



LVFS
1995: 19

Utkom från trycket
den 2 november 1995

Läkemedelsverkets allmänna råd om godkännande av vissa utvärtes läkemedel för försäljning;

beslutade den 2 oktober 1995.

Syftet med dessa allmänna råd är att ge en samlad översikt av gällande krav och regler för att erhålla försäljningstillstånd för vissa utvärtes läkemedel.

1. Definitioner m. m.

1. Med **läkemedel** avses varor som är avsedda att tillföras människor eller djur för att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom eller symtom på sjukdom eller att användas i likartat syfte.

2. Med **vissa utvärtes läkemedel** förstås s. k. fria läkemedel definierade enligt den tidigare gällande läkemedelsförordningen (1962: 701).

Kommentarer:

- Definitionen innefattar utvärtes läkemedel för behandling av enklare sjukdomstillstånd hos människor eller djur där den eller de aktiva beståndsdelarna har en väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsmarginal.
- Aktiva ämnen som skall komma ifråga för ett förkortat ansökningsförfarande är sådana som ingått i produkter som försålts i enlighet med tidigare gällande bestämmelser som s. k. fria läkemedel i Sverige, från apoteksvarustadgans tillkomst 1913 fram till den nya läkemedelslagens ikraftträdande, dvs. till den 1 juli 1993.
- Medlen får inte innehålla:
 1. Ämne tillhörande farlighetsklasserna livsfarliga produkter respektive mycket farliga produkter enligt 8 § förordningen (1985: 835) om kemiska produkter¹, med ändringar.
 2. Ämne upptaget i förteckning 1 till Läkemedelsverkets receptföreskrifter LVFS 1990: 27 (SOSFS 1984: 16).
 3. Bensoylperoxid.
 4. Hydroxykinoliner och deras derivat.
- Beträffande följande medel och ämnen gäller följande villkor:
 1. Borsyra får ingå i en halt av högst 3%.
 2. Värtmedel får innehålla silvernitratt i fast form.

¹ Senaste lydelse 1994: 1532.

Ett visst utvärtes läkemedel får försälas först sedan det godkänts för försäljning av Läkemedelsverket. Ett godkännande gäller i fem år och kan förnyas för ytterligare femårsperioder.

De grundläggande kraven på läkemedel i 4 § läkemedelslagen (1992:859) gäller även för vissa utvärtes läkemedel. Ett läkemedel skall vara av god kvalitet, verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte ha skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Läkemedlet skall vara fullständigt deklarerat, ha en godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med tydlig märkning. Tillverkningen skall ske i enlighet med god tillverkningsöed för läkemedel (GMP).

En förkortad ansökan kan *under vissa förutsättningar* godtas för vissa utvärtes läkemedel. För medel som har en väletablerad användning kan fullständig dokumentation, med avseende på resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller kliniska prövningar, ersättas med uppgifter från publicerad vetenskaplig litteratur.

2. Ansökan

Ansökan görs skriftligen för varje form och styrka på en av Läkemedelsverket fastställd blankett (LV 246-93-09 /eng+sv/ eller LV 246-93.11 /sv/). Ansökan för godkännande av vissa utvärtes läkemedel kan göras av den som avser sälja läkemedlet, dvs. tillverkare, eller ombud om denne har särskild fullmakt från tillverkaren.

Ansökan skickas i **ett exemplar** till Läkemedelsverket.

Ansökan skall innehålla följande uppgifter med tillhörande dokumentation:

1. Sökandens namn eller firma och postadress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren. Till ansökan skall två kopior på aktuellt registreringsbevis från Patent- och registreringverket bifogas (gäller endast svenska sökanden). För utländska sökanden anges istället momsregistreringsnummer (VAT number).

2. Läkemedlets namn, läkemedelsform och styrka, när tillämpligt. Så långt det är möjligt används den beteckning på läkemedelsformen som finns angiven i gällande läkemedelsstandard (LS).

3. Uppgifter om produktens innehåll med angivande av art, mängd och funktion av samtliga beståndsdelar som ingår i läkemedlet i enlighet med gängse nomenklatur med angivande av de internationella generiska benämningar som rekommenderats av Världshälsorganisationen (WHO) i de fall det finns någon sådan benämning. Om annan nomenklatur används, t. ex. Ph. Eur., pINN, BAN, USAN² etc., skall detta anges. För växtdroger anges moderväxtens latinska namn med auktorbeteckning samt det svenska namnet. Produkter som använts vid tillverkningen men som avlägsnats måste också anges till art.

4. Kortfattad beskrivning av framställningsmetoden av produkten, med tonvikt på faktorer som är viktiga för att garantera reproducerbarheten.

5. Terapeutiska indikationer, uppgifter om kontraindikationer och biverkningar.

² Ph. Eur. = European Pharmacopoeia, pINN = preliminary International Nonproprietary Name, BAN = British Approved Name, USAN = United States Adopted Name.

6. Dosering, användnings- och administreringsätt.

I tillämpliga fall skälen till eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av läkemedlet och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om eventuella potentiella miljörisker som läkemedlet kan medföra.

7. Uppgifter om tillverkningskedjan, tillverkningsställe och beskrivning av de kontrollmetoder som tillämpas av tillverkaren (kvalