monografi i den europæiske farmakopé, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat, der, når det udstedes af European Directorate for the Quality of Medicines, skal forelægges i det relevante afsnit i dette modul. Sådanne certifikater vedrørende overensstemmelse med monografien i den europæiske farmakopé erstatter de relevante data i de tilsvarende afsnit, således som de er beskrevet i dette modul. Fremstilleren garanterer skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, siden European Directorate for the Quality of Medicines udstedte overensstemmelsescertifikatet.

(8)

Hvis der er tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at

(i) den detaljerede beskrivelse af fremstillingsprocessen

(ii) kvalitetskontrollen under fremstillingen og

(iii) procesvalideringen

af fremstilleren af det virksomme stof indgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en Active Substance Master File.

I så fald skal fremstilleren dog forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige for, at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem batchene og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationer uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder; denne dokumentation og disse oplysninger tilstilles også ansøgeren, hvis de vedrører den åbne del af master file'en.

(9)

Særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr (materiale fra drøvtyggere): på hvert trin i fremstillingsprocessen skal ansøgeren dokumentere, at de anvendte materialer opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopatiagenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i Den Europæiske Unions Tidende. Dokumentation for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i den europæiske farmakopé udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

(10)

For fremmede agensers vedkommende skal der forelægges oplysninger med en vurdering af risikoen for potentiel kontaminering med fremmede agenser, både ikke-virale og virale, som fastsat i de relevante retningslinjer samt i den relevante generelle monografi og det generelle kapitel i den europæiske farmakopé.

(11)

Særlige apparater og særligt udstyr, som måtte blive anvendt i de forskellige faser af fremstillingen af og kontrollen med lægemidlet, skal beskrives tilstrækkelig detaljeret.

(12)

Hvis det er relevant og nødvendigt, skal der forelægges en CE-mærkning som krævet i EU-lovgivningen om medicinsk udstyr. Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter:

### 3.2.1. Virksomt stof/virksomme stoffer

#### 3.2.1.1. Generelle oplysninger og oplysninger om udgangsmateriale og råvarer

a) Der skal gives oplysning om det virksomme stofs nomenklatur, herunder anbefalet INN-navn, navn i den europæiske farmakopé - hvis det er relevant - og kemisk(e) navn(e).

Der skal gives oplysning om strukturformlen, herunder relativ og absolut stereokemi, molekyleformel og den relative molekylemasse. For bioteknologiske lægemidler skal den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse oplyses, hvis det er relevant.

Der skal forelægges en liste med det virksomme stofs fysisk-kemiske og andre relevante egenskaber, herunder biologisk aktivitet, hvis der er tale om biologiske lægemidler.

b) I dette bilag forstås ved udgangsmateriale alt materiale, på basis af hvilket det virksomme stof fremstilles eller udvindes.

I forbindelse med biologiske lægemidler forstås ved udgangsmateriale ethvert stof af biologisk oprindelse som f.eks. mikroorganismer, organer og væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod eller plasma) fra mennesker eller dyr og bioteknologiske cellekonstruktioner (cellesubstrater, uanset om de er rekombinante eller ej, herunder primære celler).

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, hvis virksomme stof er et biologisk stof. Et biologisk stof er et stof, som fremstilles eller udvindes af en biologisk kilde, og for hvilket en kombination af en fysisk-kemisk-biologisk afprøvning og produktionsprocessen og kontrollen heraf er påkrævet ved karakteriseringen og bestemmelsen af dets kvalitet. Følgende anses således som biologiske lægemidler: immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker som defineret i henholdsvis artikel 1, nr. 4 og 10; lægemidler, der falder ind under anvendelsesområdet for del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93; lægemidler til avanceret terapi som defineret i del IV i nærværende bilag.

Alle andre stoffer, der anvendes ved fremstilling eller udvinding af det virksomme stof/de virksomme stoffer, men som dette virksomme stof ikke direkte afledes af, f.eks. reagenser, kulturmedier, føtal kalveserum, tilsætningsstoffer og buffere anvendt ved kromatografi osv., betegnes råvarer.

### 3.2.1.2. Fremstillingsproces for det virksomme stof/de virksomme stoffer

a) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen for det virksomme stof er for ansøgeren en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. For på tilfredsstillende vis at beskrive fremstillingsprocessen og proceskontrollen skal der forelægges oplysninger som fastsat i de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

b) Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysning om disse materials kvalitet og kontrollen med dem. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder de standarder, der er relevante under hensyn til den påtænkte anvendelse af dem.

Råvarerne skal opregnes, og deres kvalitet og kontrollen med dem skal dokumenteres.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning.

c) For biologiske lægemidler gælder nedenstående yderligere krav:

Udgangsmaterialets oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at det virksomme stof opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopatiagenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i Den Europæiske Unions Tidende.

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

Seedmaterialer, cellebanker, pools af serum eller plasma og andre biologiske materialer og så vidt muligt de materialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmede agenser.

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

Vaccineproduktion skal så vidt muligt være baseret på et seed lotsystem og på etablerede cellebanker. Hvis der er tale om bakterielle og virale vacciner, skal det infektiøse agens dokumenteres på seed. For levende vacciners vedkommende skal stabiliteten af svækkelseskarakteristika desuden dokumenteres på seed; hvis denne dokumentation ikke er tilstrækkelig, skal svækkelseskarakteristika også dokumenteres på produktionstrinnet.

Hvis der er tale om lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, skal oprindelsen samt kriterierne og procedureerne for indsamling, transport og opbevaring af udgangsmaterialet beskrives og dokumenteres i overensstemmelse med bestemmelserne i del III i dette bilag.

Fremstillingsanlægget og -udstyret skal beskrives.

d) Der skal forelægges oplysninger om afprøvninger og acceptkriterier, der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvalideringsog/eller evalueringsundersøgelser.

e) Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres i afsnittet vedrørende vurderingen af den virale sikkerhed.

f) Der skal forelægges en beskrivelse og drøftelse af væsentlige ændringer, der under udviklingen er foretaget af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og/eller af det sted, hvor det fremstilles.

### 3.2.1.3. Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur og andre kendetegn.

Der skal forelægges bekræftelse af det virksomme stofs/de virksomme stoffers struktur baseret på fysisk-kemiske og/eller immunkemiske og/eller biologiske metoder samt oplysninger om urenheder.

### 3.2.1.4. Kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til rutinemæssig kontrol af det virksomme stof/de virksomme stoffer, begrundelse for valget af disse specifikationer, analysemetoder og validering heraf.

Resultaterne af kontrol gennemført på enkelte batch fremstillet under udviklingen skal forelægges.

### 3.2.1.5. Referencestandarder eller -materialer

Referencepræparater og -standarder skal angives og beskrives detaljeret. Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra den europæiske farmakopé.

### 3.2.1.6. Beholderen til det virksomme stof og dennes lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderen og dens lukkemekanismer og specifikationerne herfor.

### 3.2.1.7. Det virksomme stofs/de virksomme stoffers stabilitet

a) Der skal gives et resume af, hvilken type undersøgelser der er gennemført, hvilke protokoller der er anvendt, og hvilke resultater undersøgelse har givet.

b) Der skal i passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelser, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til generering af dataene, og oplysninger om valideringen af disse procedurer.

c) Stabilitetsprotokollen efter godkendelse og stabilitetsforpligtelsen skal forelægges.

## 3.2.2. Det færdige lægemiddel

### 3.2.2.1. Beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning

Der skal forelægges en beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning. Oplysningerne skal indbefatte en beskrivelse af dispenseringsformen og sammensætningen, herunder alle det færdige lægemiddels indholdsstoffer, mængden af dem pr. enhed, funktionen af:

- indholdsstofferne i det virksomme stof/de virksomme stoffer
- indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset deres art eller mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.
- de stoffer, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde (hårde kapsler, bløde kapsler, rektalkapsler, overtrukne tabletter, filmovertrukne tabletter osv.).
- Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes indholdsstoffer forstås, jf. dog de øvrige bestemmelser i artikel 8, stk. 3, litra c):

- for de stoffer, der er optaget i den europæiske farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre stoffer det internationale INN-navn som anbefalet af WHO eller, hvis et INN-navn ikke findes, den nøjagtige videnskabelige benævnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer angivelse af den E-kode, de har i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse<sup>12)</sup>, og/eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 94/36/EF af 30. juni 1994 om farvestoffer til brug i levnedsmidler<sup>13)</sup>.

For den »kvantitative sammensætning« af det virksomme stof/de virksomme stoffer i de færdige lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af dispenseringsformen, at angive masse eller antal enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af hvert virksomt stof.

Virksomme stoffer i form af forbindelser eller derivater skal angives kvantitativt ved deres samlede masse og om nødvendigt eller relevant ved massen af molekylets virksomme del eller dele.

For lægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i en medlemsstat, skal den kvantitative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, som ikke kan defineres molekylemæssigt. Hvis WHO har fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i den europæiske farmakopé.

### 3.2.2.2. Farmaceutisk udvikling

I dette kapitel skal gives oplysninger om udviklingsundersøgelser, der er gennemført for at påvise, at præsentationsformen, formuleringen, fremstillingsprocessen, beholderens lukkemekanisme, de mikrobiologiske egenskaber og brugervejledningen af egnet til den anvendelse, der er angivet i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

De undersøgelser, der beskrives i dette kapitel, adskiller sig fra rutinemæssige kontrolundersøgelser, der gennemføres i henhold til specifikationerne. De kritiske parametre for formulerings- og proceskendetegnene, der kan påvirke batchreproducerbarheden samt lægemidlets egenskaber og kvalitet, skal angives og beskrives. Eventuelle supplerende støttedata skal angives med henvisning til de relevante kapitler i modul 4 (rapporter om ikke-kliniske undersøgelser) og modul 5 (rapporter om kliniske undersøgelser) i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

a) Det virksomme stofs kompatibilitet med hjælpestoffer og det virksomme stofs vigtigste fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke det færdige lægemiddels egenskaber eller forskellige virksomme stoffers kompatibilitet med hinanden, hvis der er tale om kombinationsprodukter, skal dokumenteres.

b) Valget af hjælpestoffer, specielt under hensyn til deres respektive funktioner og koncentration, skal dokumenteres.

c) Der skal gives en beskrivelse af udviklingen af det færdige lægemiddel under hensyn til den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse.

d) Eventuelle overskud i formuleringerne skal begrundes.

e) Alle parametre, der er relevante for det færdige lægemiddels egenskaber, skal, for så vidt angår de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber, behandles og dokumenteres.

f) Valget og optimeringen af fremstillingsprocessen samt forskelle mellem den fremstillingsproces, der anvendes ved fremstillingen af afgørende kliniske batch, og den proces, der anvendes ved fremstillingen af det foreslåede færdige lægemiddel, skal anføres.

g) Beholderens og lukkemekanismens egnethed for opbevaring, transport og anvendelse af det færdige lægemiddel skal dokumenteres. Der skal tages hensyn til en mulig interaktion mellem lægemidlet og beholderen.

h) Præsentationsformens mikrobiologiske egenskaber i forbindelse med ikke-sterile og sterile lægemidler skal være i overensstemmelse med og dokumenteres som fastsat i den europæiske farmakopé.

i) Det færdige lægemiddels kompatibilitet med rekonstitutionsdiluenda eller doseringstilbehør skal dokumenteres med henblik på at give egnede og understøttende oplysninger til etiketteringen.

### 3.2.2.3. Fremstillingsproces for det færdige lægemiddel

a) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

- opregning af de forskellige faser i fremstillingen, herunder proceskontrol og dertil svarende acceptkriterier, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af dispenseringsformen eventuelt har kunnet fremkalde ændringer i indholdsstofferne
- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at det færdige lægemiddel er ensartet
- angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet
- for sterile lægemidler detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet
- en detaljeret batchforskrift.

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning.

b) Der skal indgå oplysninger om de produktafprøvninger, der kan gennemføres midt i produktionsprocessen med henblik på at sikre produktionsprocessens ensartethed.

Disse afprøvninger er afgørende for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med hovedforskriften, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af det færdige lægemiddel, der ikke omfatter assay af alle de virksomme stoffer (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

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

c) Der skal forelægges beskrivelse, dokumentation og resultater af de valideringsundersøgelser vedrørende kritiske faser eller kritiske assay, der anvendes under fremstillingsprocessen.

### 3.2.2.4. Kontrol af hjælpestoffer

a) Alle materialer, der kræves til fremstilling af hjælpestoffet/hjælpestofferne, skal angives, og det skal anføres, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der dokumenterer, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF og/eller 94/36/EF. Derudover skal farvestoffer opfylde renhedskriterierne i direktiv 95/45/EF med senere ændringer.

b) Der skal forelægges detaljerede oplysninger om hvert hjælpestoffs specifikationer og en begrundelse for anvendelsen af hjælpestoffet. Analyseprocedurerne skal beskrives og valideres behørigt.

c) Der skal udvises særlig opmærksomhed, når der er tale om hjælpestoffer af human eller animalsk oprindelse.

Med hensyn til de særlige foranstaltninger vedrørende forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati fra dyr skal ansøgeren dokumentere, at også hjælpestofferne opfylder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via lægemidler med senere ajourføringer, der er offentliggjort af Kommissionen i Den Europæiske Unions Tidende.

Dokumentationen for, at bestemmelserne i vejledningen er opfyldt, skal helst forelægges i form af et certifikat for overensstemmelse med den relevante monografi i den europæiske farmakopé, men kan også forelægges i form af videnskabelige data, der underbygger overensstemmelsen.

d) Nye hjælpestoffer

For hjælpestoffer, der anvendes i et lægemiddel for første gang, eller for hvilke indgiftsmåden er ny, skal der forelægges fuldstændige oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både ikke-kliniske og kliniske. Oplysningerne skal forelægges i samme format som for det virksomme stof, jf. ovenfor.

Der skal forelægges et dokument indeholdende de detaljerede kemiske, farmaceutiske og biologiske oplysninger. Disse oplysninger skal forelægges i samme rækkefølge som i kapitlet vedrørende virksomme stoffer i modul 3.

Oplysningerne om nye hjælpestoffer kan forelægges som et selvstændigt dokument i det format, der er beskrevet ovenfor. Hvis ansøgeren ikke er den samme som fremstilleren af det nye hjælpestof, skal ovennævnte selvstændige dokument stilles til rådighed for ansøgeren, således at denne kan indgive det til den kompetente myndighed.

Der skal i ansøgningens modul 4 forelægges yderligere oplysninger om toksicitetsundersøgelser af det nye hjælpestof.

Oplysninger om kliniske undersøgelser skal gives i modul 5.

### 3.2.2.5. Kontrol af det færdige lægemiddel

I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af lægemidlet alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige mængde materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller - i tilfælde af en fortløbende produktionsproces - samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

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

Der skal forelægges detaljerede oplysninger om specifikationerne (frigivelse og holdbarhed), begrundelse for valget af dem, analysemetoder og validering af disse.

### 3.2.2.6. Referencestandarder eller -materialer

Det skal angives og detaljeret beskrives, hvilke referencepræparater og -standarder der har været anvendt ved afprøvning af det færdige lægemiddel, hvis disse oplysninger ikke allerede indgår i afsnittet om det virksomme stof.

### 3.2.2.7. Beholder til det færdige lægemiddel og lukkemekanisme

Der skal forelægges en beskrivelse af beholderens lukkemekanisme, herunder af alle materialer til den indre emballage og specifikationerne herfor. Specifikationerne skal indbefatte en beskrivelse og nærmere angivelse. Om nødvendigt skal der indgå metoder, der ikke er beskrevet i farmakopéen (med validering).

Ikke-funktionel ydre emballage skal kun beskrives kort. Hvis der er tale om funktionel ydre emballage, skal der gives yderligere oplysninger.

### 3.2.2.8. Det færdige lægemiddels stabilitet

a) Der skal gives et resume af de gennemførte undersøgelser, de anvendte protokoller og resultaterne af undersøgelserne.

b) Der skal i et passende format forelægges detaljerede resultater af stabilitetsundersøgelserne, herunder oplysninger om, hvilke analyseprocedurer der har været anvendt til at generere dataene, og en validering af disse procedurer; hvis der er tale om vacciner, skal der om fornødent forelægges oplysninger om den kumulative stabilitet.

c) Stabilitetsprotokollen og stabilitetsforpligtelsen efter godkendelsen skal forelægges.

## 4. MODUL 4: IKKE-KLINISKE RAPPORTER

### 4.1. Format og præsentation

Modul 4's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse
- Undersøgelsesrapporter
  - *Farmakologi*
  - Primær farmakodynamik
  - Sekundær farmakodynamik
  - Sikkerhedsfarmakologi
  - Farmakodynamiske interaktioner
  - *Farmakokinetik*
- Analysemetoder og valideringsrapporter
- Absorption
- Fordeling
- Metabolisme
- Udskillelse
- Farmakokinetiske interaktioner (ikke-kliniske)
- Andre farmakokinetiske undersøgelser
  - *Toksikologi*
  - Toksicitet ved enkeltindgift
  - Toksicitet ved gentagen indgift
  - Genotoksicitet
  - In vitro
  - In vivo (inkl. toksikokinetiske vurderinger til støtte heraf)
- Karcinogenicitet
- Længerevarende undersøgelser
- Undersøgelser af kort eller lidt længere varighed
- Andre undersøgelser
  - Reproduktions- og udviklingstoksicitet
  - Fertilitet og tidlig fosterudvikling
  - Embryoføtal udvikling
  - Prænatal og postnatal udvikling
  - Undersøgelser, hvor afkommet (unge dyr) modtager doser og/eller evalueres yderligere
  - Lokal tolerance
- *Andre toksicitetsundersøgelser*
- Antigenicitet
- Immuntoksicitet
- Mekanistiske undersøgelser
- Afhængighed
- Metabolitter
- Urenheder
- Andet
- Litteraturhenvisninger

### 4.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

(1)

De farmakologiske og toksikologiske undersøgelser skal vise:

a) lægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller utilsigtede toksiske virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de foreliggende patologiske forhold

b) lægemidlets farmakologiske egenskaber, i både kvalitativ og kvantitativ tilknytning til forskriftsmæssig brug til mennesker. Samtlige resultater skal være pålidelige og almenlydige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.

Desuden er det nødvendigt, at klinikerne får oplysning om lægemidlets terapeutiske og toksikologiske potentiale.

(2)

For biologiske lægemidler såsom immunologiske lægemidler og lægemidler fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker kan kravene i dette modul tilpasses for de enkelte produkter; ansøgeren skal derfor begrunde det afprøvningsprogram, der gennemføres.

Ved udarbejdelse af afprøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

Alle prøver, som kræver gentagen indgift af lægemidlet, skal udarbejdes, så der tages hensyn til eventuel induktion af eller interferens forårsaget af antistoffer.

Undersøgelse af forplantningsfunktionen, af den embryoføtale og perinatale toksicitet, af de mutagene egenskaber og af de carcinogene egenskaber skal overvejes. Når mistanken er rettet mod andre indholdsstoffer end det virksomme stof/de virksomme stoffer, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.

(3)

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

(4)

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

#### 4.2.1. Farmakologi

Den farmakologiske undersøgelse skal udføres efter to indbyrdes uafhængige principper.

– For det første skal virkningerne i forbindelse med den påtænkte terapeutiske anvendelse undersøges og beskrives i tilstrækkeligt omfang. Om muligt skal der anvendes anerkendte og validerede assays, både in vivo og in vitro. Nye eksperimentelle teknikker skal beskrives så detaljeret, at de kan eftergøres. Resultaterne skal forelægges i kvantitativ form under anvendelse af f.eks. dosis-effektkurver, tidseffektkurver osv. Om muligt skal der foretages sammenligninger med data vedrørende et eller flere stoffer med en lignende terapeutisk virkning.

– For det andet skal ansøgeren undersøge de potentielle uønskede farmakodynamiske effekter af stoffet på fysiologiske funktioner. Disse undersøgelser skal gennemføres med doser af den påtænkte terapeutiske størrelse og derover.

Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages, og investigator skal dokumentere deres validitet. Hvis gentagen indgift mistænkes for at påvirke svarene, skal dette undersøges.

Med hensyn til den farmakodynamiske lægemiddelinteraktion kan der gennemføres forsøg med kombinationer af virksomme stoffer enten ud fra farmakologiske præmisser eller ud fra indikationer for terapeutisk virkning. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse påvise de interaktioner, som kan gøre kombinationen anbefalelsesværdig til terapeutisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for kombinationen søges gennem terapeutiske forsøg, skal det undersøges, om stoffkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og omfanget af eventuelle bivirkninger skal under alle omstændigheder undersøges.

#### 4.2.2. Farmakokinetik

Ved farmakokinetik forstås undersøgelsen af det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i organismen. Farmakokinetik omfatter undersøgelsen af disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme (biotransformation) og udskillelse.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan hovedsagelig udføres ved fysiske, kemiske eller eventuelt biologiske metoder og ved undersøgelse af selve stoffets faktiske farmakodynamiske virkning.

Oplysninger om fordeling og udskillelse skal forelægges i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for at fastlægge doseringen til mennesker samt for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og stoffer, hvis anvendelse hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (f.eks. en lang række diagnostiske midler).

L. 159/70 DA 27.6.2003 Den Europæiske Unions Tidende

Der kan også gennemføres in vitro-undersøgelser, der har den fordel, at der anvendes humant materiale til sammenligning med animalsk materiale (f.eks. proteinbinding, metabolisme, interaktion mellem forskellige stoffer).

Det er nødvendigt at foretage en farmakokinetisk undersøgelse af alle farmakologisk virksomme stoffer. I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte stoffer, som er blevet undersøgt efter bestemmelserne i dette direktiv, kan farmakokinetiske undersøgelser undlades, hvis de toksikologiske undersøgelser og terapeutiske forsøg gør dette berettiget.

Det farmakokinetiske program skal udformes sådan, at der kan foretages sammenligninger og ekstrapolering mellem dyr og mennesker.

#### 4.2.3. Toksikologi

a) Toksicitet ved enkeltindgift

Ved en prøve for toksicitet ved enkeltindgift forstås en kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af de toksiske virkninger, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det virksomme stof/de virksomme stoffer, der er indeholdt i lægemidlet, i det forhold og i den fysisk-kemiske form, hvori stofferne forekommer i selve lægemidlet.

Undersøgelsen for toksicitet ved enkeltindgift skal gennemføres i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet.



#### b) Toksicitet ved gentagen indgift

Prøverne for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise eventuelle fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det undersøgte virksomme stof eller en kombination af undersøgte virksomme stoffer og at bestemme, hvordan disse forandringer er knyttet til doseringen.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed (2-4 uger), den anden af længere varighed. Varigheden af den længerevarende undersøgelse afhænger af betingelserne for den kliniske anvendelse. Formålet er at beskrive eventuelle bivirkninger, som opmærksomheden skal være rettet mod i kliniske undersøgelser. Varigheden fastsættes i de relevante retningslinjer, der offentliggøres af agenturet.

#### c) Genotoksicitet

Formålet med undersøgelsen af det mutagene og klastogene potentiale er at finde frem til de forandringer, som et stof kan forårsage i individers eller cellers genetiske materiale. Mutagene stoffer kan udgøre en fare for sundheden, da eksponering for et mutagen indebærer risiko for kønscellemutation med mulighed for arvelige sygdomme og risikoen for somatiske mutationer, herunder sådanne, der medfører kræft. Disse undersøgelser er obligatoriske for nye stoffer.

#### d) Karcinogenicitet

Der skal normalt gennemføres forsøg, der kan afsløre karcinogene virkninger:

1. Disse undersøgelser skal gennemføres for så vidt angår alle lægemidler, der forventes anvendt klinisk på patienter igennem længere tid, enten kontinuerligt eller gentagne gange med afbrydelser.
2. Disse undersøgelser anbefales for nogle lægemidler, hvis der er mistanke om, at de kan være karcinogene, enten på grundlag af lægemidler af samme klasse eller lignende struktur eller på grundlag af resultater af toksicitetsundersøgelser, hvor der har været anvendt gentagne doser.
3. Det er ikke nødvendigt at gennemføre undersøgelser med entydigt genotoksiske sammensætninger, da de betragtes som karcinogene på tværs af artsgrænserne og dermed indebærer en fare for mennesker. Hvis et sådant lægemiddel er beregnet til at blive indgivet til mennesker gennem længere tid, kan det være nødvendigt at gennemføre en længerevarende undersøgelse for at påvise tidlige tumorfremkaldende virkninger.

#### e) Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der skal ved egnede afprøvninger foretages en undersøgelse af mulig forringelse af begge køns forplantningsevne samt skadelige virkninger på afkommet.

Disse afprøvninger skal omfatte undersøgelser af virkningen på forplantningsevnen hos begge køn, undersøgelser af den toksiske og teratogene virkning i alle udviklingsfaser fra undfangelse til kønsmodenhed samt latente virkninger, når det undersøgte lægemiddel er blevet indgivet under drægtighed.

Hvis disse forsøg ikke er blevet gennemført, skal det begrundes.

Afhængigt af lægemidlets påtænkte anvendelse kan der være grund til at gennemføre yderligere udviklingsmæssige undersøgelser, når lægemidlet indgives i afkommet.

Embryoføtale toksicitetsundersøgelser skal normalt gennemføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene skal være et andet dyr end en gnaver. Peri- og postnatale undersøgelser skal gennemføres på mindst én dyreart. Når metabolismen af et lægemiddel i en bestemt art vides at ligne metabolismen i mennesket, er det ønskeligt, at denne art medtages i forsøget. Det er også ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i toksicitetsundersøgelserne ved gentagen indgift.

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

#### f) Lokal tolerance

Formålet med undersøgelser af den lokale tolerance er at fastslå, om lægemidler (både virksomme stoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i kroppen, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgift ved klinisk brug.

Afprøvningsstrategien skal være af en sådan art, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af lægemidlet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

Afprøvning af den lokale tolerance skal foretages med det præparat, der er under udvikling til human brug, og mediet og/eller hjælpestofferne skal også anvendes til behandling af kontrolgruppen (kontrolgrupperne). Om nødvendigt skal der indgå positive kontroller/referencestoffer.

Udformningen af forsøg med lokal tolerance (valg af arter, varighed, indgiftshyppighed og -måde, doser) afhænger af, hvilket problem der skal undersøges, og hvilke betingelser for indgift ved klinisk brug der er tale om. Der skal, hvis det er relevant, gennemføres undersøgelser af lokale læsioners reversibilitet.

Forsøg på dyr kan erstattes af validerede in vitro-forsøg, forudsat at forsøgsresultaterne er af sammenlignelig kvalitet og anvendelighed med henblik på sikkerhedsevalueringen.

Hvis der er tale om kemiske stoffer, der anvendes på huden (f.eks. dermalt, rektalt, vaginalt), skal det overfølsomhedsfremkaldende potentiale vurderes ved hjælp af mindst én af de afprøvningsmetoder, der i øjeblikket er til rådighed (marsvineassay eller lymfeknudeassay).

## 5. MODUL 5: RAPPORTER OM KLINISKE UNDERSØGELSER

### 5.1. Format og præsentation

Modul 5's overordnede struktur er som følger:

- Indholdsfortegnelse for rapporterne vedrørende kliniske undersøgelser
- Fortegnelse over samtlige kliniske undersøgelser i tabelform
- Rapport vedrørende kliniske undersøgelser
- *Rapport vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser*
- Rapport vedrørende undersøgelser af biotilgængelighed
- Rapport vedrørende sammenlignende undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens
- Rapport vedrørende in vitro - in vivo-korrelationsundersøgelsen

- Rapporter vedrørende bioanalytiske og analytiske metoder
- *Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale*
- Rapporter vedrørende undersøgelser af plasmaproteinbinding
- Rapporter vedrørende undersøgelser af hepatisk metabolisme og interaktion
- Rapporter vedrørende undersøgelser under anvendelse af andet humant biomateriale
- *Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker*
- Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner
- Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik og begyndelsestolerans hos patienter
- Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med indre faktorer
- Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik i forbindelse med ydre faktorer
- Rapporter vedrørende undersøgelser af populationsrelateret farmakokinetik
- *Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker*
- Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos raske forsøgspersoner
- Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakodynamik og farmakokinetik/farmakodynamik hos patienter
- *Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed*
- Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation
- Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser
- Rapporter vedrørende analyser af data fra mere end én undersøgelse, herunder eventuelle formelle integrerede analyser, metaanalyser og bridginganalyser
- Andre rapporter
- *Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring*
- Litteraturhenvisninger

## 5.2. Indhold: grundlæggende principper og krav

Opmærksomheden skal særlig rettes mod følgende punkter.

a) De kliniske oplysninger, der skal fremlægges i henhold til artikel 8, stk. 3, litra i), og artikel 10, stk. 1, skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkelig begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet opfylder kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske undersøgelser, positive såvel som negative, meddeles.

b) Forud for kliniske forsøg skal der altid gennemføres fyldestgørende farmakologiske og toksikologiske forsøg på dyr i overensstemmelse med bestemmelserne i modul 4 i dette bilag. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske undersøgelser, og ansøgeren skal derfor sørge for, at denne mindst har investigatorbrochuren til rådighed indeholdende samtlige relevante oplysninger, der var kendt før igangsættelsen af et klinisk forsøg, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data om dyr og resultaterne af tidligere kliniske forsøg, med fyldestgørende data til begrundelse af det påtænkte forsøgs art, omfang og varighed. De fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges på anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.

c) Indehavere af markedsføringstilladelser skal sørge for, at ejerne af dataene opbevarer vigtige dokumenter om kliniske forsøg (herunder forsøgsjournaler) bortset fra patientjournaler:

- i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse
  - eller i mindst 2 år efter udstedelsen af den sidste markedsføringstilladelse i Det Europæiske Fællesskab og indtil der ikke er flere ansøgninger om markedsføringstilladelse under behandling eller forberedelse i Det Europæiske Fællesskab
  - eller mindst 2 år efter den formelle afbrydelse af den kliniske udvikling af det lægemiddel, der undersøges.
- Patientjournaler bør opbevares i overensstemmelse med den gældende lovgivning og i den maksimumsperiode, der tillades af hospitalet, institutionen eller den private praksis.

Dokumenterne kan imidlertid opbevares i en længere periode, hvis det kræves i lovgivningen, eller efter aftale med sponsoren. Det er sponsorens ansvar at underrette hospitalet, institutionen eller praksisen om, hvornår disse dokumenter ikke længere behøver at blive opbevaret.

Sponsoren eller andre ejere af dataene skal opbevare al anden dokumentation vedrørende forsøget, så længe lægemidlet er tilladt. Denne dokumentation indbefatter: forsøgsprotokol inkl. begrundelsen for forsøgets gennemførelse, formål, statistisk udformning og metodologi, inkl. de vilkår hvorunder forsøget er gennemført og styret, oplysninger om det undersøgte lægemiddel, anvendt referencelægemiddel og/eller placebo, instruktioner (standard operating procedures), alle skriftlige bemærkninger til protokollen og procedureerne, investigatorbrochuren, forsøgsjournal (case report forms) for hver enkelt forsøgsperson, slutrapport, eventuelle certifikater for tilsyn. Sponsoren eller efterfølgende ejere skal opbevare slutrapporten i 5 år, efter at lægemidlet ikke længere er tilladt.

Ud over de forsøg, der er gennemført inden for EU, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden sørge for arkivering af dokumenter i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF og de detaljerede gennemførelsesretningslinjer.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres.

Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de kompetente myndigheder anmoder herom.

d) Oplysninger om hvert klinisk forsøg skal være så detaljeret, at der kan foretages en objektiv bedømmelse:

- forsøgsprotokol, herunder begrundelsen for forsøget, målsætninger og statistisk udformning og metodologi samt de vilkår, hvorunder undersøgelsen er gennemført og styret, samt nærmere oplysninger om det lægemiddel, som forsøget omfatter
- eventuelle certifikater for tilsyn (audit)
- fortegnelse over investigatorerne; hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, uddannelse og klinisk ansvarsområde samt anføre, hvor forsøget blev udført, og samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder forsøgsjournal for hver forsøgsperson

– slutrapport underskrevet af investigator og for multicenterforsøg af alle investigatorer eller den koordinerende (hoved) investigator.

e) De oplysninger vedrørende kliniske forsøg, der er anført ovenfor, fremsendes til de kompetente myndigheder. Efter aftale med de kompetente myndigheder kan ansøgeren dog udelade en del af oplysningerne. Efter anmodning skal den komplette dokumentation dog kunne fremlægges straks.

Investigator skal i sine konklusioner vedrørende forsøgs materialet udtale sig om lægemidlets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerance, dets virkning og alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af behandlingen samt eventuelt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelsen samt kliniske symptomer på overdosering. I forbindelse med rapporter om resultaterne fra multicenterforsøg skal hovedinvestigator i sine konklusioner fremsætte en udtalelse om sikkerhed og virkning af det undersøgte lægemiddel på alle centrene vegne.

f) De kliniske resultater skal sammenfattes for hvert enkelt forsøg med angivelse af:

- 1) antal behandlede forsøgspersoner fordelt efter køn
- 2) udvælgelse og aldersfordeling i de undersøgte patientgrupper og sammenlignende forsøg
- 3) antal patienter, der er udgået før forsøgenes afslutning, samt årsagerne hertil
- 4) hvorvidt kontrolgruppen i kontrollerede forsøg på ovennævnte vilkår
  - ikke har modtaget behandling
  - har fået placebo
  - har fået et andet lægemiddel med kendt virkning
  - har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler
- 5) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
- 6) angivelse af, hvilke patienter der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, gravide eller menstruerende kvinder, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand specielt må tages i betragtning
- 7) parametre eller evalueringskriterier vedrørende virkningen og resultaterne udtrykt ved hjælp af disse parametre
- 8) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene og de variable faktorer kræver en sådan.

g) Desuden skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende:

- 1) eventuelle tegn på tilvænnning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænnning
- 2) enhver interaktion, der er konstateret i forbindelse med samtidig indgift af andre lægemidler
- 3) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra forsøgene
- 4) dødsfald, som er indtruffet under forsøget eller inden for follow-up-perioden.

h) Oplysninger om en ny kombination af virksomme stoffer skal være af samme art som dem, der forlanges for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere kombinationens sikkerhed og virkning.

i) Hvis data helt eller delvis udelades, skal dette begrundes. Hvis der optræder uventede resultater under forsøgene, skal yderligere prækliniske toksikologiske og farmakologiske forsøg udføres og gennemgås.

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

### 5.2.1. Rapporter vedrørende biofarmaceutiske undersøgelser

Der skal forelægges rapporter om biotilgængelighedsundersøgelser, sammenlignende biotilgængelighed, bioækvivalens, in vitro- og in vivo-korrelation og om bioanalyse- og analysemetoder.

Derudover skal der om fornødent foretages en vurdering af biotilgængeligheden for at bestemme bioækvivalensen for lægemidler, der er omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a).

### 5.2.2. Rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetik under anvendelse af humant biomateriale

I dette bilag forstås ved humant biomateriale proteiner, celler, væv og beslægtet materiale fra humane kilder, der anvendes in vitro eller ex vivo til bedømmelse af lægemiddelstoffers farmakokinetiske egenskaber.

Der skal i den forbindelse forelægges rapporter vedrørende undersøgelse af plasmaproteinbinding, hepatisk metabolisme og interaktion for det virksomme stof samt undersøgelser, hvor der er anvendt andet humant biomateriale.

### 5.2.3. Rapporter vedrørende farmakokinetiske undersøgelser på mennesker

a) Følgende farmakokinetiske egenskaber skal beskrives:

- absorption (hastighed og størrelse)
- fordeling
- metabolisme
- udskillelse.

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

Ud over farmakokinetiske undersøgelser af standardtypen, hvor der anvendes flere stikprøver, kan populationsrelaterede farmakokinetiske analyser baseret på få stikprøver under kliniske undersøgelser også behandle spørgsmål vedrørende indre og ydre faktorer bidrag til variabiliteten i forholdet mellem dosis og farmakokinetisk reaktion. Der skal forelægges rapporter vedrørende undersøgelser af farmakokinetisk tolerans og begyndelsestolerans hos raske forsøgspersoner og hos patienter, rapporter om farmakokinetiske undersøgelser til vurdering af virkningen af interne og eksterne faktorer og rapporter vedrørende populationsrelaterede farmakokinetiske undersøgelser.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis skal indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysning om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

De farmakokinetiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

#### 5.2.4. Rapporter vedrørende farmakodynamiske undersøgelser på mennesker

a) Den farmakodynamiske virkning i relation til effekten skal påvises, herunder:

- dosis-virkningssammenhængen og dennes tidsforløb
- begrundelse for dosering og indgiftsforhold
- eventuelt virkningsmekanisme.

Farmakodynamiske virkninger, som ikke er relateret til effekten, skal beskrives.

Påvisningen af farmakodynamiske virkninger hos mennesket begrunder ikke i sig selv konklusioner vedrørende en bestemt potentiel terapeutisk effekt.

b) Hvis lægemidlet sædvanligvis indgives samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysninger om de forsøg med samtidig indgift, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Farmakodynamiske interaktioner mellem det virksomme stof og andre lægemidler eller stoffer skal undersøges.

#### 5.2.5. Rapporter vedrørende undersøgelser af virkning og sikkerhed

##### 5.2.5.1. Rapporter vedrørende kontrollerede kliniske undersøgelser af den angivne indikation

Normalt skal de kliniske undersøgelser udføres som kontrollerede kliniske forsøg, så vidt muligt randomiserede, og alt efter det enkelte tilfælde over for placebo og over for et lægemiddel af anerkendt terapeutisk værdi; enhver anden metode skal begrundes. Behandlingen af kontrolgruppen kan variere og vil også afhænge af etiske hensyn og det terapeutiske område. Det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne virkningen af et nyt lægemiddel med virkningen af et eksisterende lægemiddel, hvis terapeutiske værdi er almindelig kendt, end med virkningen af placebo.

(1) Så vidt muligt, og særligt ved forsøg, hvor virkningen af lægemidlet ikke kan måles objektivt, skal der dog træffes foranstaltninger til at undgå bias, herunder randomiseringsmetoder og blindteknik.

(2) Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (herunder beregninger af forsøgets statistiske værdi), hvilket signifikansniveau der anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. De foranstaltninger, der træffes for at undgå bias, særlig randomiseringsmetoder, skal dokumenteres. Inddragelse af et stort antal forsøgspersoner i et forsøg må ikke betragtes som en tilstrækkelig erstatning for et velkontrolleret forsøg.

Sikkerhedsdataene skal gennemgås under hensyn til de retningslinjer, Kommissionen har offentliggjort, idet der skal tages særlig hensyn til faktorer, der medfører ændringer af dosis eller behov for samtidig medicinering, alvorlige bivirkninger, og faktorer, der resulterer i tilbagetrækning og dødsfald. Patienter eller patientgrupper med forøget risiko skal udpeges, og der skal tages særlig hensyn til potentielt sårbare patienter, som kan være til stede i ringe antal, f.eks. børn, gravide, svagelige ældre, personer med udprægede abnormiteter med hensyn til metabolisme eller udskillelse osv. Sikkerhedsvurderingens betydning for den mulige anvendelse af lægemidlet skal beskrives.

##### 5.2.5.2. Rapporter vedrørende ikke-kontrollerede kliniske undersøgelser og rapporter vedrørende analyse af data fra mere end én undersøgelse og andre rapporter om kliniske undersøgelser

Disse rapporter skal forelægges.

#### 5.2.6. Rapporter vedrørende erfaringer efter markedsføring

Hvis lægemidlet allerede er godkendt i tredjelande, skal der gives oplysninger om konstaterede bivirkninger ved det pågældende lægemiddel og lægemidler indeholdende samme virksomme stoffer, om muligt i relation til anvendeshyppigheden.

#### 5.2.7. Forsøgsjournaler og patientlister

Når forsøgsjournaler og patientlister indgives i overensstemmelse med de relevante retningslinjer offentliggjort af agenturet, skal de foreligge i samme rækkefølge som rapporterne vedrørende de kliniske undersøgelser og være indekseret efter undersøgelse.

## DEL II

### SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE OG KRAV I FORBINDELSE HERMED

Nogle lægemidler er karakteriseret ved specifikke aspekter, som er af en sådan art, at de krav, der stilles til dossier'et i forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse, jf. dette bilags del I, må tilpasses. For at tage hensyn til disse særlige forhold skal ansøgere fremlægge dossier'et i hensigtsmæssig og tilpasset form.

#### 1. ALMINDELIG ANERKENDT ANVENDELSE PÅ DET MEDICINSKE OMRÅDE

Hvad angår lægemidler, hvor det virksomme stof/de virksomme stoffer finder »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område«, jf. artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii), og er effektive og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser.

Ansøgeren skal fremlægge modul 1, 2 og 3 som beskrevet i dette bilags del I.

Med hensyn til modul 4 og 5 skal en udførlig videnskabelig bibliografi omfatte ikke-kliniske og kliniske kendetegn.

Følgende særlige regler finder anvendelse for at påvise almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område:

a) De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« for et lægemiddels bestanddele, er:

- den periode, hvor et stof er blevet anvendt
- kvantitative aspekter ved brugen af stoffet
- graden af videnskabelig interesse i anvendelse af stoffet (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og
- kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

Det kan derfor være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers »almindelig anerkendte anvendelse«. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en »almindelig anerkendt anvendelse« af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som lægemiddel i Fællesskabet.

b) Den dokumentation, som ansøgeren forelægger, bør dække alle aspekter af vurderingen af sikkerheden og/eller effektiviteten og skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både positiv og negativ, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om »almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område« er det specielt nødvendigt at påpege, at »bibliografisk reference« til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende forsøg og afprøvninger kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.

c) Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller effektivitetsniveau, skønt der mangler nogle undersøgelser.

d) De ikke-kliniske og/eller kliniske oversigter skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, om det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.

e) Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

## 2. ET LÆGEMIDDEL, DER I DET VÆSENTLIGE SVARER TIL ET ALLEREDE GODKENDT LÆGEMIDDEL

a) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. i) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel), skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, forudsat at ansøgeren har fået tilladelse fra indehaveren af den oprindelige markedsføringstilladelse til at krydshenviser til indholdet af dennes modul 4 og 5.

b) Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii) (et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, dvs. generika) skal indeholde de data, der er beskrevet i modul 1, 2 og 3 i dette bilags del I, samt data, der viser biotilgængelighed og bioækvivalens med det oprindelige lægemiddel, forudsat at sidstnævnte ikke er et biologisk lægemiddel (jf. del II, punkt 4: Biologiske lægemidler, der svarer til allerede godkendte lægemidler).

Hvad angår disse lægemidler skal der i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resumeer især lægges vægt på følgende:

- Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.
- Et resume af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og hvis det er relevant af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), og som foreslås anvendt i det lægemiddel, der skal markedsføres, samt en evaluering af disse urenheder.
- En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i henhold til retningslinjerne for biotilgængeligheds- og bioækvivalensundersøgelser.
- En ajourføring af den relevante litteratur, der er offentliggjort om stoffet og den nuværende anvendelse. Artikler i »peer review«-tidsskrifter kan eventuelt kommenteres med henblik herpå.
- Enhver påstand i resumeet om produktets egenskaber, som ikke kendes fra eller udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, bør behandles i de ikke-kliniske/ kliniske oversigter/resumeer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.
- Yderligere data bør, hvis det er relevant, forelægges af ansøgeren som dokumentation for sikkerhedsog effektivitetsækvivalensen hvad angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof, når ansøgeren påstår, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel.

## 3. SUPPLERENDE DATA, DER KRÆVES I SÆRLIGE SITUATIONER

Når det virksomme stof i et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, indeholder samme terapeutiske andel som det oprindeligt godkendte lægemiddel, men i forbindelse med et andet salt/esterkompleks/derivat, skal det godtgøres, at der ikke er sket nogen ændring i andelens farmakokinetik, farmakodynamik og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds-/effektivitetsprofilen. Er dette ikke tilfældet, anses denne forbindelse for at være et nyt virksomt stof.

Er et lægemiddel bestemt til et andet terapeutisk formål, præsenteres det i en anden dispenseringsform, eller skal det indgives på en anden måde, i andre doser eller med en anden dosering, skal der dog fremlægges resultater af relevante toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske forsøg.

## 4. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER, DER SVARER TIL ALLEREDE GODKENDTE LÆGEMIDLER

Det kan forekomme, at bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), ikke er tilstrækkelige i forbindelse med biologiske lægemidler. Hvis de oplysninger, der kræves i forbindelse med lægemidler, der i det væsentlige svarer til allerede godkendte lægemidler (generika), ikke gør det muligt at påvise, at to biologiske lægemidler svarer til hinanden, skal der fremlægges supplerende oplysninger, navnlig den toksikologiske og kliniske profil.

Når et biologisk lægemiddel som defineret i del I, punkt 3.2, i dette bilag, som henviser til et oprindeligt lægemiddel, der er blevet tildelt en markedsføringstilladelse i Fællesskabet, fremlægges af en uafhængig ansøger med henblik på en markedsføringstilladelse efter udløbet af databeskyttelsesperioden, skal følgende fremgangsmåde anvendes.

- De oplysninger, der skal gives, skal ikke begrænses til modul 1, 2 og 3 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data) suppleret med data om bioækvivalens og biotilgængelighed. Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre ikke-kliniske og egnede kliniske data) der skal fremlægges.
- Da der findes mange forskellige biologiske lægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt lægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i modul 4 og 5.

Det fremgår af retningslinjerne som offentliggjort af agenturet, hvilke generelle principper der skal anvendes, idet der tages hensyn til det pågældende biologiske lægemiddels kendetegn. Såfremt det oprindeligt godkendte lægemiddel har mere end en indikation, skal effektiviteten og sikkerheden af det lægemiddel, der påstås at svare til dette, godtgøres eller om nødvendigt påvises særskilt for hver af de påståede indikationer.

#### 5. FAST KOMBINATION AF LÆGEMIDLER

Ansøgninger i henhold til artikel 10, stk. 1, litra b), skal vedrøre nye lægemidler fremstillet af mindst to virksomme stoffer, som ikke tidligere er blevet godkendt som en fast kombination af lægemidler.

I forbindelse med disse ansøgninger skal der fremlægges et fuldstændigt dossier (modul 1-5) for den faste kombination af lægemidler. Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsevalueringen af de fremmede agenser.

#### 6. DOKUMENTATION FOR ANSØGNINGER UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Når ansøgeren i henhold til artikel 22 kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug, fordi:

- de for det pågældende lægemiddel angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller
- videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller
- det vil stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger, kan markedsføringstilladelsen gives med visse bestemte forbehold.

Disse forbehold kan omfatte følgende:

- Ansøgeren gennemfører et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici.
- Det pågældende lægemiddel må kun udleveres efter lægeordination og må i visse tilfælde kun indgives under streng lægelig kontrol, evt. på et hospital, og hvis der er tale om et radioaktivt middel, må det kun indgives af en godkendt person.
- Indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

#### 7. KOMBINEREDE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Ved kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse forstås ansøgninger om markedsføringstilladelser, hvor modul 4 og/eller 5 består af en kombination af rapporter om begrænsede ikke-kliniske og/ eller kliniske undersøgelser, udført af ansøgeren, samt af bibliografiske referencer. Alle andre moduler er i overensstemmelse med den struktur, der er beskrevet i dette bilags del I. Den kompetente myndighed afgør ved en konkret bedømmelse, om det format, der foreslås af ansøgeren, kan accepteres.

### DEL III

#### SÆRLIGE LÆGEMIDLER

I denne del fastlægges de særlige krav alt efter arten af bestemte lægemidler.

#### 1. BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

##### 1.1. Lægemidler fremstillet på basis af plasma

For lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3, kan de krav til ansøgningen, der er nævnt i »Oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer«, for så vidt angår udgangsmaterialer fremstillet på basis af blod/plasma erstattes af en Plasma Master File, der er certificeret i overensstemmelse med denne del.

##### a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

- Ved en Plasma Master File forstås en selvstændig dokumentation, som er adskilt fra dossier'et til markedsføringstilladelsen, og som indeholder alle relevante detaljerede oplysninger om de særlige kendetegn ved det komplette plasma fra mennesker, som anvendes som udgangsmateriale og/eller råvare til fremstilling af sub-/mellemfractioner, bestanddele af hjælpestoffer og et virksomt stof/ virksomme stoffer, som udgør en del af lægemidlerne eller det medicinske udstyr som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/70/EF af 16. november 2000 om ændring af direktiv 93/42/EF for så vidt angår medicinsk udstyr, som indeholder stabile produkter af humant blod eller plasma<sup>14</sup>).
- Ethvert center eller institut til fraktionering/forarbejdning af plasma fra mennesker skal udarbejde og ajourføre det sæt detaljerede relevante oplysninger, der er omhandlet i Plasma Master File'en.
- Plasma Master File'en indgives til agenturet eller den kompetente myndighed af den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Er den, der ansøger om markedsføringstilladelse, eller indehaveren af markedsføringstilladelsen en anden end indehaveren af Plasma Master File'en, skal Plasma Master File'en stilles til rådighed

- for ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen, således at denne kan fremlægge den for den kompetente myndighed. Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har under alle omstændigheder ansvaret for lægemidlet.
- Den kompetente myndighed, der behandler ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal afvente, at agenturet udsteder certifikatet, før den træffer afgørelse om ansøgningen.
  - Ethvert dossier i forbindelse med en markedsføringstilladelse til et lægemiddel, som indeholder bestanddele fremstillet på basis af plasma fra mennesker, skal henviser til den Plasma Master File, der vedrører den plasma, der er anvendt som udgangsmateriale/råvare.

#### b) Indhold

I overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 109, ændret ved direktiv 2002/98/EF, der vedrører kravene til donorer og kontrol med donationer, skal Plasma Master File'en indeholde oplysninger om den plasma, der anvendes som udgangsmateriale/råvare, herunder især:

##### (1)

Plasmaens oprindelse

- (i) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor indsamlingen af blod/plasma finder sted, herunder tilsyn og godkendelse, og epidemiologiske data om infektioner, der kan overføres med blod.
- (ii) Oplysninger om de centre eller institutter, hvor donationer og plasmapooler analyseres, herunder tilsyn og godkendelse.
- (iii) Kriterierne for udvælgelse/eksklusion af blod- eller plasmadonorer.
- (iv) Det system, der er indført for at kunne spore hver enkelt donation fra indsamlingsstedet for blod/ plasma til det færdige produkt og omvendt.

##### (2)

Plasmaens kvalitet og sikkerhed

- (i) Overensstemmelse med den europæiske farmakopés monografier.
- (ii) Analyse af blod-/plasmadonationer og -pooler med henblik på påvisning af infektiøse agenser, herunder oplysninger om analysemetoder, og hvad angår plasmapooler, valideringsdata om de analyser, der er anvendt.
- (iii) Tekniske kendetegn for poser til indsamling af blod og plasma, herunder oplysninger om de antikoaguleringsopløsninger, der er anvendt.
- (iv) Lager- og transportforholdene for plasma.
- (v) Procedure for eventuelle lageropgørelser og/eller karantæneperioder.
- (vi) Karakterisering af plasmapoolen.

##### (3)

Det system, der er indført mellem på den ene side den, der fremstiller lægemidler på basis af plasma, og/eller den, der fraktionerer/forarbejder plasma, og på den anden side de centre eller institutter, der indsamler og analyserer blod/plasma, til fastlæggelse af vilkårene for deres samarbejde og aftalte specifikationer.

Plasma Master File'en skal desuden indeholde en liste over de lægemidler, som Plasma Master File'en gælder for, uanset om der er givet markedsføringstilladelse til lægemidlerne, eller man er i færd med at give en sådan tilladelse, herunder lægemidler som omhandlet i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug.

#### c) Evaluering og certificering

- For lægemidler, som endnu ikke er godkendt, skal den, der ansøger om en markedsføringstilladelse, indgive et fuldstændigt dossier til en kompetent myndighed og vedlægge en særskilt Plasma Master File, hvis en sådan ikke allerede findes.
- Plasma Master File'en evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet. En positiv evaluering resulterer i et certifikat om, at Plasma Master File'en er overensstemmelse med fællesskabslovgivningen. Certifikatet skal ledsages af evalueringsrapporten og finder anvendelse i hele Fællesskabet.
- Plasma Master File'en skal opdateres og gencertificeres hvert år.
- Senere ændringer af vilkårene i Plasma Master File'en skal ske i overensstemmelse med evalueringsproceduren i Kommissionens forordning (EF) nr. 542/9515) om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 om fastsættelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering16). Betingelserne for vurdering af disse ændringer er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003.
- Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Plasma Master File'en for det pågældende lægemiddel (de pågældende lægemidler).
- Som en undtagelse fra bestemmelserne i andet led i dette punkt (evaluering og certificering) skal den videnskabelige og tekniske evaluering af en Plasma Master File, i tilfælde hvor denne kun svarer til lægemidler fremstillet på basis af blod/plasma, for hvilke markedsføringstilladelsen er begrænset til en enkelt medlemsstat, udføres af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

## 1.2. Vacciner

For vacciner til human brug, og som en undtagelse fra bestemmelserne i modul 3 om »virksomt stof/ virksomme stoffer«), gælder følgende krav, når der tages udgangspunkt i brugen af Vaccine Antigen Master File-systemet.

Dossier'et i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse til en anden vaccine end influenzavaccine til mennesker skal indeholde en Vaccine Antigen Master File for hvert vaccineantigen, som er et virksomt stof i vaccinen.

#### a) Principper

I dette bilag gælder følgende:

- Ved en Vaccine Antigen Master File forstås en selvstændig del af dossier'et i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse til en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger af biologisk, farmaceutisk og kemisk art om hvert af de virksomme stoffer, som er en bestanddel af dette lægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.
- En vaccine kan indeholde en eller flere bestemte vaccineantigener. Der er lige så mange virksomme stoffer som vaccineantigener i en vaccine.
- En kombineret vaccine indeholder mindst to bestemte vaccineantigener til forebyggelse af en eller flere infektionssygdomme.
- En monovalent vaccine er en vaccine, som indeholder et vaccineantigen til forebyggelse af en enkelt infektionssygdom.

#### b) Indhold

Vaccine Antigen Master File'en skal indeholde følgende oplysninger, der er taget fra den relevante del (virksomt stof) af modul 3 om »kvalitetsdata« som beskrevet i dette bilags del I:

##### Virksomt stof

1. Generelle oplysninger, herunder overensstemmelse med de(n) relevante monografi(er) i den europæiske farmakopé.
2. Oplysninger om fremstillingen af det virksomme stof: herunder hører oplysninger om fremstillingsprocessen, oplysninger om udgangsmaterialer og råvarer, særlige foranstaltninger vedrørende sikkerhedsevaluering af TSE og fremmede agenser samt faciliteter og udstyr.
3. Karakterisering af det virksomme stof
4. Kvalitetskontrol af det virksomme stof
5. Referencestandard og -materialer
6. Beholder og lukkemekanisme for det virksomme stof
7. Det virksomme stofs stabilitet.

#### c) Evaluering og certificering

- For nye vacciner, som indeholder et nyt vaccineantigen, skal ansøgeren til en kompetent myndighed indsende et fuldstændigt dossier i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse, herunder alle de Vaccine Antigen Master Files, der svarer til hvert enkelt vaccineantigen, som er en bestanddel af den nye vaccine, hvis der ikke allerede findes en Master File for det enkelte vaccineantigen. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af hver Vaccine Antigen Master File. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt Vaccine Antigen Master File er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Fællesskabet.
- Bestemmelserne i første led finder også anvendelse på enhver vaccine, som består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om en eller flere af disse vaccineantigener er en bestanddel af vacciner, der allerede er godkendt i Fællesskabet.
- Ændringer i indholdet af en Vaccine Antigen Master File for en vaccine, der er godkendt i Fællesskabet, skal evalueres videnskabeligt og teknisk af agenturet i overensstemmelse med den procedure, der er fastlagt i Kommissionens forordning (EF) nr. 1085/2003. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at Vaccine Antigen Master File'en er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Fællesskabet.
- Som undtagelse fra bestemmelserne i dette punkts første, andet og tredje led (evaluering og certificering), hvor en Vaccine Antigen Master File kun vedrører en vaccine, som er omfattet af en markedsføringstilladelse, som ikke er blevet udstedt/ikke vil blive udstedt efter en fællesskabsprocedure, og forudsat at den godkendte vaccine indeholder vaccineantigener, som ikke er blevet evalueret ved en fællesskabsprocedure, skal den videnskabelige og tekniske evaluering af den nævnte Vaccine Antigen Master File og senere ændringer heraf udføres af den nationale kompetente myndighed, som har udstedt markedsføringstilladelsen.
- Næste skridt efter bestemmelserne i første, andet, tredje og fjerde led er, at den kompetente myndighed, der skal udstede eller har udstedt markedsføringstilladelsen, skal tage hensyn til certificeringen, gencertificeringen eller ændringen af Vaccine Antigen Master File'en for det pågældende lægemiddel (de pågældende lægemidler).

## 2. RADIOAKTIVT LÆGEMIDDEL OG PRÆKURSORER

### 2.1. Radioaktive lægemidler

Med henblik på dette kapitel skal ansøgninger i henhold til artikel 6, stk. 2, og artikel 9 indeholde et fuldstændigt dossier, herunder følgende specifikke detaljerede oplysninger:

#### Modul 3

a) I forbindelse med et radioaktivt kit, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses det virksomme stof for at være den del af formuleringen, som er beregnet til at bære eller binde radionukleiden. I beskrivelsen af fremstillingsmetoden for radioaktive kit skal indgå nærmere oplysninger om fremstillingen af kittet og om den anbefalede færdigbehandling med henblik på fremstillingen af det radioaktive lægemiddel. De nødvendige specifikationer for radionukleiden skal, hvor det er relevant, angives i overensstemmelse med den generelle monografi eller de specifikke monografier i den europæiske farmakopé. Desuden skal ethvert indholdsstof, der er væsentligt for den radioaktive mærkning, angives. Strukturen af den forbindelse, der er mærket radioaktiv, skal også beskrives.

For radionukleider skal de nukleare reaktioner, der indgår, drøftes.

I en generator anses både moder- og datterradionukleider for at være virksomme stoffer.

b) Radionukleidens art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet skal angives nærmere.

c) Udgangsmaterialer omfatter også bestrålingsmaterialer.



d) Den kemiske/radiokemiske renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen skal angives.

e) Radionukleidsk renhed, den radiokemiske renhed og specifikke aktivitet skal angives.

f) For generatorer skal der forelægges oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionukleider. For generatoreluater skal der fremlægges analysemetoder for moderradionukleider og for andre indholdsstoffer i generatorsystemet.

g) Kravet om at angive indholdet af virksomme stoffer i masse af virksomme dele gælder kun for radioaktive kit. For radionukleider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato og om nødvendigt, tidspunkt med henvisning til tidszone. Strålingstype skal angives.

h) For kit skal specifikationerne for det færdige produkt omfatte prøvning af produkternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske renhed og radionukleidske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres, der skal foretages en assay heraf.

i) Der skal gives oplysninger om stabilitet for radionukleid-generatorer, radionukleid-kit og radioaktive produkter. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal stabiliteten under brug dokumenteres.

#### Modul 4

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

#### Modul 5

Resultaterne af de kliniske forsøg skal i givet fald angives i kliniske resumeer eller på anden vis godtgøres.

#### 2.2. Radioaktive prækursorer til radioaktiv mærkning

I det særlige tilfælde, hvor en radioaktiv prækursor alene skal anvendes til radioaktiv mærkning, er hovedformålet at give oplysninger om eventuelle følger af en dårlig radioaktiv mærkningseffekt eller in vivo-adskillelse af det radioaktivt mærkede konjugat, dvs. spørgsmål vedrørende effekten i patienten af frie radionukleider. Det er også nødvendigt at give relevante oplysninger om erhvervsrisici, dvs. om hospitalspersonales og miljøets udsættelse for radioaktiv stråling.

Der skal navnlig i givet fald gives følgende oplysninger:

#### Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder anvendelse på registrering af radioaktive prækursorer som defineret ovenfor (litra a) til i)).

#### Modul 4

Med hensyn til toksicitet ved enkelt og gentagen indgift skal resultaterne af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis, der er fastsat i Rådets direktiv 87/181/EØF og 88/320/EØF, angives, medmindre det godtgøres, hvorfor disse resultater ikke angives.

Mutagenitetsundersøgelser af radionukleider anses ikke for at være nyttige i dette særlige tilfælde.

Oplysninger om den kemiske toksicitet og den relevante »kolde« nukleids karakter skal angives.

#### Modul 5

Kliniske oplysninger, der er fremkommet ved kliniske undersøgelser af den pågældende prækursor, anses ikke for relevante hvad angår radioaktive prækursorer, som alene er tænkt anvendt til radioaktiv mærkning.

Der skal imidlertid gives oplysninger om den kliniske anvendelighed af radioaktive prækursorer, når de er forbundet med relevante bæremolekyler.

### 3. HOMØOPATISKE LÆGEMIDLER

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af modul 3 og 4 på homøopatiske lægemidler som defineret i artikel 1, stk. 5.

#### Modul 3

Bestemmelserne i modul 3 finder med følgende ændringer anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 15 som led i en forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 16, stk. 1.

##### a) Terminologi

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret til ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i den europæiske farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. I givet fald angives det traditionelle navn/de traditionelle navne, som benyttes i hver medlemsstat.

#### b) Kontrol med udgangsmaterialer

Oplysninger og dokumentation vedrørende udgangsmaterialerne - dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel - som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin af fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel. Om muligt gennemføres der en assay, hvis der er toksiske komponenter til stede, og hvis kvaliteten af den endelige fortynding, som skal inkorporeres, ikke kan kontrolleres på grund af den høje fortyndingsgrad. Alle trin af fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte trin af fortyndingen foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i den europæiske farmakopé, eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats farmakopé.

#### c) Kontrol af det færdige lægemiddel

De generelle kvalitetskrav gælder for færdige homøopatiske lægemidler, og enhver undtagelse skal behørigt begrundes af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og assay af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at alle toksikologisk relevante bestanddele ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages assay på disse, f.eks. på grund af dets fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

#### d) Stabilitetsforsøg

Stabiliteten af det færdige lægemiddel skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/triturationer, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en assay heraf, kan der anføres stabilitetsdata for dispenseringsformen.

### Modul 4

Bestemmelserne i modul 4 finder med følgende specifikationer anvendelse på forenklet registrering af homøopatiske lægemidler som omhandlet i artikel 14, stk. 1.

Mangler der oplysninger, skal dette begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om der mangler nogle undersøgelser.

### 4. PLANTELÆGEMIDLER

I forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse til plantelægemedler skal der vedlægges et fuldstændigt dossier med følgende detaljerede oplysninger:

#### Modul 3

Bestemmelserne i modul 3, herunder overensstemmelse med en monografi (monografier) i den europæiske farmakopé, finder anvendelse på godkendelse af plantelægemedler. Den videnskabelige viden på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, tages i betragtning.

Følgende særlige aspekter med hensyn til plantelægemedler skal anføres:

##### (1) Droger og drogetilberedninger

I dette bilag anvendes »droger og drogetilberedninger« i samme betydning som »herbal drugs and herbal drug preparations« i den europæiske farmakopé.

Hvad angår nomenklaturen for droger anføres: plantens binominale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogen, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Hvad angår nomenklaturen for drogetilberedninger anføres: plantens binomiale videnskabelige navn (slægt, art, varietet og autor), kemotype (i givet fald), plantedele, en definition af drogetilberedningen, forholdet mellem drogen og drogetilberedningen, ekstraktionsopløsningsmiddel/-opløsningsmidler, andre navne (synonymer nævnt i andre farmakopéer) samt laboratoriekode.

Som dokumentation for afsnittet om drogens/drogernes henholdsvis drogetilberednings-/tilberedningernes struktur anføres: den fysiske form, en beskrivelse af bestanddelene, herunder kendt terapeutisk virkemåde eller markører (molekylformel, relativ molekylvægt, strukturformel, herunder relativ og absolut stereokemi, molekylformel og relativ molekylvægt) samt andre bestanddele.

Afsnittet om fremstilleren af drogen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået sted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen/indsamlingen og afprøvningen af drogen.

Afsnittet om fremstilleren af drogetilberedningen dokumenteres i givet fald ved angivelse af: hver leverandørs, herunder underleverandørs, navn, adresse og ansvarsområde, hvert foreslået fremstillingssted eller facilitet, der er anvendt i forbindelse med fremstillingen og afprøvningen af drogetilberedningen.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogen gives der hensigtsmæssige oplysninger om planteproduktionen og planteindsamlingen, herunder lægemiddelplantens geografiske oprindelse, dens dyrkning, høst, tørring og lagerforhold.

Hvad angår beskrivelsen af fremstillingsprocessen og proceskontrollen for drogetilberedningen gives der hensigtsmæssige oplysninger om fremstillingsprocessen for drogetilberedningen, herunder en beskrivelse af forarbejdningen, opløsningsmidler og reagenser, rensningsstadier og standardisering.

Hvad angår udviklingen af fremstillingsprocessen gives der en kort beskrivelse af udviklingen af drogen/ drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, idet den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse tages i betragtning. I givet fald behandles resultaterne af en sammenligning af drogens/drogernes eller drogetilberednings-/tilberedningernes fytokemiske sammensætning

som anført i de bibliografiske data, og af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, der findes som virksomt stof/ virksomme stoffer i det plantelægemiddel, hvortil der søges om markedsføringstilladelse.

Hvad angår beskrivelsen af drogens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om botaniske, makroskopiske, mikroskopiske, fytokemiske kendetegn og eventuelt om biologisk virkemåde.

Hvad angår beskrivelsen af drogetilberedningens struktur og andre kendetegn gives der oplysninger om fytokemiske og fysisk-kemiske karakterisering og eventuelt om biologisk virkemåde.

Specifikationerne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne anføres.

De analyseprocedurer, der er anvendt til afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/tilberedningerne anføres.

Hvad angår valideringen af analyseprocedurerne gives der oplysninger om analysevalideringen, herunder forsøgsdata for de analyseprocedurer, der er anvendt til afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvad angår batchanalyser, gives en beskrivelse af batchene og af resultaterne af batchanalyserne for drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne, herunder for stoffer optaget i en farmakopé.

Der gives en begrundelse for drogens/drogerne eller drogetilberedningens/-tilberedningernes specifikationer.

Der gives oplysninger om de referencestandarder eller referencematerialer, der er benyttet ved afprøvning af drogen/drogerne eller drogetilberedningen/-tilberedningerne.

Hvis drogen eller drogetilberedningen er omfattet af en monografi, kan ansøgeren anmode om et overensstemmelsescertifikat udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines.

## (2) Plantelægemidler

Hvad angår udviklingen af formuleringen gives der en kort oversigt over plantelægemidlets udvikling, idet der tages hensyn til den foreslåede indgiftsmåde og anvendelse. Resultaterne af en sammenligning af den fytokemiske sammensætning af de anvendte produkter som anført i de bibliografiske data og i givet fald af det plantelægemiddel, hvortil der søges om markedsføringstilladelse, anføres.

## 5. LÆGEMIDLER TIL SJÆLDNE SYGDOMME

– Hvad angår et lægemiddel til sjældne sygdomme som defineret i forordning (EF) nr. 141/2000, kan de generelle bestemmelser i del II, punkt 6, (særlige omstændigheder) anvendes. Ansøgeren skal i de ikke-kliniske og kliniske resumeer anføre grundene til, at det ikke er muligt at fremlægge fuldstændige oplysninger, og skal godtgøre forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende lægemiddel til sjældne sygdomme.

– Når den, der ansøger om en markedsføringstilladelse for et lægemiddel til sjældne sygdomme, påberåber sig bestemmelserne i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. ii, og del II, punkt 1, i dette bilag (almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område), kan systematisk og dokumenteret anvendelse af det pågældende stof undtagelsesvis gøre det ud for anvendelse af stoffet i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 5 i dette direktiv.

## DEL IV

### LÆGEMIDLER TIL AVANCERET TERAPI

Lægemidler til avanceret terapi er baseret på fremstillingsprocesser, der er koncentreret om forskellige biomolekyler, fremstillet ved genoverførsel, og/eller biologisk avancerede terapeutiske modificerede celler som virksomme stoffer eller dele af virksomme stoffer.

For disse lægemidler skal dossier'et til ansøgningen om en markedsføringstilladelse opfylde de krav til formatet, der er beskrevet i dette bilags del I.

Modul 1-5 finder anvendelse. Ved udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer skal der tages hensyn til disses persistens i recipienten og mulig replikation og/eller ændring af de genetisk modificerede organismer, når de udsættes i miljøet. Oplysningerne om miljörisikoen bør fremgå af bilaget til modul 1.

#### 1. LÆGEMIDLER TIL GENTERAPI (HUMANE OG XENOGENE)

Ved lægemidler til genterapi forstås i dette bilag et lægemiddel, der er fremkommet ved en række fremstillingsprocesser til overførsel, enten in vivo eller ex vivo, af et profylaktisk, diagnostisk eller terapeutisk gen (dvs. en nukleinsyre) til humane/animalske celler og dens efterfølgende in vivo-ekspression. Genoverførslen omfatter et ekspressionssystem, der er indeholdt i et leveringssystem, som betegnes en vektor, og som kan være af viral eller non-viral oprindelse. Vektoren kan også findes i en celle fra et menneske eller dyr.

##### 1.1. Forskelligartede lægemidler til genterapi

###### a) Lægemidler til genterapi baseret på allogen- eller xenogenceller

Vektoren færdigpræpareres og oplagres, før den overføres til hostceller.

Cellerne er tilvejebragt i forvejen og kan bearbejdes som en cellebank (bankindsamling eller -etablering fra primærceller) med begrænset levedygtighed.

Celler, der er genetisk modificeret af vektoren, udgør et virksomt stof.

For at få det færdige produkt kan der udføres yderligere trin. Det er først og fremmest hensigten, at et sådant lægemiddel anvendes på en række patienter.

###### b) Lægemidler til genterapi baseret på autologe humane celler

Det virksomme stof er en batch færdigpræpareret vektor, der har været opbevaret før dens overførsel til de autologe celler.

For at få det færdige lægemiddel kan der udføres yderligere trin.

Disse produkter fremstilles af celler fra en individuel patient. Cellerne modificeres derpå genetisk ved hjælp af en færdigpræpareret vektor, der indeholder det passende gen, som er blevet præpareret i forvejen, og som udgør det virksomme stof. Præparatet injiceres på ny i patienten og er pr. definition kun beregnet på en enkelt patient. Hele fremstillingsprocessen fra udtagningen af cellerne hos patienten til geninjiceringen i patienten betragtes som én intervention.

c) Indgift af færdigpræparerede vektorer med indsat (profylaktisk, diagnostisk eller terapeutisk) genetisk materiale

Det virksomme stof består af en batch af en færdigpræpareret vektor.

For at få det færdige lægemiddel kan der udføres yderligere trin. Det er hensigten, at denne form for lægemidler skal anvendes på flere patienter.

Overførsel af genetisk materiale kan ske ved direkte injektion af den færdigpræparerede vektor i modtagerne.

## 1.2. Særlige krav vedrørende modul 3

Lægemidler til genterapi omfatter:

- nøgen nukleinsyre
- kompleks nukleinsyre eller non-virale vektorer
- virale vektorer
- genmodificerede celler.

Som for andre lægemidler kan fremstillingsprocessen opdeles i tre hovedelementer:

- udgangsmaterialer: materialer, hvorfra det virksomme stof fremstilles, f.eks. det pågældende gen, ekspressionsplasmider, cellebanker og virusstammer eller en non-viral vektor
- virksomt stof: rekombinant vektor, virus, nøgne eller komplekse plasmider, virusproducerende celler, in vitro-genmodificerede celler
- det færdige lægemiddel: det virksomme stof formuleret i dets endelige primære beholder til den påtænkte medicinske anvendelse. Alt efter hvilken type lægemiddel til genterapi der er tale om, kan indgiftsmåden og anvendelsesbetingelserne betyde, at der kræves en ex vivo-behandling af patientens celler (jf. 1.1.b).

Der skal især gøres opmærksom på følgende punkter:

a) Der gives oplysninger om de relevante egenskaber ved lægemidlet til genoverførsel, herunder dets ekspresion i målcellepopulationen. Der gives oplysninger om den koderende gensekvens' kilde, opbygning, karakterisering og kontrol, herunder om dens integritet og stabilitet. Ud over det terapeutiske gen skal der gives oplysninger om hele sekvensen af andre gener, regulerende elementer og vektorstrukturen.

b) Der gives oplysninger om karakteriseringen af den vektor, der anvendes til overførsel og levering af genet. Herunder hører også dens fysisk-kemiske karakterisering og/eller biologiske/immunologiske karakterisering.

For lægemidler, der anvender en mikroorganisme som f.eks. bakterier eller virus til fremme af genoverførslen (biologisk genoverførsel), anføres der data om den parentale stammes patogenese og om dens tropisme til specifikke vævs- og celletyper samt om interaktionens cellecyklusafhængighed.

For lægemidler, som anvender ikke-biologiske midler til fremme af genoverførslen, anføres bestanddelens fysisk-kemiske egenskaber individuelt eller som kombination.

c) Principperne for etablering og karakterisering af cellebanker eller seed lot finder i givet fald anvendelse på lægemidler til genoverførsel.

d) Kilden til de celler, der er vært for den rekombinante vektor, anføres.

For den humane kilde dokumenteres kendetegn som f.eks. alder, køn, resultater af mikrobiologisk og viral afprøvning, eksklusionskriterier og oprindelsesland.

For celler af animalsk oprindelse gives der detaljerede oplysninger om følgende:

- dyrenes herkomst
- dyrehold og -pasning
- transgene dyr (udviklingsmetoder, karakterisering af de transgene celler, arten af det indføjede gen)
- forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene
- analysemetoder for infektiøse agenser
- faciliteter
- kontrol med udgangsmaterialer og råvarer.

Beskrivelsen af celleudtagningsmetoden, herunder sted, vævstype, proces, transport, oplagring og sporbarhed samt af den kontrol, der er foretaget af celleudtagningen, dokumenteres.

e) Evalueringen af den virale sikkerhed og af produkternes sporbarhed fra donor til det færdige lægemiddel er en væsentlig del af den dokumentation, der skal gives. F.eks. må der ikke forekomme replikationskompetent virus i stammer af ikke-replikationskompetente virale vektorer.

## 2. LÆGEMIDLER TIL SOMATISK CELLETERAPI (HUMAN OG XENOGEN)

Ved lægemidler til somatisk celleterapi forstås i dette bilag anvendelse i mennesker af autologe (stammer fra patienten selv), allogene (stammer fra et andet menneske) eller xenogene (stammer fra dyr) somatiske levende celler, hvis biologiske kendetegn er blevet væsentligt ændret som følge af manipulationen for at få en terapeutisk, diagnostisk eller præventiv effekt ved hjælp af metaboliske, farmakologiske og immunologiske midler. Denne manipulation indbefatter ekspansion eller aktivering af autologe cellepopulationer ex vivo (f.eks. adoptiv immunterapi), anvendelse af allogene og xenogene celler i forbindelse med medicinsk udstyr, der anvendes ex vivo eller in vivo (mikrokapsler, intrinsisk matrice-støttmaterialer (»scaffolds«), uanset om de er biologisk nedbrydelige eller ej).

Særlige krav til lægemidler til celleterapi i forbindelse med modul 3

Lægemidler til somatisk celleterapi omfatter:

- celler, der er blevet manipuleret for at ændre deres immunologiske, metaboliske eller andre funktionelle egenskaber i kvalitativ eller kvantitativ henseende
- celler, som er blevet sorteret, udvalgt og manipuleret, og som herefter har været underkastet en fremstillingsproces for at få det færdige lægemiddel

- celler, der er blevet manipuleret og kombineret med ikke-cellulære bestanddele (f.eks. biologiske eller inerte matricer eller medicinsk udstyr), og som udøver det færdige produkts tilsigtede hovedeffekt
- autologe cellederivater frembragt in vitro under specifikke dyrkningsvilkår
- celler, der er blevet genetisk modificeret eller på anden måde manipuleret, for at frembringe homologe eller ikke-homologe funktionelle egenskaber, som ikke tidligere har været frembragt.

Hele fremstillingsprocessen fra udtagningen af cellerne hos patienten (autolog situation) til geninjiceringen i patienten betragtes som én intervention.

Som for andre lægemidler opdeles fremstillingsprocessen i tre hovedelementer:

- udgangsmaterialer: materialer, hvorfra det virksomme stof fremstilles, dvs. organer, væv, legemsvæsker eller celler
- virksomt stof: manipulerede celler, cellelysater, celler under forering og celler, der anvendes i forbindelse med inerte matricer og medicinsk udstyr
- færdige lægemidler: det virksomme stof formuleret i dets endelige primære beholder til den tilsigtede medicinske anvendelse.

#### a) Almindelige oplysninger om det virksomme stof/de virksomme stoffer

De virksomme stoffer i lægemidler til celleterapi består af celler, der som følge af in vitro behandling har andre profylaktiske, diagnostiske eller terapeutiske egenskaber end de oprindelige fysiologiske og biologiske.

I dette afsnit beskrives den pågældende type celler og kulturer. Væv, organer eller biologiske væsker, hvorfra cellerne stammer, samt doneringens autologe, allogene eller xenogene karakter og dens geografiske oprindelse dokumenteres. Der skal gives oplysninger om celleudtagningen, prøveudtagelsen og opbevaringen før viderebehandlingen. Ved allogene celler skal der tages særlig hensyn til det allerførste skridt i processen, som omfatter udvælgelsen af donorer. Arten af den manipulering, der er foretaget, og den fysiologiske funktion af de celler, der anvendes som virksomt stof, oplyses.

#### b) Oplysninger om udgangsmaterialerne for det virksomme stof/de virksomme stoffer

##### 1. Humane somatiske celler

Lægemidler til celleterapi med humane somatiske celler består af et defineret antal (pool) levedygtige celler, som stammer fra fremstillingsprocessen, som starter enten med organer eller væv fra et menneske eller med et klart defineret cellebanksystem, hvor cellepoolen er baseret på kontinuerlige cellelinjer. Ved virksomt stof forstås i dette kapitel seed pool'en af humane celler, og ved det færdige lægemiddel forstås seed pool'en af humane celler, der er formuleret til den tilsigtede medicinske anvendelse.

Udgangsmaterialerne og hvert trin af fremstillingsprocessen, herunder aspekterne af den virale sikkerhed, dokumenteres udførligt.

##### (1) Organer, væv, kropsvæsker og celler af human oprindelse

Den humane kildes kendetegn som f.eks. alder, køn, mikrobiologisk status, eksklusionskriterier og oprindelsesland dokumenteres.

Beskrivelsen af prøveudtagelsen, herunder sted, type, proces, pooling, transport, oplagring og sporbarhed, samt af den kontrol, der er foretaget af prøveudtagelsen, dokumenteres.

##### (2) Cellebanksystemer

De i del I beskrevne relevante krav finder anvendelse på oprettelse af og kontrol med cellebanksystemer. Dette kan især være gældende for allogene eller xenogene celler.

##### (3) Hjælpematerialer eller medicinsk hjælpeudstyr

Der skal gives oplysninger om anvendelse af råmaterialer (f.eks. cytokiner, vækstfaktorer, kulturmedier) eller om eventuelle hjælpestoffer og medicinsk hjælpeudstyr, f.eks. udstyr til cellesortering, biokompatible polymerer, matricer, fibre og strenge med hensyn til biokompatibilitet, funktionalitet og risikoen for infektiøse agenser.

##### 2. Animalske somatiske celler (xenogene)

Der gives detaljerede oplysninger om følgende punkter:

- dyrenes herkomst
- dyrehold og -pasning
- genetisk modificerede dyr (udviklingsmetoder, karakterisering af de transgene celler, arten af det indsatte eller fjernede gen)
- forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene
- analysemetoder for infektiøse agenser, herunder vertikalt overførte mikroorganismer (også endogene retrovira)
- faciliteter
- cellebanksystemer
- kontrol med udgangsmaterialer og råvarer.

##### a) Oplysninger om fremstillingsprocessen for det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige produkt

De forskellige trin i fremstillingsprocessen som f.eks. dissociation af organer/væv, udvælgelse af den pågældende cellepopulation, in vitro-cellekultur, celletransformation enten ved hjælp af fysisk-kemiske agenser eller ved genoverførsel skal dokumenteres.

##### b) Karakterisering af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Der skal gives alle relevante oplysninger om karakteriseringen af den pågældende cellepopulation med hensyn til identitet (anvendte arter, cytogenetisk banding, morfologisk analyse), renhed (fremmede mikrobielle agenser og cellulære kontaminanter), styrke (defineret biologisk aktivitet), og egnethed (karyologi og tumorigenitetsforsøg) for den tilsigtede medicinske anvendelse.

##### c) Farmaceutisk udvikling af det færdige lægemiddel

Bortset fra den specifikke metode, hvorpå indgiften finder sted (intravenøs infusion, lokal injektion, transplantationskirurgi), gives der også oplysninger om anvendelsen af eventuelle hjælpemidler i form af medicinsk udstyr (biokompatibel polymermatrice, fibre, strenge) hvad angår biokompatibilitet og holdbarhed.

#### d) Sporbarhed

Der fremlægges et detaljeret flow chart til sporing af produkterne fra donor til det færdige lægemiddel.

### 3. SÆRLIGE KRAV I FORBINDELSE MED LÆGEMIDLER TIL GENTERAPI OG SOMATISK CELLETERAPI (HUMAN OG XENOGEN) HVAD ANGÅR MODUL 4 OG 5

#### 3.1. Modul 4

For lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi må det erkendes, at de sædvanlige krav i modul 4 til ikke-kliniske forsøg med lægemidler ikke altid er hensigtsmæssige på grund af de pågældende produkters unikke og forskellige strukturelle og biologiske egenskaber, herunder en høj grad af artsspecificitet, personspecificitet, immunologiske barrierer og forskellige pleiotrope reaktioner.

Den logiske begrundelse for den ikke-kliniske udvikling, og de kriterier, der er anvendt til udvælgelse af de relevante arter og modeller, behandles udførligt i model 2.

Det kan være nødvendigt at identificere eller udvikle nye animalske modeller til støtte for ekstrapoleringen af specifikke konstateringer vedrørende funktionelle endepunkter og toksicitet for produkternes in vivo-effekt på mennesker. Den videnskabelige begrundelse for at anvende disse animalske sygdomsmodeller til støtte for sikkerheden og som bevis for effekt-konceptet oplyses.

#### 3.2. Modul 5

Effekten af lægemidler til avanceret terapi skal påvises som beskrevet i modul 5, men for nogle produkter og nogle terapeutiske indikationer er det måske ikke muligt at udføre konventionelle kliniske forsøg. Enhver afvigelse fra de gældende retningslinjer begrundes i modul 2.

Den kliniske udvikling af lægemidler til celleterapi fremviser en række særlige træk på grund af de virksomme stoffers komplekse og labile karakter. Supplerende angivelser er påkrævet på grund af spørgsmålet om cellernes levedygtighed, fornering, migrering og differentiering (somatisk celleterapi), på grund af de særlige kliniske forhold, hvorunder produkterne anvendes, eller på grund af den særlige virkning via genekspression (somatisk genterapi).

Særlige risici ved sådanne produkter som følge af potentiel kontamination med infektiøse agenser skal behandles i ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidler til avanceret terapi. Der bør lægges særlig vægt på dels de tidlige udviklingsfaser, herunder valg af donorer, når der er tale om lægemidler til celleterapi, dels på det terapeutiske indgreb som helhed, herunder den korrekte håndtering og indgift af produktet.

Ansøgningens modul 5 bør desuden i givet fald indeholde data om de forholdsregler, der er truffet for at overvåge og kontrollere de levende cellers funktion og udvikling i modtageren, for at forhindre overføring af infektiøse agenser til modtageren og for at begrænse en potentiel risiko for folkesundheden mest muligt.

##### 3.2.1. Humane farmakologiske undersøgelser og undersøgelser af effekten

Humane farmakologiske undersøgelser bør give oplysninger om den forventede virkning, den forventede effekt baseret på begrundede endepunkter, biodistribution, passende dosis, tidsskema og indgiftsmetoder eller anvendelsesmåder, som er ønskelige for undersøgelser af effekten.

Det er muligt, at konventionelle farmakokinetiske undersøgelser ikke er relevante for nogle lægemidler til avanceret terapi. Undertiden er det ikke muligt at gennemføre undersøgelser på sunde frivillige, og det er vanskeligt at fastslå dosis og kinetik ved kliniske forsøg. Det er imidlertid nødvendigt at undersøge produktets distribution og in vivo-opførsel, herunder celleproliferation og langtidsvirkning samt omfang, genproduktets distribution og varigheden af den ønskede genekspression. Der anvendes og udvikles om nødvendigt passende forsøg for at spore celleproduktet eller cellen, som udtrykker det ønskede gen i det menneskelige legeme, og for at kontrollere funktionen af de celler, der er blevet indgivet eller transfekteret.

Vurderingen af effekten og sikkerheden af et lægemiddel til avanceret terapi skal omfatte en omhyggelig beskrivelse og evaluering af den terapeutiske proces som helhed, herunder særlige indgiftsmåder (f.eks. transfektering af celler in vivo, in vitro-manipulation eller anvendelse af interventionelle teknikker), samt forsøg med eventuelle hermed kombinerede terapier (herunder immunsuppressiv, antiviral og cytotoxisk behandling).

Hele processen skal afprøves ved kliniske forsøg og beskrives i produktinformationen.

##### 3.2.2. Sikkerhed

Sikkerhedsspørgsmål som følge af immunrespons på lægemidlerne eller på de udtrykte proteiner, immunafvisning, immunsuppression og immunsolationsudstyrets sammenbrud, tages i betragtning.

Visse lægemidler til avanceret genterapi og somatisk celleterapi (f.eks. xenogen celleterapi og visse produkter til genoverførsel) kan indeholde replikationskompetente partikler og/eller infektiøse agenser. Det kan være nødvendigt at overvåge patienten for at konstatere, om der eventuelt udvikles infektioner og/eller patologiske følgevirkninger, i præ- og/eller postgodkendelsesfasen. Det kan være nødvendigt at udvide denne overvågning til personer, der er i nær kontakt med patienten, herunder sundhedspersonale.

Risikoen for kontaminering med potentielt overførbare agenser kan ikke helt udelukkes i forbindelse med anvendelsen af visse lægemidler til somatisk celleterapi og visse lægemidler til genoverførsel. Risikoen kan imidlertid formindskes ved passende forholdsregler som beskrevet i modul 3.

De forholdsregler, der indgår i fremstillingsprocessen, skal suppleres med ledsagende afprøvningsmetoder, kvalitetskontrolprocesser og med passende tilsynsmetoder, som skal være beskrevet i modul 5.

Det kan være nødvendigt midlertidigt eller permanent at begrænse anvendelsen af visse lægemidler til avanceret somatisk celleterapi til institutter, som har dokumenteret ekspertise og faciliteter til en korrekt opfølgning af patienternes sikkerhed. En

lignende fremgangsmåde kan være relevant for visse lægemidler til genterapi, som er forbundet med en potentiel risiko for replikationskompetente infektiøse agenser.

Aspekterne ved langsigtet kontrol med udviklingen af sene komplikationer tages også i betragtning og behandles i givet fald i ansøgningen.

Ansøgeren skal i givet fald indsende en detaljeret risikostyringsplan, som omfatter kliniske data og laboratoriedata om patienten, epidemiologiske data, som viser sig, og i givet fald arkivdata om vævsprøver fra donoren og modtageren. Der er behov for et sådant system for at sikre, at lægemidlet kan spores, og for at få en hurtig reaktion på mistænkelige mønstre for uønskede hændelser.

#### 4. SPECIFIK ERKLÆRING OM LÆGEMIDLER TIL XENOTRANSPLANTATION

Ved xenotransplantation forstås i dette bilag enhver proces, der omfatter transplantation, implantation eller infusion i et menneske af enten levende væv eller organer udtaget af dyr eller humane legemsvæsker, celler, væv eller organer, som har været i ex vivo-kontakt med levende animalske celler, væv eller organer.

Der lægges særlig vægt på udgangsmaterialer.

Der gives i denne forbindelse detaljerede oplysninger om følgende forhold efter specifikke retningslinjer:

- dyrenes herkomst
  - dyrehold og -pasning
  - genetisk ændrede dyr (udviklingsmetoder, karakterisering af de transgene celler, arten af det indføjede eller fjernede gen)
  - forholdsregler til forhindring af og kontrol med infektioner hos kilde-/donordyrene
  - analysemetoder for infektiøse agenser
  - faciliteter
  - kontrol med udgangsmaterialer og råvarer
  - sporbarhed.
-

### Bilag 2 indeholder direktiv 2001/82/EF om analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske normer og forskrifter for afprøvning af veterinærmedicinske præparater

RÅDETS DIREKTIV  
af 28. september 1981

om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om analytiske, toksiko-farmakologiske og kliniske normer og forskrifter for afprøvning af veterinærlægemidler (81/852/EØF)

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR -

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

under henvisning til forslag fra Kommissionen, og

ud fra følgende betragtninger:

det er af betydning dels at fortsætte den indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning, der er indledt med Rådets direktiv 81/851/EØF af 28. september 1981 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om veterinærlægemidler<sup>3</sup>) dels at sikre anvendelsen af de principper, der er opstillet i dette direktiv;

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

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

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

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

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

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

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

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

#### Artikel 1

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

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

#### Artikel 2

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

#### Artikel 2a



De ændringer, der er nødvendige for tilpasningen af bilaget til den tekniske udvikling, vedtages efter fremgangsmåden i artikel 2c.

Kommissionen foreslår i givet fald Rådet at foretage en revision af fremgangsmåden i artikel 2c under hensyn til fastsættelsen af de nærmere bestemmelser for udøvelsen af de gennemførelsesbeføjelser, der er tillagt Kommissionen.

#### Artikel 2b

1. Der nedsættes et udvalg for tilpasning til den tekniske udvikling af direktiverne om fjernelse af tekniske hindringer for handelen med veterinærlægemidler, Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler i det følgende benævnt »udvalget«, bestående af repræsentanter for medlemsstaterne og med en repræsentant for Kommissionen som formand.

2. Udvalget fastsætter selv sin forretningsorden.

#### Artikel 2c

1. Når der henvises til den fremgangsmåde, der er fastsat i denne artikel, indbringer formanden sagen for udvalget, enten på eget initiativ eller på begæring af en medlemsstats repræsentant.

2. Kommissionens repræsentant forelægger et udkast til de foranstaltninger, der skal træffes. Udvalget afgiver udtalelse om dette udkast inden for en frist, som formanden kan fastsætte under hensyn til, hvor meget det forelagte spørgsmål haster. Udtalelser vedtages med kvalificeret flertal, idet medlemsstaternes stemmer tildeles vægt i henhold til traktatens artikel 148, stk. 2. Formanden deltager ikke i afstemningen.

3.

- a) Kommissionen træffer de påtænkte foranstaltninger, når disse er i overensstemmelse med udvalgets udtalelse.
- b) Er de påtænkte foranstaltninger ikke i overensstemmelse med udvalgets udtalelse, eller har udvalget ikke afgivet udtalelse, forelægger Kommissionen straks Rådet forslag til foranstaltninger, der bør træffes. Rådet træffer afgørelse med kvalificeret flertal
- c) Har Rådet ikke truffet afgørelse inden udløbet af en frist på tre måneder, efter at det har fået forslaget forelagt, vedtages de foreslåede foranstaltninger af Kommissionen.

#### Artikel 3

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

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

#### Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

### BILAG

#### INDLEDNING

De oplysninger og den dokumentation, som i henhold til artikel 5 i Rådets direktiv 81/851/EØF1) skal ledsage ansøgninger om tilladelse til markedsføring, forelægges i overensstemmelse med de forskrifter, der er anført i dette bilag, og under hensyntagen til »Vejledning for ansøgere om markedsføringstilladelser for veterinærmedicinske præparater i Det Europæiske Fællesskab«, offentliggjort af Kommissionen i »Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab«, bind V: »Veterinærmedicinske præparater«.

Ved indsamling af dokumentation til en ansøgning om markedsføringstilladelse skal ansøgeren følge Fællesskabets retningslinjer for kvalitet, sikkerhed og effektivitet af veterinærlægemidler, som er offentliggjort af Kommissionen i »Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab«.

Alle oplysninger af betydning for evaluering af det pågældende lægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er gunstige eller ugunstige for præparatet. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte afprøvninger eller forsøg vedrørende veterinærlægemidlet anføres. For at kunne føre kontrol med vurderingen af fordele/risici efter at markedsføringstilladelsen er givet, skal enhver ændring af data i dokumentationen, som ikke er anført i den oprindelige ansøgning, straks videregives til de kompetente myndigheder.

Medlemsstaterne skal sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF af 24. november 1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål2).

Bestemmelserne i dette bilags afsnit I gælder for veterinærlægemidler med undtagelse af immunologiske veterinærlægemidler bestemt til anvendelse på dyr med henblik på at fremkalde aktiv eller passiv immunitet eller bestemme immunitetsgraden.

Bestemmelserne i dette bilags afsnit II gælder for veterinærlægemidler bestemt til anvendelse på dyr med henblik på at fremkalde aktiv eller passiv immunitet eller bestemme immunitetsgraden, i det følgende kaldet »immunologiske veterinærlægemidler«.

#### AFSNIT I

# KRAV VEDRØRENDE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

## DEL 1

### RESUME AF DOKUMENTATIONSMATERIALE

#### A. ADMINISTRATIVE DATA

Det veterinærmedicinske produkt, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og navn på virksomt (virksomme) lægemiddelstof(fer) samt styrke og lægemiddelformbetegnelse, anvendelsesmåde og -vej og beskrivelse af endelig præsentationsmåde.

Ansøgerens navn og adresse skal anføres samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstilleren af færdigvaren og fremstiller(e) af det (de) virksomme stof(fer)), og i givet fald navn og adresse på importøren.

Ansøgeren skal angive titler og antal af dokumentationsbind, der forelægges til støtte for ansøgningen, og anføre hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative data skal der vedlægges dokumentation for, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af de pågældende veterinærlægemidler som defineret i artikel 24 i direktiv 81/851/EØF, og en liste over lande, hvor der er blevet givet tilladelse, kopier af alle produktresuméer i overensstemmelse med artikel 5 a i direktiv 81/851/EØF som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over lande, hvor der er blevet indgivet ansøgning.

#### B. PRODUKTRESUME

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 5 a i direktiv 81/851/EØF.

Derudover skal ansøgeren vedlægge en eller flere prøver eller modeller af præsentationsmåden for præparatet samt eventuelt indlægseddél.

#### C. EKSPERTRAPPORTER

I overensstemmelse med artikel 7 i direktiv 81/851/EØF skal der forelægges ekspertrapporter om den analytiske dokumentation, toksiko-farmakologiske dokumentation, dokumentation vedrørende restkoncentrationer samt klinisk dokumentation.

Hver af ekspertrapporterne består af en kritisk evaluering af de forskellige forsøg og/eller afprøvninger, der er udført i overensstemmelse med nærværende direktiv, og skal indeholde alle de data, der er relevante for evalueringen. Eksperten skal udtale sig om, hvorvidt der er givet tilstrækkelige garantier med hensyn til det pågældende præparats kvalitet, sikkerhed og effektivitet. Et resumé af fakta er ikke tilstrækkeligt.

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

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

## DEL 2

### ANALYTISK (FYSISK-KEMISK, BIOLOGISK ELLER MIKROBIOLOGISK) AFPRØVNING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER, MED UNDTAGELSE AF IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

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

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

#### A. KVALITATIVE OG KVANTITATIVE OPLYSNINGER OM INDHOLDSSTOFFERNE

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 3, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om markedsføringstilladelse, forelægges i overensstemmelse med følgende regler.

##### 1. Kvalitative oplysninger

Ved »kvalitative oplysninger« om præparatets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

- virksomt (virksomme) stof(fer)
- hjælpestof(fer), uanset dettes (disses) art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.
- de stoffer, der indgår i præparatets ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde til dyr som, kapsler, gelatinekapsler osv.

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

2. Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 5, stk. 2, nr. 3, i direktiv 81/851/EØF:

- for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de har fået i Rådets direktiv 78/25/EØF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivninger om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse<sup>1</sup>).

### 3. Kvantitative oplysninger

3.1. For de »kvantitative oplysninger« om lægemiddelstoffer i lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af lægemiddelformen, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af hvert af lægemiddelstofferne.

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

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

Disse angivelser suppleres:

- for injektionspræparater med masse eller biologiske enheder for hvert virksomt stof pr. enkelt dosisbeholder under hensyntagen til det kvantum af præparatet, der kan udnyttes, eventuelt efter opløsning
- for lægemidler, der skal indgives dråbevis, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof indeholdt i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af præparatet
- for miksturer, emulsioner, granulater og andre lægemiddelformer, der skal indgives i afmålte mængder, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. afmålt mængde.

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

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

### 4. Farmaceutisk udviklingsarbejde

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

## B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGS MÅDEN

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

Den skal mindst omfatte:

- opregning af forskellige faser i fremstillingen, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af lægemiddelformen har kunnet fremkalde uønskede ændringer i indholdsstofferne
- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at færdigproduktet er ensartet
- den faktiske hovedforskrift med kvantitativ angivelse af alle anvendte stoffer, idet mængderne af hjælpestoffer, i det omfang lægemiddelformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis; stoffer, der eventuelt forsvinder under fremstillingsprocessen, skal anføres, ligesom enhver overdosering skal angives og begrundes
- angivelse af de trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på proceskontrol, når andre data i dokumentationen viser, at sådanne prøver er nødvendige for kvalitetskontrollen af færdigproduktet
- angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet
- for sterile produkter detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

## C. KONTROL AF RÅVARERNE

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

I forbindelse med:

- et virksomt stof, som ikke er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé eller
  - et virksomt stof, der er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, og som er fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i farmakopémonografien, og for hvilken monografien er uegnet til at foretage en passende kontrol af dets kvalitet
- og som fremstilles af en anden person end ansøgeren, kan denne sørge for, at fremstilleren af det virksomme stof fremsender en detaljeret beskrivelse af fremstillingsmetoden, kvalitetskontrollen under fremstilling og procesvalidering direkte til de kompetente myndigheder. I så fald skal fremstilleren imidlertid forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige, for at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for batchens artethed og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne, uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 9 og 10, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse til markedsføring, omfatter resultaterne af de forsøg, herunder batchanalyser især af virksomme stoffer, som vedrører kvalitetskontrollen af alle indholdsstoffer. Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser.

#### 1.1 Råvarer, der er opført i farmakopéer

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

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

Med hensyn til anvendelsen af artikel 5, stk. 2, nr. 9, i direktiv 81/851/EØF er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde kan beskrivelse af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

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

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

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

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

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

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

#### 1.2. Råvarer, der ikke er opført i en farmakopé

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

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

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

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

- krystalform og opløselighed
- partikelstørrelse, eventuelt efter pulverisering
- type af hydrat (eller solvat)
- fordelingsforholdet mellem olie og vand

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

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

2. Hvor udgangsmaterialer som mikroorganismer, væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr eller bioteknologiske cellekonstruktioner anvendes ved fremstilling af veterinærlægemidler, skal råvarens oprindelse og historie beskrives og dokumenteres.

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

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

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

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

C. a) Specifikke foranstaltninger til forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati hos dyr

Ansøgeren skal bevise, at veterinærlægemidlet er fremstillet i overensstemmelse med den opdaterede vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopatiagenser fra dyr via veterinærlægemidler, som Europa-Kommissionen har offentliggjort i bind 7 i publikationen »Bestemmelser om lægemidler i Den Europæiske Union«.

#### D. KONTROL MED MELLEMPRODUKTERNE VED FREMSTILLINGEN

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

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

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

#### E. KONTROL AF FÆRDIGVAREN

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

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

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

Bestemmelserne i de generelle monografier i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats nationale farmakopé skal anvendes på alle deri definerede produkter.

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

##### 1.1. Generelle egenskaber ved færdigvaren

Visse afprøvninger af de generelle egenskaber ved et produkt skal altid indgå i afprøvningerne af færdigvaren. Disse afprøvninger omfatter hvis det er muligt bestemmelse af gennemsnitsmasse og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske forsøg, organoleptiske kendetegn, fysiske kendetegn såsom massefylde, pH, brydningsindeks osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive standarder og toleranceværdier.

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

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

##### 1.2. Identifikation og kvantitative bestemmelser af virksomt (virksomme) stof(fer)

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

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte afvigelser for indholdet af lægemiddelstoffer i færdigvaren ikke overstige  $\pm 5\%$  på fremstillingstidspunktet.

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

I disse undtagelsestilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor analyse af lægemiddelstoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hver produktionsbatch, tillades det, at et eller flere lægemiddelstoffer i færdigvaren ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadiene i fremstillingen; denne undtagelse kan ikke udvides til karakteriseringen af de nævnte stoffer. Denne forenklet fremgangsmåde suppleres derefter med en metode med kvantitativ evaluering, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om det lægemiddel, der er bragt i handelen, er i overensstemmelse med specifikationen.

En in vivo eller in vitro biologisk styrkebestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om produktets kvalitet. En sådan prøve skal så vidt muligt omfatte referencematerialer og statistiske analyser, der gør det muligt at beregne konfidensgrænserne. Når der ikke kan udføres sådanne prøver på færdigvaren, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

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

#### 1.3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

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

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

En øvre og en nedre grænseværdi er obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre grænseværdi for andre hjælpestoffer, som kan antages at have en ugunstig indvirkning på de fysiologiske funktioner; en øvre og nedre grænseværdi er obligatorisk for hjælpestoffer, som kan antages at have indvirkning på et virksomt stofs biotilgængelighed, medmindre biotilgængeligheden sikres på anden passende måde.

#### 1.4. Sikkerhedsforsøg

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

### F. HOLDBARHEDSFORSØG

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

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

For forblandinger af foderlægemidler skal der om nødvendigt endvidere gives oplysninger om opbevaringstid for foderlægemidler, som er fremstillet af disse forblandinger i overensstemmelse med anbefalede brugsanvisninger.

For færdigvarer, som skal opløses inden indgift, gives detaljerede oplysninger om det opløste præparats foreslåede opbevaringstid, støttet af relevante holdbarhedsdata

For flerdosisbeholdere fremlægges stabilitetsdata til dokumentation af præparatets holdbarhed, efter flasken er åbnet første gang.

Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i færdigvaren, skal ansøgeren oplyse dette samt angive metoder til påvisning og afprøvning.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid under de anbefalede opbevaringsforhold og specifikationerne for færdigvaren ved udløbet af opbevaringstiden under disse anbefalede opbevaringsforhold.

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

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

DEL 3

## AFPRØVNING VEDRØRENDE SIKKERHED OG RESTSTOFFER

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

Medlemsstaterne skal sikre, at afprøvningen gennemføres i overensstemmelse med bestemmelserne om god laboratoriepraksis, som er fastlagt i Rådets direktiv 87/18/EØF1) og 88/320/EØF 2).

### A. Afprøvning af sikkerhed

## KAPITEL I

### FORSØGENES GENNEMFØRELSE

#### 1. Indledning

Dokumentationen vedrørende sikkerhed skal fastlægges:

- 1) Den mulige toksicitet af præparatet og dets eventuelle farlige eller uønskede virkninger ved forskriftsmæssig brug til dyr idet disse virkninger skal vurderes i forhold til sygdommens alvor.
- 2) De mulige skadelige virkninger på mennesket fra rester af præparater eller stoffet i levnedsmidler hidrørende fra behandlede dyr samt vanskeligheder forårsaget af disse rester under den industrielle forarbejdning af levnedsmidler
- 3) De mulige risici ved menneskets udsættelse for præparatet, for eksempel under indgift på dyret.
- 4) De mulige miljørisici forbundet med anvendelse af præparatet.

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

Undertiden kan der være behov for at afprøve moderstoffets metabolitter, hvis det er dem, der giver anledning til betænkelighed.

Et hjælpestof, som anvendes på lægemiddelområdet for første gang, skal behandles som et virksomt stof.

#### 2. Farmakologi

Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af mekanismer, der fremkalder præparatets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i forsøgsdyr og dyrearter, som præparatet er bestemt for, skal medtages i del 4.

Farmakologiske undersøgelser kan imidlertid også bidrage til forståelse af toksikologiske fænomener. Hvor et præparat fremkalder farmakologiske virkninger uden toksisk reaktion, eller ved mindre doser end dem, der er nødvendige for at fremkalde toksicitet, skal de farmakologiske virkninger desuden inddrages i vurderingen af præparatets sikkerhed.

Derfor skal sikkerhedsdokumentation altid indledningsvis give detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som præparatet er bestemt for.

### 3. Toksikologi

#### 3.1. Toksicitet ved enkeltindgift

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

- de mulige virkninger af akut overdosering på den art, præparatet er bestemt for
- de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker
- doser, som egner sig ved undersøgelser af gentagen indgift.

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift skal klarlægge stoffets akutte toksiske virkninger og tidsfølgen for virkningernes indtræden og aftagen.

Sådanne undersøgelser skal normalt foretages på mindst to pattedyrarter. En pattedyrart kan i egnede tilfælde erstattes af en dyreart, som præparatet er bestemt for. Der skal normalt anvendes mindst to forskellige indgiftmåder. Den ene kan være den samme som eller ligne den, der anbefales for den dyreart, som præparatet er bestemt for. Hvis det forventes, at brugeren af præparatet skal udsættes betydeligt, for eksempel gennem indånding eller hudkontakt, skal disse indgiftmåder undersøges.

Nye forskrifter for afprøvning af toksicitet ved enkeltindgift udarbejdes til stadighed med henblik på at begrænse antallet af dyr til forsøg og mindske deres lidelser. Undersøgelser, som gennemføres i overensstemmelse med disse nye fremgangsmåder og valideres behørigt, vil blive accepteret. Det samme gælder for undersøgelser, som gennemføres i overensstemmelse med internationalt anerkendte retningslinjer.

#### 3.2. Toksicitet ved gentagen indgift

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

For stoffer eller præparater, som udelukkende er bestemt til indgift på dyr, som ikke anvendes til føde for mennesker, er det normalt tilstrækkeligt at undersøge toksicitet ved gentagen indgift på en forsøgsdyreart. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, præparatet er bestemt for. Ved valg af indgiftshyppighed og -måde samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse. Forsøgslederen skal begrunde valget af afprøvningernes omfang og varighed samt af dosering.

For stoffer eller præparater, som er bestemt for dyr til konsum, skal undersøgelsen udføres på mindst to pattedyrarter, hvoraf den ene ikke må tilhøre gnaverne. Forsøgslederen skal begrunde valg af art under hensyntagen til tilgængelig viden om præparatets metabolisme i dyr og mennesker. Prøvestoffet skal indgives gennem munden. Prøvens varighed skal være mindst 90 dage. Forsøgslederen skal klart anføre og begrunde valg af indgiftsvej og -hyppighed samt afprøvningens længde.

Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at den fremkalder skadelige virkninger. Ved laveste dosisniveau bør der ikke fremkaldes tegn på toksicitet.

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

I tilfælde af nye kombinationer af stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv, vil prøver ved gentagen indgift kunne forenkles på passende måde efter dokumentation fra forsøgslederens side, undtagen i tilfælde, hvor undersøgelsen af toksicitet har påvist potenserende virkninger eller nye toksiske virkninger.

#### 3.3. Tolerancen hos den dyreart, præparatet er bestemt for

Der fremlægges oplysninger om tegn på intolerance iagttaget under undersøgelser på arter, som præparatet er bestemt for, i overensstemmelse med de i del 4, kapitel I, afsnit B omhandlede krav. De pågældende undersøgelser, dosering, som gav anledning til intolerance, og de pågældende arter og racer skal identificeres. Der fremlægges endvidere oplysninger om eventuelle uventede fysiologiske forandringer.

#### 3.4. Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder på fosteret

##### 3.4.1. Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

Det er undersøgelsens formål at identificere mulig beskadigelse af mandlig eller kvindelig forplantningsevne eller skadelige virkninger på afkommet forårsaget af indgift af det undersøgte præparat eller stof.

For så vidt angår stoffer eller præparater bestemt til anvendelse på dyr til konsum, skal undersøgelse af virkningen på forplantningsevnen gennemføres over to generationer af mindst en art, normalt en gnaver. Det undersøgte stof eller præparat skal gives til han- eller hundyr på passende tidspunkt inden parringen. Indgiften fortsættes indtil afvænnning af F2-generationen. Der anvendes mindst tre dosisniveauer. Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at skadelige virkninger bringes frem. Ved laveste dosisniveauer bør der ikke fremkaldes tegn på toksicitet.

Ved vurderingen af virkningerne på forplantningsevnen indgår frugtbarhed, svangerskabsperioden og moderens adfærd; diegivning, vækst og udvikling af F1-afkom fra undfangelse til kønsmodenhed; udvikling af F2-afkom frem til afvænnning.

##### 3.4.2. Undersøgelse af toksisk virkning på fosteret, herunder teratogene virkninger

For så vidt angår stoffer eller præparater bestemt til anvendelse på dyr til konsum, skal der udføres undersøgelser af toksiske virkninger på fosteret, herunder teratogene virkninger. Undersøgelserne skal gennemføres på mindst to pattedyrarter, normalt en gnaver og en kanin. De nærmere prøvebetingelser (antal dyr, doser, tidspunkt for indgift og kriterier for vurdering af resultaterne) vil afhænge af den videnskabelige udvikling på området på tidspunktet for ansøgningen samt af det statistiske signifikansniveau, resultaterne skal nå. Undersøgelsen på gnaverne kan kombineres med undersøgelsen af virkningerne på forplantningsevnen.

For så vidt angår stoffer eller præparater, der ikke er bestemt til anvendelse på dyr til konsum, skal der gennemføres en undersøgelse af de toksiske virkninger på fosteret, herunder teratogene virkninger, på mindst en art, som kan være den art, præparatet er bestemt til, hvis præparatet er beregnet til dyr, som vil kunne anvendes til avl.

### 3.5. Mutagene egenskaber

Afprøvning af mutagene virkninger har til formål at bedømme stoffernes evne til at fremkalde transmissible ændringer i cellers genetiske materiale.

Alle nye stoffer bestemt til anvendelse i veterinærlægemidler skal vurderes med henblik på at fastslå deres mutagene egenskaber.

Antallet og arten af forsøg og kriterier for vurdering af resultaterne afhænger af det videnskabelige stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

### 3.6. Kræftfremkaldende egenskaber

Langtidsforsøg til bestemmelse af kræftfremkaldende virkning på dyr er normalt nødvendige for stoffer, som mennesker udsættes for, og som

- frembyder nær kemisk analogi med kendte kræftfremkaldende stoffer
- under afprøvning af mutagene egenskaber fremkaldte resultater, der antyder, at kræftfremkaldende virkninger kan være til stede
- under afprøvning af toksicitet har fremkaldt mistænkelige symptomer.

Ved tilrettelæggelsen af undersøgelse af kræftfremkaldende egenskaber og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

### 3.7. Undtagelser

For præparater, som er bestemt til lokal brug, skal der foretages undersøgelser af systemisk absorption i de dyrearter, præparatet er bestemt for. Hvis det påvises, at absorptionen er ubetydelig, kan toksicitetsforsøg ved gentagen indgift, undersøgelserne af toksicitet for forplantningsevnen og af kræftfremkaldende egenskaber undlades, medmindre

- der må påregnes, at dyret efter forskrifterne indtager præparatet oralt eller
- præparatet via det behandlede dyr kan kontaminere levnedsmidler (præparater til intramammær brug).

## 4. Andre bestemmelser

### 4.1. Immunotoksicitet

Hvis der blandt de virkninger, der er iagttaget under forsøg med gentagen indgift på dyr, er specifikke forandringer i lymfoid organvægt og/eller histologi og celleforandringer i lymfevæv, benmarv eller perifere leukocytter, skal forsøgslederen overveje behovet for yderligere undersøgelser af præparatets indvirkning på immunsystemet.

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

### 4.2. Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber

#### 4.2.1. Mulig virkning på menneskets tarmflora

De mikrobiologiske risici, som restkoncentrationer af antimikrobielle forbindelser frembyder for menneskets tarmflora, skal undersøges i overensstemmelse med den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

#### 4.2.2. Virkninger på mikroorganismer, som anvendes ved industriel levnedsmiddelforarbejdning

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

### 4.3. Iagttagelser på mennesker

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt bestanddele i veterinærlægemidlet anvendes som lægemidler til behandling af mennesker. I bekræftende fald udarbejdes en rapport om alle iagttagne virkninger (herunder bivirkninger) for mennesker samt disses årsag, for så vidt som det er af betydning for vurdering af veterinærlægemidlet, i givet fald belyst med forsøgsresultater eller bibliografisk dokumentation. Hvis bestanddele i de veterinærlægemidler som sådan enten ikke, eller ikke længere, anvendes som lægemiddel til behandling af mennesker, skal dette begrundes.

## 5. Økotoksicitet

5.1. Formålet med undersøgelse af veterinærlægemidlers økotoksicitet er at vurdere de skadelige virkninger, som brug af produktet kan forårsage på miljøet, og identificere, hvilke sikkerhedsforanstaltninger der er nødvendige for at begrænse risikoen.

5.2. Vurderingen af økotoksicitet er obligatorisk ved ansøgninger om tilladelse til markedsføring af veterinærlægemidler, med undtagelse af ansøgninger, som indgives i overensstemmelse med artikel 5, stk. 2, nr. 10, i direktiv 81/851/EØF.

5.3. Vurderingen gennemføres normalt i to faser.

I første fase vurderer forsøgslederen omfanget af den miljøpåvirkning, som præparatet, dets lægemiddelstoffer eller relevante metabolitter kan have, under hensyntagen til:



- de dyrearter, præparatet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster (f.eks. indgift på alle dyr eller på de enkelte dyr)
- indgiftsvej, især i hvor høj grad præparatet går direkte ud i miljøsystemer
- eventuel udskillelse af præparatet, dets lægemiddelstoffer eller relevante metabolitter i miljøet via behandlede dyr;
- nedbrydelighed i sådanne sekreter
- bortskaffelse af ubrugte præparater eller affald.

5.4. I anden fase skal forsøgslederen under hensyntagen til præparatets indvirkning på miljøet og til foreliggende oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber af forbindelsen fremkommet under gennemførelse af de øvrige afprøvninger og forsøg i medfør af dette direktiv overveje, hvilke yderligere særlige undersøgelser af præparatets indvirkning på bestemte økosystemer der er behov for.

5.5. Efter omstændighederne kan der være behov for yderligere undersøgelser af:

- skæbne og adfærd i jorden
- skæbne og adfærd i vand og luft
- virkning på organismer i vand
- virkning på andre organismer, som præparatet ikke er bestemt for.

Sådanne yderligere undersøgelser skal gennemføres i overensstemmelse med forsøgsprotokollerne i bilag V til Rådets direktiv 67/548/EØF1), senest ændret ved Kommissionens direktiv 91/632/EØF2), eller, hvor et endepunkt ikke er tilstrækkelig dækket af disse protokoller, i overensstemmelse med andre internationalt anerkendte forsøgsprotokoller om veterinærlægemidlet og/eller det (de) virksomme stof(fer) og/eller udskilte metabolitter. Antal og type af forsøg og kriterierne for deres vurdering bestemmes af den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

## KAPITEL II

### FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Som ved ethvert videnskabeligt arbejde skal materialet vedrørende sikkerhedsprøver omfatte:

- a) en indledning til afgrænsning af emnet, eventuelt ledsaget af hensigtsmæssige bibliografiske oplysninger
- b) detaljeret identifikation af det undersøgte stof, herunder:
  - internationale fællesbetegnelser
  - IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)
  - CAS-nummer (Chemical Abstract Service)
  - terapeutisk og farmakologisk klassificering
  - synonymer og forkortelser
  - strukturformel
  - molekylær formel
  - modvægt
  - renhedsgrad
  - kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder
  - beskrivelse af fysiske egenskaber
  - smeltepunkt
  - kogepunkt
  - damptryk
  - uopløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur
  - massefylde
  - refraktionsindeks, rotation osv.
- c) en udførligt beskrevet forsøgsplan med begrundelse for eventuel udeladelse af visse af de ovenfor nævnte forsøg, en beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af dyrenes art, race, stamme, oprindelse, antal, opstaldning og anvendt foder, idet det blandt andet præciseres, om dyrene er specifikt patogenfri (SPF)
- d) alle opnåede resultater, gunstige som ugunstige; originale data skal beskrives så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning; til forklaring kan resultaterne ledsages af illustrationer
- e) en statistisk vurdering af resultaterne, når forsøgsprogrammet og variabiliteten kræver det
- f) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, der fører til konklusioner med hensyn til sikkerhed ved stoffet, dets sikkerhedsmarginer hos forsøgsdyret og det dyr, præparatet er bestemt for, og dets eventuelle bivirkninger, dets anvendelsesområder, de virksomme doseringer og mulige uforlideligheder
- g) en detaljeret beskrivelse og en grundig diskussion af forsøgsresultaterne vedrørende sikkerhed for restkoncentrationer i levnedsmidler, og relevans for vurdering af restkoncentrationernes eventuelle risici for mennesker; på grundlag af denne beskrivelse skal der stilles forslag til sikring af, at enhver skadelig påvirkning af mennesker kan udelukkes ved anvendelse af internationalt anerkendte vurderingskriterier, f.eks. »no effect level« i dyr, forslag til valg af sikkerhedsfaktor og acceptabel daglig dosis (ADI)
- h) en grundig diskussion af eventuelle risici for personer, som fremstiller præparatet eller indgiver det på dyr, ledsaget af anbefalinger vedrørende passende foranstaltninger til begrænsning af sådanne risici
- i) en grundig diskussion af miljørisici forbundet med anvendelse af præparatet under de anbefalede betingelser, ledsaget af passende anbefalinger til begrænsning af sådanne risici
- j) alle nødvendige elementer for bedst muligt at oplyse klinikerne om anvendeligheden af det foreslåede præparat; diskussionen suppleres med forslag vedrørende bivirkninger og muligheder for behandling af akutte forgiftninger hos det dyr, præparatet er bestemt for
- k) konklusion i form af sagkyndig rapport med detaljeret kritisk analyse af de ovenfor nævnte oplysninger i lyset af den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, ansøgningen indgives, ledsaget af et detaljeret resumé af resultaterne af relevante sikkerhedsforsøg og nøjagtige bibliografiske oplysninger.

#### B. Undersøgelser for restkoncentrationer

## KAPITEL I

### FORSØGENES GENNEMFØRELSE

#### 1. Indledning

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

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

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

For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for levnedsmiddelproducerende dyr skal undersøgelse vise:

- 1) i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidler eller deres metabolitter forbliver i væv af behandlede dyr eller i levnedsmidler hidrørende fra sådanne dyr
- 2) at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af levnedsmidler hidrørende fra behandlede dyr eller ulemper ved den industrielle forarbejdning af levnedsmidler kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget
- 3) at der findes egnede analysemetoder, som kan anvendes rutinemæssigt med henblik på at kontrollere overholdelse af tilbageholdelsestiden.

#### 2. Metabolisme og restkinetik

##### 2.1. Farmakokinetik (absorption, fordeling, biotransformation, adskillelse)

Formålet med farmakokinetiske undersøgelser vedrørende restkoncentrationer af veterinærlægemidler er at vurdere absorption, fordeling, biokemisk omsætning og udskillelse af produktet i den dyreart, det er bestemt for.

Det endelige produkt eller bioækvivalent form indgives det dyr, det er bestemt for i den højeste anbefalede dosering.

Under hensyntagen til indgiftsvejen skal der gives en fyldestgørende beskrivelse af omfanget af absorption af præparatet. Hvis det påvises, at den systemiske absorption af produkter til lokal brug er ubetydelig, er der ikke behov for yderligere undersøgelser af restkoncentrationer.

Der gives en beskrivelse af fordelingen af præparatet i det dyr, det er bestemt for; muligheden for plasmaproteinbinding eller overgang til mælk eller æg samt for ophobning af lipofile forbindelser skal indgå i overvejelserne.

Der gives en beskrivelse af udskillelsesvejene for præparatet fra det dyr, præparatet er bestemt for. De vigtigste metabolitter skal identificeres og karakteriseres.

##### 2.2. Nedbrydning af restkoncentrationer

Formålet med disse undersøgelser til måling af restkoncentrationers nedbrydning i det behandlede dyr efter sidste indgift af veterinærlægemidlet er at gøre det muligt at bestemme ventetidens længde.

På forskellige tidspunkter efter at præparatet sidst er indgivet forsøgsdyret, bestemmes indholdet af restkoncentrationer ved hjælp af passende fysiske, kemiske eller biologiske metoder. De anvendte metoder beskrives med hensyn til teknisk gennemførelse, pålidelighed og følsomhed.

#### 3. Rutinemæssig analyse til påvisning af restkoncentrationer

Der skal foreslås analytiske metoder, der kan praktiseres som led i en rutinemæssige undersøgelse og som er så følsomme, at det er muligt med sikkerhed at bestemme, hvorvidt der er sket overskridelse af de ved lov fastsatte maksimumsgrænser for restkoncentrationer.

Den foreslåede analysemetode skal beskrives i detaljer; den skal valideres og være egnet til anvendelse under normal rutinemæssige overvågning af indholdet af restkoncentrationer.

Følgende karakteristika beskrives:

- specificitet
- nøjagtighed, inklusiv følsomhed
- præcision
- detektionsgrænse
- kvantificeringsgrænse
- praktisk gennemførlighed og anvendelighed under normale laboratorievilkår
- modtagelighed for interferens.

Analysemetodens egnethed vurderes i lyset af den videnskabelige erkendelses stade og den tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

## KAPITEL II

### FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Som ved ethvert videnskabeligt arbejde skal materialet vedrørende afprøvning af restkoncentrationer omfatte:

- a) en indledning til afgrænsning af emnet, eventuel ledsaget af hensigtsmæssige bibliografiske oplysninger
- b) udførlig identifikation af præparatet, herunder:
  - sammensætning
  - renhed
  - batchidentifikation
  - relation til det endelige produkt

- specifikke aktivitet og renhed af radioaktivt mærkede stoffer
  - mærkede atomers position i molekylet
- c) en udførligt beskrevet forsøgsplan med begrundelse for eventuel udeladelse af visse af ovenfor nævnte forsøg, en beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af dyrenes art, race, stamme, oprindelse og antal samt fodrings- og opstaldningsvilkår
- d) alle opnåede resultater, gunstige som ugunstige; originale data skal beskrives så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning; resultaterne kan eventuelt ledsages af illustrationer
- e) en statistisk analyse af resultaterne, når forsøgsprogrammet og variabiliteten kræver det
- f) en objektiv diskussion af de opnåede resultater ledsaget af forslag til maksimumsgrænser for restkoncentrationer af lægemiddelstofferne i præparatet, med angivelse af restkoncentrationer bestemt ved mærkede substanser, receptorbinding og anbefalede ventetider til sikring af, at levnedsmidler hidrørende fra behandlede dyr ikke indeholder restkoncentrationer, der kan frembyde risici for mennesker
- g) konklusion i form af sagkyndig rapport med detaljeret kritisk analyse af de ovenfor nævnte oplysninger i lyset af den videnskabelige erkendelses stadi på det tidspunkt, ansøgningen indgives, ledsaget af et detaljeret resumé af undersøgelsesresultaterne vedrørende restkoncentrationer og nøjagtige bibliografiske oplysninger.

## DEL 4

### PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG

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

#### KAPITEL I

##### PRÆKLINISKE KRAV

Formålet med prækliniske undersøgelser er at bestemme præparatets farmakologiske aktivitet og tolerance.

#### A. Farmakologi

##### A.1. Farmakodynamik

Undersøgelser af farmakodynamik bør udføres efter to særskilte principper.

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

På den anden side skal forsøgslederen give en overordnet farmakologisk karakteristik af det virksomme stof, med særlig henblik på muligheden for bivirkninger. I almindelighed er det formålstjenligt at undersøge de vigtigste funktioner.

Forsøgslederen skal bestemme, hvorledes indgiftsvej, formulering osv. indvirker på det virksomme stofs farmakologiske aktivitet.

Jo nærmere de doser, der kan fremkalde bivirkninger, kommer de virkninger, der tilsigtes med præparatet, jo grundigere skal en sådan undersøgelse være.

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

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

Stofkombinationerne kan være resultatet enten af farmakologiske forudsætninger eller af kliniske indikationer. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse klart påvise de interaktioner, som gør selve stofkombinationen anbefalelsesværdig til klinisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for stofkombinationen søges gennem kliniske forsøg, skal den undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og forsøgslederen skal under alle omstændigheder kontrollere omfanget af eventuelle bivirkninger. Hvis en kombination indeholder et nyt virksomt stof, må dette stof først have været genstand for en tilbundsående undersøgelse.

##### A.2. Farmakokinetik

I almindelighed er det i klinisk sammenhæng formålstjenligt med grundlæggende farmakokinetiske oplysninger vedrørende en ny aktiv substans.

Farmakokinetiske målsætninger kan opdeles i to hovedområder:

- i) deskriptiv farmakokinetik som grundlag for en vurdering af grundlæggende parametre som CBL (clearance fra legemet) fordelingsvolumen, middelopholdstid osv.
- ii) brug af disse parametre til undersøgelse af forholdet mellem dosering, plasma og vævskoncentration og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger.

For dyrearter, som præparatet er bestemt for, skal der som regel gennemføres farmakokinetiske undersøgelser for at sikre, at præparaterne anvendes med størst mulig effektivitet og sikkerhed. Undersøgelserne er især nyttige for klinikerne i hans arbejde med at bestemme dosering (indgiftsvej og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.) og fastlægge doseringer, som er afpasset efter bestemte populationsvariabler (f.eks. alder, sygdomme). Undersøgelserne kan for en række dyr være mere effektive og giver normalt flere oplysninger end de traditionelle titreringsundersøgelser.

For nye kombinationer af allerede kendte og efter dette direktivs normer undersøgte stoffer kan farmakokinetiske undersøgelser af faste kombinationer udelades, hvis det påvises, at indgift af de lægemiddelstoffer som fast kombination ikke ændrer deres farmakokinetiske egenskaber.

#### A.2.1. Biotilgængelighed/bioækvivalens

- Hensigtsmæssige undersøgelser af biotilgængelighed skal gennemføres med henblik på bestemmelse af bioækvivalens:
- ved sammenligning mellem et reformuleret præparat og et eksisterende præparat
  - ved sammenligning mellem en ny indgiftsmetode eller -vej og eksisterende metoder eller veje
  - i alle de i artikel 5, stk. 2, nr. 10 i), ii) og iii), i direktiv 81/851/EØF nævnte tilfælde.

#### B. Bestemmelse af tolerance hos det dyr, præparatet er bestemt for

Denne undersøgelse skal udføres på alle de dyrearter, som præparatet er bestemt for. Formålet er ved forsøg at bestemme den lokale og den almindelige tolerance over for præparatet hos dyrearter, som præparatet er bestemt for, med henblik på bestemmelse af en tolerancedosis, der er tilstrækkelig stor til at skabe en passende sikkerhedsmargin, samt en beskrivelse af kliniske symptomer på overskreden tolerance efter de anbefalede anvendelsesmåder, for så vidt dette kan opnås ved at øge den terapeutiske dosis og/eller behandlingens varighed. Forsøgsrapporten skal indeholde flest mulige detaljer vedrørende de forventede farmakologiske virkninger og uønskede bivirkninger, idet disse sidste må vurderes under hensyntagen til de anvendte dyrs eventuelle meget store værdi.

Præparatet indgives i det mindste efter de anbefalede forskrifter for indgiftsmåde.

#### C. Resistens

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

## KAPITEL II

### KLINISKE KRAV

#### 1. Generelle principper

Formålet med de kliniske forsøg er at påvise eller dokumentere virkningen af veterinærlægemidlet efter indgift af de anbefalede doser samt at give oplysninger om indikationer og kontraindikationer hos hver dyreart, alder, anvendelsesmåde, eventuelle bivirkninger og dets uskadelighed og toleranceværdier, når præparatet anvendes efter forskrifterne.

Medmindre andet begrundes, skal de kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede forsøg). Der skal foretages sammenligning af den opnåede virkning og virkningen af et placebo præparat, respektive udeladelse af behandling og/eller behandling med et godkendt præparat, som vides at have terapeutisk værdi. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal meddeles.

Endvidere skal der gives oplysninger om samtlige metoder, der er anvendt for at stille diagnosen. Resultaterne skal meddeles kvantitativt eller ved anvendelse af konventionelle kliniske kriterier. Der skal anvendes hensigtsmæssige og velbegrundede statistiske metoder.

For så vidt angår veterinærlægemidler, som fortrinsvis er bestemt til at øge dyrets ydelse, skal der rettes særlig opmærksomhed mod:

- dyrets ydelse
- kvaliteten af animalsk ydelse (organoleptiske, ernæringsmæssige, hygiejniske og teknologiske kvaliteter)
- ernæringsmæssige effektivitet og vækst hos dyret
- dyrets almindelige sundhedstilstand.

Forsøgsresultaterne skal bekræftes ved hjælp af data, som er opnået under praktiske feltbetingelser.

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

- a) de for de pågældende præparat angivne indikationer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan være pligtig til at fremskaffe fuldstændige oplysninger
  - b) videnskabens udviklingstrin ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger
- kan tilladelsen til markedsføring kun gives med følgende forbehold:
- a) det pågældende præparat må kun udleveres på recept og må i givet fald kun indgives under streng veterinær kontrol
  - b) indlægssedlen samt alle oplysninger skal henlede dyrlægens opmærksomhed på, at i visse udtrykkeligt angivne henseender er oplysningerne om det pågældende præparat endnu ufuldstændige.

#### 2. Udførelse af forsøgene

Alle kliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en grundigt overvejet og detaljeret forsøgsplan, som skal foreligge i skriftlig form, inden forsøget påbegyndes. Forsøgsdyrenes trivsel skal være genstand for veterinærkontrol og skal indgå fuldt ud i overvejelserne i forbindelse med udarbejdelsen af forsøgsplaner og under hele forsøget.

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

Inden forsøget påbegyndes, skal der indhentes skriftligt og dokumenteret tilsagn fra ejeren af det dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftlig om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til levnedsmidler. Disse oplysninger skal kontrasignes og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

Medmindre forsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne i artikel 43 til 47 i direktiv 81/851/EØF tilsvarende anvendelse på etikettering af præparater bestemt til brug i kliniske forsøg med veterinærlægemidler. Ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« skal i alle tilfælde fremstå tydeligt på etiketten på en sådan måde, at påskriften ikke kan fjernes.

## KAPITEL III

### OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Som ved ethvert videnskabeligt arbejde skal materialet vedrørende effektivitet omfatte en indledning til afgrænsning af emnet, ledsaget af hensigtsmæssige bibliografiske oplysninger.

Al præklinisk og klinisk dokumentation skal forelægges så detaljeret, at de muliggør en objektiv bedømmelse. Alle undersøgelser og forsøg skal meddeles, hvad enten de er gunstige eller ugunstige for ansøgeren.

#### 1. Journaler for de prækliniske observationer

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

- a) forsøg til påvisning af farmakologisk virkning
- b) forsøg til påvisning af de farmakologiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning
- c) forsøg til påvisning af de vigtigste farmakokinetiske processer.

Såfremt der under forsøgenes gennemførelse findes uventede resultater, skal der fremlægges detaljerede oplysninger herom.

For alle prækliniske forsøg fremlægges desuden følgende oplysninger:

- a) resumé
- b) en udførlig forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, indgiftsvej og doseringsplan
- c) eventuelt statistisk analyse af resultaterne
- d) objektiv diskussion af de opnåede resultater som grundlag for en konklusion vedrørende præparatets sikkerhed og effektivitet. Hvis en eller flere af disse oplysninger udelades, skal det begrundes.

#### 2.1 Journaler for de kliniske observationer

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

De givne oplysninger rubriceres på følgende måde:

- a) forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer
- b) sted og dato for behandling samt dyreejerens navn og adresse
- c) oplysninger fra forsøgsplanen med beskrivelse af anvendte metoder, herunder metoder til randomisering og blindforsøg, samt indgiftsvej og -plan, dosis, identifikation af forsøgsdyr, arter, racer eller stammer, alder, vægt, køn og fysiologisk status
- d) opdræt og fodring med oplysning om foderets sammensætning og art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer i foderet
- e) så fuldstændige oplysninger som muligt om dyret med beskrivelse af eventuelle interkurrente sygdommes opståen og forløb i forsøgsperioden
- f) diagnose samt grundlaget, hvorpå diagnosen er stillet
- g) symptomer og sygdommens sværhedsgrad, om muligt ved brug af traditionelle kriterier
- h) nøjagtig identifikation af det præparat, der er anvendt til forsøget
- i) dosering af præparatet, anvendelsesmåde, -hyppighed og eventuelt de sikkerhedsforanstaltninger, der er truffet ved anvendelsen (f.eks. injektionernes varighed)
- j) varighed af behandling og efterfølgende observationsperiode
- k) alle oplysninger om tidligere eller samtidig anvendelse af andre præparater inden for forsøgsperioden bør meddeles, og eventuelle konstaterede interaktioner skal anføres
- l) alle resultater af kliniske forsøg inklusive ugunstige eller negative resultater med fuldstændig angivelse af de kliniske observationer og resultater af objektive kliniske undersøgelser (laboratorieanalyser, funktionsprøver), der er nødvendige ved bedømmelsen af ansøgningen; de anvendte metoder skal angives tillige med betydningen af diverse iagttagne afvigelser (variationer i metoden, individuelle variationer og behandlingens indflydelse); hvis der konstateres en farmakodynamisk virkning på dyret, er det ikke i sig selv tilstrækkeligt til, at man kan drage konklusioner vedrørende en eventuel terapeutisk virkning
- m) alle oplysninger om de konstaterede utilsigtede virkninger, hvad enten disse er skadelige eller ikke, samt om de foranstaltninger, der er truffet som følge heraf; forholdet mellem årsag og virkning skal om muligt undersøges
- n) indflydelse på ydelsen (f.eks. ægproduktion, mælkeydelse, frugtbarhed)
- o) virkningerne på kvaliteten af levnedsmidler hidrørende fra behandlede dyr, navnlig for så vidt angår præparater, der kan anvendes som produktionsfremmere
- p) konklusioner for hvert enkelt behandlet dyr eller, hvor der er anvendt flokbehandling, for hver gruppe af behandlede dyr. Hvis en eller flere af oplysningerne under litra a) til p) udelades, skal det begrundes.

Den ansvarlige for markedsføringen af veterinærlægemidlet træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at de originale dokumenter, der har tjent som grundlag for de givne oplysninger, opbevares i mindst fem år efter tilladelsens udløb

#### 2.2. Resumé og konklusioner af de kliniske observationer

De kliniske observationer, som er gjort under hver af de kliniske forsøg, skal sammenfattes, idet der gives en oversigt over forsøgene og forsøgsresultaterne med særlig angivelse af:

- a) antallet af kontroldyr, antallet af dyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn
- b) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
- c) hvorvidt kontroldyrene:
  - ikke har været genstand for behandling
  - har fået placebo præparat
  - har fået et andet godkendt præparat med kendt virkning
  - har fået test-lægemiddelstoffet i en anden formulering eller indgivet ad anden vej
- d) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
- e) iagttagelser vedrørende indflydelse på ydelsen (f.eks. ægproduktion, mælkeydelse, frugtbarhed og kvalitet af levnedsmidler)
- f) angivelse af, hvilke forsøgsdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning
- g) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøget kræver en sådan.

Endelig skal forsøgslederen uddrage generelle konklusioner, idet han på grundlag af det eksperimentelle bevismateriale udtaler sig om følgende: uskadethed ved brug på de foreslåede anvendelsesbetingelser, præparatets terapeutiske virkning med alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt i

givet fald konstaterede interaktioner med andre præparater eller fodertilsætningsstoffer, særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse og kliniske tegn på overdosering.

Ved faste kombinationsprodukter uddrager forsøgslederen endvidere konklusioner vedrørende præparatets sikkerhed og effektivitet sammenlignet med særskilt indgift af de pågældende lægemiddelstoffer.

### 3. Afsluttende sagkyndig rapport

Den afsluttende sagkyndige rapport indeholder en tilbundsgående kritisk analyse af den prækliniske og kliniske dokumentation i lyset af den videnskabelige erkendelses stade på det tidspunkt, ansøgningen indgives, samt et fyldestgørende resumé af resultaterne af de fremlagte afprøvninger og forsøg og nøjagtige bibliografiske oplysninger.

## AFSNIT II

### **BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Med forbehold af de specifikke krav nedfældet som fællesskabslovgivning for kontrol og udryddelse af sygdomme hos dyr skal de følgende krav finde anvendelse for immunologiske veterinærlægemidler.

## DEL 5

### **RESUME AF DOKUMENTATIONS MATERIALE**

#### A. ADMINISTRATIVE DATA

Det immunologiske veterinærlægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og navn på lægemiddelstoffer samt styrke og lægemiddelformbetegnelse, indgiftsmåde og -vej og beskrivelse af endelig præsentationsmåde.

Ansøgers navn og adresse skal anføres samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstillere af færdigvaren og fremstiller(e) af virksomt (virksomme) stof(fer), og i givet fald navn og adresse på importøren.

Ansøgeren skal angive titler og antal af dokumentationsbind, der forelægges til støtte for ansøgningen, og anføre, hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative data skal der vedlægges dokumentation for, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af de pågældende immunologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 24 i direktiv 81/851/EØF (med kort beskrivelse af produktionssted). Der skal endvidere fremlægges en liste over de organismer, der håndteres på produktionsstedet.

Ansøgeren skal fremlægge en liste over lande, hvor der er blevet givet tilladelse, kopier af alle produktresuméer i overensstemmelse med artikel 5 a i direktiv 81/851/EØF som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over lande, hvor der er blevet indgivet ansøgning.

#### B. PRODUKTRESUME.

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 5 a i direktiv 81/851/EØF.

Derudover skal ansøgeren vedlægge en eller flere prøver eller modeller af præsentationsmåden for præparater samt eventuelt indlægseddelen.

#### C. EKSPERTRAPPORTER

I overensstemmelse med artikel 7 i direktiv 81/851/EØF skal der forelægges ekspertrapporter om alle aspekter af dokumentationen.

Hver af ekspertrapporterne består af en kritisk evaluering af de forskellige forsøg og/eller afprøvninger, der er udført i overensstemmelse med nærværende direktiv, og skal indeholde alle de data, der er relevante for evalueringen. Eksperten skal udtale sig om, hvorvidt der er givet tilstrækkelige garantier med hensyn til det pågældende præparats kvalitet, sikkerhed og effektivitet. Et resumé af fakta er ikke tilstrækkeligt.

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

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

## DEL 6

### **ANALYTISK (FYSISK-KEMISK, BIOLOGISK ELLER MIKROBIOLOGISK AFPRØVNING AF IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER**

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

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

#### A. KVALITATIVE OG KVANTITATIVE OPLYSNINGER OM INDHOLDSSTOFFERNE

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2. nr. 3, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om markedsføringstilladelse, forelægges i overensstemmelse med følgende regler.

### 1. Kvalitative oplysninger

Ved »kvalitative oplysninger« om det immunologiske veterinærlægemiddels indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

- virksomt stof/lægemiddelstoffer
- sammensætning af adjuvans
- hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, emulgatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.
- de stoffer, der indgår i lægemiddelforbetegnelsen, der indgives på dyr.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som det immunologiske veterinærlægemiddel anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med præparatet.

2. Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af immunologiske præparaters indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 5, stk. 2, nr. 3, i direktiv 81/851/EØF:

- for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, som er obligatorisk for alle sådanne stoffer, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de har fået i direktiv 78/25/EØF.

### 3. Kvantitative oplysninger

For de »kvantitative oplysninger« om virksomme stoffer i immunologiske veterinærlægemidler er det nødvendigt så vidt muligt at angive antal organismer, specifikt proteinindhold, masse, antal internationale enheder eller biologiske enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. volumenenhed, og for så vidt angår adjuvans og bestanddele i hjælpestoffer angives masse eller volumen for hvert af disse stoffer under behørig hensyntagen til de oplysninger, der er nævnt nedenfor under B.

Hvis der er fastsat en international enhed eller enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes.

Biologiske enheder, for hvilke der ikke er offentliggjort data, skal udtrykkes på en sådan måde, at der entydigt gives oplysning om stoffernes aktivitet, f.eks. ved angivelse af den immunologiske virkning, som danner grundlag for fastsættelse af dosis.

### 4. Farmaceutisk udviklingsarbejde

Valget af sammensætning, indholdsstoffer og beholder samt hjælpestofferne skal forklares og dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Overdosering i forhold til deklarationen skal angives og begrundes. Effektiviteten af konserveringssystemer skal påvises.

## B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGS MÅDEN FOR FÆRDIGVAREN

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

Den skal således mindst omfatte:

- de forskellige faser i fremstillingen (herunder rensningsprocedurer), der gør det muligt at bedømme, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling kan gentages, og vurdere risikoen for skadelige virkninger på færdigvaren såsom mikrobiologisk kontaminering
- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hver batch af færdigvaren
- opregning af stoffer, som ikke kan genvindes under fremstillingen
- oplysning om opblanding med kvantitative angivelser om alle anvendte stoffer
- angivelse af trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på proceskontrol.

## C. FREMSTILLING OG KONTROL AF RÅVARERNE

I dette afsnit forstås ved »råvarer« alle bestanddele, som indgår i fremstillingen af det immunologiske veterinærlægemiddel. Medier anvendt til produktion af det aktive stof betragtes som et enkelt udgangsmateriale.

I forbindelse med:

- et virksomt stof, som ikke er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé eller
  - et aktivt stof, der er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, og som er fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i farmakopémonografien, og for hvilken monografien er uegnet til at foretage en passende kontrol af dets kvalitet
- og som fremstilles af en anden person end ansøgeren, kan denne sørge for, at fremstilleren af det virksomme stof fremsender en detaljeret beskrivelse af fremstillingsmetoden, kvalitetskontrollen under fremstilling og procesvalidering direkte til de kompetente myndigheder. I så fald skal fremstilleren imidlertid forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige, for at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for batchensartethed og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 9 og 10, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter resultaterne af de forsøg, som vedrører kvalitetskontrollen af alle indholdsstoffer, og skal forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser.

### 1. Råvarer, der er opført i farmakopéer

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

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

Med hensyn til anvendelsen af artikel 5, stk. 2, nr. 9, i direktiv 81/851/EØF er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde kan beskrivelse af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

Når et stof hverken er beskrevet i den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan der henvises til tredjelands farmakopéer; i så fald skal monografien fremlægges, i givet fald ledsaget af en oversættelse, som ansøgeren er ansvarlig for.

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

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

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

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

Når en råvare er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien for et tredjelands farmakopé accepteres; i sådanne tilfælde skal ansøgeren forelægge en kopi af monografien eventuelt ledsaget af en validering af de prøvningsprocedurer, som er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse heraf. For så vidt angår virksomme stoffer skal der fremlægges dokumentation for, at monografien er egnet til at kontrollere stoffernes kvaliteter.

## 2. Råvarer, der ikke er opført i en farmakopé

### 2.1. Råvarer af biologisk oprindelse

Beskrivelsen skal gives i form af en monografi. Fremstillingen af vaccine skal om muligt være baseret på seed lot- systemer og på etablerede cellebanker. For så vidt angår fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, som består af sera, skal de anvendte dyrs oprindelse, almindelige sundhedstilstand og immunologiske status meddeles; udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.

Råvarernes oprindelse og historie beskrives og dokumenteres. For gensplejsede råvarer skal oplysningerne omfatte en beskrivelse af oprindelsesceller eller -stammer, konstruktion af vektor (navn, oprindelse, funktion af replikon, promotor forstærker og andre regulerende elementer), kontrol af den indførte DNA- eller RNA-sekvens, oligonukleotid sekvensen af plasmidvektor i cellerne, plasmid brugt til cotransfektion, tilføjede eller fjernede gener, biologiske egenskaber af den endelige konstruktion og udtrykte gener, kopiantal og genetisk stabilitet.

Seed materials, herunder cellebanker og råserum til fremstilling af antiserum, skal afprøves for at fastslå identitet og tilstedeværelse af fremmede agenser.

Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under et hvert trin af fremstillingen, herunder om

- udgangsmaterialet
- eventuel behandling, rensning og inaktivering med data vedrørende validering og proceskontrol
- eventuel afprøvning vedrørende kontaminering, der skal gennemføres for hver batch af stoffet.

I tilfælde af påvisning af eller mistanke om tilstedeværelse af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller undtagelsesvis kun bruges, hvis der under den videre bearbejdning af produktet er sikkerhed for, at de fjernes og/eller inaktiveres; sådan fjernelse og/eller inaktivering af fremmede agenser skal dokumenteres.

Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede op til det højeste antal passager, der er anvendt ved fremstillingen.

For levende svækkede vacciner skal der fremlægges dokumentation for stabiliteten af svækkelseskarakteristika.

Der skal om fornødt fremlægges prøver af de biologiske råvarer eller reagenser, der anvendes i prøvningen, således at der på de ansvarlige myndigheders foranledning kan gennemføres kontrolforsøg.

### 2.2. Råvarer, der ikke er af biologisk oprindelse

Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubrikker:

- råvarens betegnelse, svarende til kravene under A, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
- beskrivelse af råvaren i en form, der svarer til beskrivelse i Den Europæiske Farmakopé
- råvarens funktion
- identifikationsmetoder
- renhedsprøver beskrives i forhold til det samlede antal forventelige urenheder og navnlig i forhold til sådanne, som kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det præparat, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på præparatets holdbarhed, eller som kunne forvanske de analytiske resultater; der gives en kortfattet beskrivelse af de forsøg, der gennemføres for at bestemme renheden af hver batch af råvaren
- eventuelle særlige forholdsregler ved opbevaring og om fornødent råvarens opbevaringstid.

## C. a) Specifikke foranstaltninger til forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati hos dyr

Ansøgeren skal bevise, at veterinærlægemidlet er fremstillet i overensstemmelse med den opdaterede vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopatiagenser fra dyr via veterinærlægemidler, som Europa-Kommissionen har offentliggjort i bind 7 i publikationen »Bestemmelser om lægemidler i Den Europæiske Union«.

## D. KONTROL VED FREMSTILLINGEN



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

2. For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal inaktivering eller detoksificering kontrolleres under produktionen, umiddelbart efter at disse processer har fundet sted.

#### E. KONTROL AF FÆRDIGVAREN

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 9 og 10, i direktiv 81/851/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig sådanne, som angår den afprøvning, der foretages af færdigvaren. Såfremt der anvendes andre prøveprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at færdigvaren, såfremt det er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende lægemiddelform. Ansøgningen om tilladelse til markedsføring skal opregne, hvilke forsøg der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hver batch af færdigvaren. Der skal oplyses om hyppigheden af prøver, som ikke gennemføres på hver batch. Frigivelsesgrænser skal anføres.

##### 1. Generelle egenskaber ved færdigvaren

Visse afprøvninger af de generelle egenskaber ved et produkt skal indgå i afprøvningerne af færdigvaren, selv om de er gennemført under fremstillingen.

Disse afprøvninger omfatter om fornødent bestemmelse af gennemsnitsmasse og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske, kemiske eller mikrobiologiske forsøg, fysiske kendetegn såsom massefylde, pH, brydningsindeks osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive standarder og toleranceværdier.

##### 2. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt (virksomme) stof(fer)

For alle afprøvninger skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af færdigvaren være tilstrækkelig udførlig til, at de let kan gentages.

Den kvantitative bestemmelse af de lægemiddelstoffer skal enten gennemføres på en repræsentativ prøve af produktionsbatchen eller på en række doseringsenheder, der analyseres hver for sig.

Om nødvendigt gennemføres endvidere særlige prøver til identifikation af stofferne.

I visse undtagelsestilfælde, hvor analyse af lægemiddelstoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hver produktionsbatch, tillades det, at et eller flere lægemiddelstoffer i færdigvaren ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadiet så sent som muligt i fremstillingen; denne undtagelse kan ikke udvides til karakteriseringen af de nævnte stoffer. Denne forenklede fremgangsmåde suppleres derefter med en metode med kvantitativ evaluering, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om det immunologiske veterinærlægemiddel, der er bragt i handelen, er i overensstemmelse med specifikationen.

##### 3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af tilsætningsstoffer

Mængden og art af tilsætningsstof og dets bestanddele efterprøves på færdigvaren, for så vidt som de nødvendige procedurer dertil forefindes.

##### 4. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne

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

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

En øvre og en nedre grænseværdi er obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre grænseværdi for andre hjælpestoffer, som kan antages at forårsage en ugunstig reaktion.

##### 5. Sikkerhedsforsøg

Med undtagelse af resultaterne af prøver, som fremlægges i overensstemmelse med del 7 i dette bilag, fremlægges oplysninger om sikkerhedsforsøg, som fortrinsvis gennemføres som undersøgelse af overdosering på mindst en af de mest modtagelige arter af det dyr, præparatet er bestemt for, og mindst ved hjælp af den indgiftsvej, der frembyder størst risiko.

##### 6. Sterilitets- og renhedsforsøg

Der gennemføres passende forsøg til påvisning af, at der ikke forefindes fremmede agenser eller andre stoffer i præparatet, i overensstemmelse med arten af det immunologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene.

##### 7. Inaktivering

Der gennemføres i givet fald forsøg til efterprøvning af stoffets inaktivering i salgsbeholderen.

##### 8. Restfugtighed

Hver batch af frysetørrede produkter skal afprøves for restfugtighed.

##### 9. Ensartethed mellem batcher

For at sikre, at produktets effektivitet kan gentages fra serie til serie, og til påvisning af overensstemmelse med specifikationerne, afprøves præparatets styrke in vitro og in vivo, og der fremlægges passende referencemateriale. Prøverne gennemføres på hver bulkvare eller på hver batch af færdigvaren med passende konfidensgrænser. Undtagelsesvist kan afprøvning af styrke gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

#### F. HOLDBARHEDSFORSØG

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

Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved den foreslåede udløbsdato er fastlagt. Undersøgelserne baseres altid på fuldtidsundersøgelser, og gennemføres på et tilstrækkeligt antal batcher fremstillet i henhold til den beskrevne proces samt på produkter i den endelige salgsbeholder. Undersøgelserne omfatter biologiske og fysisk-kemiske holdbarhedsforsøg.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid under de anbefalede opbevaringsforhold.

For præparater, som indgives sammen med foderstoffer, oplyses om fornødet om præparatets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.

For præparater, der skal opløses inden indgivelse, fremlægges oplysninger om udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste præparat. Endvidere fremlægges data, der danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste præparat.

## DEL 7

### AFPRØVNING VEDRØRENDE SIKKERHED

#### A. INDLEDNING

1. Afprøvningen vedrørende sikkerhed skal vise den mulige risiko, det immunologiske veterinærlægemiddel frembyder ved forskriftsmæssig behandling for dyr, idet disse skal vurderes i forhold til de mulige fordele ved præparatet.

For immunologiske veterinærlægemidler, der består af levende organismer, navnlig organismer som kan spredes fra vaccinerede dyr, skal den mulige risiko for uvaccinerede dyr af samme eller andre eventuelt udsatte racer vurderes.

2. De oplysninger og den dokumentation, som i henhold til artikel 5, stk. 2, nr. 10, i direktiv 81/851/EØF skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med reglerne nedenfor under B.

3. Medlemsstaterne skal sikre, at laboratorieforsøgene udføres i overensstemmelse med bestemmelserne om god laboratoriepraksis, som er fastlagt i direktiv 87/18/EØF og 88/320/EØF.

#### B. GENERELLE KRAV

1. Sikkerhedsforsøgene udføres på den dyreart, præparatet er bestemt for.

2. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af præparatet, som forskriftsmæssigt skal bruges, og indeholde den maksimale titer eller styrke, som ansøgningen omfatter.

3. Prøver til brug for sikkerhedsforsøgene udtages i en eller flere batcher, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningen om markedsføringstilladelse beskrevne proces.

#### C. LABORATORIEFORSØG

1. Sikkerhed ved enkeltindgift

Det immunologiske veterinærlægemiddel indgives i forskriftsmæssig dosis og på forskriftsmæssig måde til dyr fra hver art og kategori, som det er bestemt for, herunder dyr af den laveste anbefalede alder. Dyrene observeres og undersøges for systemiske og lokale reaktioner. Undersøgelserne skal i givet fald omfatte post-mortem makroskopi og mikroskopi af injektionsstedet. Endvidere angives andre objektive kriterier, som rektal temperatur og måling af ydelse.

Dyrene observeres og undersøges, indtil der ikke længere kan forventes reaktioner, og under alle omstændigheder i mindst 14 dage efter indgift.

2. Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis

Der indgives en overdosis af det immunologiske veterinærlægemiddel ad forskriftsmæssig vej til dyr af den mest modtagelige kategori af arter, præparatet er bestemt for. Dyrene observeres og undersøges for systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre objektive kriterier, som rektal temperatur og måling af ydelse.

Dyrene observeres og undersøges i mindst 14 dage efter indgift.

3. Sikkerhed ved gentagen indgift af en dosis

Gentagen indgift af en dosis kan være nødvendig for at påvise eventuelle ugunstige virkninger heraf. Prøverne gennemføres ved forskriftsmæssig indgift på den mest modtagelige kategori af den art, præparatet er bestemt for.

Dyrene observeres og undersøges i mindst 14 dage efter sidste indgift for systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

4. Undersøgelse af forplantningsevne

Undersøgelse af forplantningsevne overvejes, hvis resultater af andre undersøgelser giver formodning om, at råvaren, som præparatet hidrører fra, kan være en potentiel risikofaktor. Forplantningsevnen for handyr og for drægtige og ikke-drægtige hundyr undersøges under forskriftsmæssig indgift af anbefalede doser. Endvidere undersøges for skadelige virkninger på afkommet samt for teratogene eller abortfremkaldende virkninger.

Disse undersøgelser kan indgå i de ovenfor under punkt 1 beskrevne sikkerhedsundersøgelser.

5. Undersøgelse af immunologiske funktioner

For immunologiske veterinærlægemidler, som kan indvirke skadeligt på immunreaktionen hos det vaccinerede dyr eller dets afkom, gennemføres passende undersøgelser af de immunologiske funktioner.

6. Særlige bestemmelser for levende vacciner

#### 6.1. Spredning af vaccinstammer

Der gennemføres undersøgelser af spredning af vaccinstammer fra vaccinerede til uvaccinerede dyr under forskriftsmæssig indgift ad den vej, hvor spredningen mest sandsynligt vil forekomme. Det kan endvidere være nødvendigt undersøge spredning til andre arter end dem, præparatet er bestemt for, og som har stor modtagelighed for levende vaccinstammer.

#### 6.2. Spredning i det vaccinerede dyr

Ekskremer, urin, mælk, æg, sekret fra mund, næse eller andet undersøges for tilstedeværelse af organismen. Endvidere kan det være nødvendigt at undersøge spredning af vaccinstammen i kroppen med særlig vægt på steder, hvor de bedste replikationsvilkår findes. For levende vacciner til velkendte zoonotiske sygdomme hos dyr til konsum er disse undersøgelser obligatoriske.

#### 6.3. Svækkede vacciners tilbagevenden til virulens

Tilbagevenden til virulens undersøges med materiale fra den passage mellem master seed og færdigvaren, der er mindst svækket. Den første vaccination udføres ved forskriftsmæssig indgift ad den vej, hvor tilbagevenden til virulens mest sandsynligt forekommer. Der skal udføres mindst fem gentagne passager på den dyreart, præparatet er bestemt for. Hvis det på grund af organismens manglende evne til passende replikation ikke er teknisk muligt, gennemføres det størst mulige antal passager i den dyreart, præparatet er bestemt for. Om fornødent kan der gennemføres in vitro opformering af organismen mellem in vivo passagerne. Passagerne gennemføres ad den indgiftsvej, som med størst sandsynlighed medfører tilbagevenden til virulens.

#### 6.4. Vaccinstammens biologiske egenskaber

Der gennemføres om fornødent andre forsøg med henblik på nøjagtig bestemmelse af vaccinstammens iboende biologiske egenskaber (f.eks. neurotropisme).

#### 6.5. Rekombination eller genom resortering af stammer

Sandsynligheden for rekombination eller genom resortering med felt- eller andre stammer diskuteres.

#### 7. Undersøgelse af restkoncentration

For immunologiske veterinærlægemidler er der normalt ikke behov for undersøgelse af restkoncentrationer. Hvor adjuvans og/eller konserveringsmidler anvendes ved fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, skal forekomsten af eventuelle restkoncentrationer i levnedsmidler imidlertid overvejes. Om fornødent skal virkningerne af sådanne restkoncentrationer undersøges. For så vidt angår levende vacciner mod zoonotiske sygdomme kan det ud over de ovenfor under punkt 6.2 beskrevne undersøgelser være nødvendigt at bestemme restkoncentrationen på injektionsstedet.

Den anbefalede tilbageholdelsestid anføres og drøftes i relation til de undersøgelser for restkoncentrationer, som måtte være gennemført.

#### 8. Interaktion

Eventuelle kendte interaktioner med andre præparater skal anføres.

### D. FELTUNDERSØGELSER

Medmindre det findes ubegrundet, støttes resultaterne fra laboratorieforsøg med supplerende data fra feltundersøgelser.

### E. ØKOTOKSICITET

Formålet med undersøgelser af immunologiske veterinærlægemidlers økotosicitet er at vurdere de skadelige virkninger, som brug af produktet kan forårsage på miljøet, og bestemme, hvilke sikkerhedsforanstaltninger der er nødvendige for at begrænse risikoen.

Vurderingen af økotosicitet er obligatorisk ved ansøgninger om tilladelse til markedsføring af immunologiske veterinærlægemidler, med undtagelse af ansøgninger, som indgives i overensstemmelse med artikel 5, stk. 2, nr. 10. i direktiv 81/851/EØF.

Vurderingen gennemføres normalt i to faser:

I første fase, som altid gennemføres, vurderer forsøgslederen omfanget af den miljøpåvirkning, som præparatet, dets lægemiddelstoffer eller relevante metabolitter kan have, under hensyntagen til:

- de dyrearter, præparatet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster (f.eks. indgift på alle dyr eller på de enkelte dyr)
- indgiftsvej, især sandsynligheden af, at præparatet går direkte ud i miljøsystemer
- eventuel udskillelse af præparatet, dets lægemiddelstoffer eller relevante metabolitter i miljøet via behandlede dyr; nedbrydelighed i sådant udfald
- bortskaffelse af ubrugte præparater eller affald.

Hvis konklusionerne fra første fase giver anledning til mistanke om, at præparatet indvirker på miljøet, vurderer ansøgeren i næste fase præparatets potentielle økotosiske virkning. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøets eksposition samt oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i indholdsstofferne, som er fremkommet under udførelsen af andre forsøg og afprøvninger i medfør af dette direktiv. Om fornødent kan der gennemføres yderligere undersøgelser af præparatets virkning (i jord, vand og luft, akvatiske systemer, virkning på andre organismer, som præparatet ikke er bestemt for).

Sådanne yderligere undersøgelser skal gennemføres i overensstemmelse med forsøgsprotokollerne i bilag V til Rådets direktiv 67/548/EØF af 27. juni 1967 om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer<sup>1</sup>), senest ændret ved Kommissionens direktiv 91/632/EØF<sup>2</sup>), eller, hvor et endepunkt ikke er tilstrækkelig dækket af disse protokoller, i overensstemmelse med andre internationalt anerkendte forsøgsprotokoller om det immunologiske veterinærlægemiddel og/eller det (de) virksomme stof(fer) og/eller udskilte metabolitter. Antal og type af forsøg og kriterier for vurdering af resultaterne bestemmes af den videnskabelige erkendelses stadi på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

## AFPRØVNING AF EFFEKTIVITET

### A. Indledning

1. Formålet med de afprøvninger, der er beskrevet i denne del, er at påvise eller bekræfte det immunologiske veterinærlægemiddels effektivitet. Alle oplysninger fra ansøgeren vedrørende præparatets egenskaber, virkninger og anvendelse skal støttes af resultaterne af specifikke afprøvninger, som er anført i ansøgningen om tilladelse til markedsføring.

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

3. Alle kliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en grundigt overvejet og detaljeret forsøgsplan, som skal foreligge i skriftlig form, inden forsøget påbegyndes. Forsøgsdyrenes trivsel skal være genstand for veterinærkontrol og skal indgå fuldt ud i overvejelserne i forbindelse med udarbejdelsen af forsøgsplaner og under hele forsøget.

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

4. Inden forsøget påbegyndes, skal der indhentes skriftligt og dokumenteret tilsagn fra ejeren af det dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til levnedsmidler. Disse oplysninger skal kontrastsigneres og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

5. Medmindre forsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne i artikel 43 til 47 i direktiv 81/851/EØF tilsvarende anvendelse på etikettering af præparater bestemt til brug i kliniske forsøg med veterinærlægemidler. Ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« skal i alle tilfælde fremstå tydeligt på etiketten på en sådan måde, at påskriften ikke kan fjernes.

### B. GENERELLE KRAV

1. Valg af vaccinstamme begrundes ud fra epizootologiske data.

2. Afprøvning af effektivitet, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontroldyr. I almindelighed støttes disse forsøg af feltforsøg med ubehandlede kontroldyr.

Alle forsøg beskrives så præcist, at de kan gentages i kontrolforsøg, der gennemføres på den kompetente myndigheds foranledning. Forsøgslederen skal påvise de anvendte teknikkers validitet. Alle resultater fremlægges så nøjagtigt som muligt.

Alle opnåede resultater, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, skal fremlægges.

3. Det immunologiske veterinærlægemiddels effektivitet påvises for hver kategori dyreart, som vaccinen er bestemt for, for hver forskriftsmæssig indgiftsmåde og under anvendelse af forskriftsmæssig dosering. Der foretages en passende vurdering af indvirkning fra antistoffer, som er erhvervet passivt eller fra moderen. Alle udsagn vedrørende beskyttelsens indtræden og varighed skal støttes af forsøgsdata.

4. Effektiviteten af hver af bestanddelene i multivalente og kombinerede veterinærlægemidler påvises. Hvis præparatet efter forskrifterne anvendes i kombination eller samtidig med et andet veterinærlægemiddel, skal deres forenelighed påvises.

5. Når et præparat indgår i en af ansøgeren anbefalet vaccinationsplan, skal præparatets igangsættende eller forstærkende virkning eller dets bidrag til effektiviteten af planen som helhed påvises.

6. Den anvendte dosis skal svare til den forskriftsmæssige mængde og mindst indeholde den titer eller styrke, som ansøgningen omfatter.

7. De prøver, der indgår i afprøvning af effektivitet, udtages fra en eller flere serier fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningen beskrevne fremstillingsproces.

8. For diagnostiske immunologiske veterinærlægemidler, som indgives på dyr, anfører ansøgeren, hvorledes reaktionerne på præparatet skal fortolkes.

### C. LABORATORIEFORSØG

1. I princippet gennemføres påvisningen af effektivitet under velkontrollerede laboratorieforhold ved belastning efter forskriftsmæssig indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel på det dyr, præparatet er bestemt for. Forholdene, under hvilke belastningen finder sted, skal ligge så tæt som muligt på de naturlige betingelser for infektion, f.eks. med hensyn til antal belastningsorganismer og belastningens indgiftsvej.

2. Den immunologiske reaktion (cellemedieret/humoral, lokale/generelle typer af immunoglobulin), som igangsættes efter forskriftsmæssig indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel på den dyreart, præparatet er bestemt for, skal så vidt muligt specificeres og dokumenteres.

### D. FELTFORSØG

1. Med mindre det findes ubegrundet, skal resultaterne fra laboratorieforsøgene suppleres med data fra feltforsøg.

2. Hvis effektiviteten ikke kan belyses gennem laboratorieforsøg, kan det tillades, at der alene gennemføres feltforsøg.

**OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION VEDRØRENDE AFPRØVNING AF SIKKERHED OG EFFEKTIVITET AF IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER****A. INDLEDNING**

Som ved ethvert videnskabeligt arbejde skal materialet vedrørende undersøgelser af sikkerhed og effektivitet omfatte en indledning til afgrænsning af emnet og oplysninger om forsøg, som er udført i overensstemmelse med del 7 og 8, samt et resumé ledsaget af bibliografiske henvisninger til offentliggjort litteratur. Eventuel udeladelse af forsøg eller afprøvninger, som er omfattet af del 7 og 8 oplyses og diskuteres.

**B. LABORATORIEUNDERSØGELSER**

For alle undersøgelser gives følgende oplysninger:

- 1) et resumé
- 2) navn og adresse på den institution, der udfører undersøgelserne
- 3) en udførligt beskrevet forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af forsøgsdyrenes art, race eller stamme, kategorier af dyr, deres oprindelse, identifikation og antal, opstaldnings- og fodringsbetingelser (bl.a. angivelse af, om dyrene var fri for eventuelle specifikke patogener og/eller antistoffer, art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer til foderet), dosering, metode og datoer for præparatets indgift, beskrivelse af anvendte statistiske metoder
- 4) hvorvidt kontroldyrene har fået et placebopræparat eller ikke har været genstand for behandling
- 5) alle generelle og individuelle observationer og opnåede resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser), hvad enten de er gunstige eller ugunstige; oplysningerne fremlægges så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning; rådata fremlægges i tabelform. Til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af gengivelser af optegnelser, mikrofotografier osv.
- 6) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
- 7) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
- 8) statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne
- 9) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
- 10) alle detaljer om andre præparater, som måtte indgives under gennemførelse af undersøgelsen
- 11) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf uddrages konklusioner vedrørende præparatets sikkerhed og effektivitet.

**C. FELTUNDERSØGELSER**

Oplysninger om feltundersøgelser skal være tilstrækkelige udførlige til at danne grundlag for en objektiv vurdering og blandt andet omfatte:

- 1) et resumé
- 2) forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer
- 3) sted og dato for behandlingen samt dyreejerens navn og
- 4) udførlige oplysninger om forsøgsplanen med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger om dosering og indgiftsvej, kategorier af dyr, observationens varighed, serologisk respons og andre undersøgelser af dyrene efter behandlingen
- 5) hvorvidt kontroldyrene har fået et placebopræparat eller ikke har været genstand for behandling
- 6) identifikation af behandlede dyr og kontroldyr (i gruppe eller enkeltvis), såsom art, race eller stamme, alder, vægt, køn, fysiologisk status
- 7) kort beskrivelse af opdræt og fodring med angivelse af art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer til foderet
- 8) alle oplysninger om observationer, ydelser og resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser); i tilfælde af individuelle afprøvninger og målinger gives oplysningerne for hvert enkelt individ
- 9) alle observationer og resultater af undersøgelserne, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, med fyldestgørende angivelse af objektive undersøgelser af aktivitet, som indgår i vurderingen af præparatet; de anvendte metoder skal angives tillige med betydningen af eventuelle iagttagne afvigelser
- 10) indflydelse på dyrets ydelse (f.eks. ægproduktion, mælkeydelse, frugtbarhed)
- 11) antal dyr, der er udgået af undersøgelserne før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
- 12) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
- 13) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
- 14) alle oplysninger om tidligere eller samtidig anvendelse af andre præparater før eller samtidigt med det afprøvede præparat eller i observationsperioden; eventuelle konstaterede interaktioner skal anføres
- 15) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf uddrages konklusioner vedrørende præparatets sikkerhed og effektivitet.

**D. GENERELLE KONKLUSIONER**

Der uddrages generelle konklusioner af alle resultater af afprøvninger og forsøg, som gennemføres i overensstemmelse med del 7 og 8, omfattende en objektiv diskussion af alle opnåede resultater. På grundlag heraf uddrages konklusionen vedrørende det immunologiske veterinærlægemiddels sikkerhed og effektivitet.

**E. BIBLIOGRAFISKE OPLYSNINGER**

Der gives en udførlig opregning af de bibliografiske henvisninger, der er anført i det under A nævnte resumé.

Tillæg

SEKVENSMETODEN

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

#### Officielle noter

<sup>1)</sup> Bekendtgørelsen indeholder bestemmelser, der gennemfører dele af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF og direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af henholdsvis en fællesskabskodeks for human- og veterinærmedicinske lægemidler som senest ændret ved direktiv 2004/27/EF om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, og direktiv 2004/28/EF om ændring af direktiv 2001/82/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærmedicinske lægemidler (EU-Tidende L 136, 30. april 2004, s. 34-57 og s. 58-84), Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/24/EF af 31. marts 2004 om ændring af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler for så vidt angår traditionelle plantelægemidler (EU-Tidende L 136, 30. april 2004, s. 85-90).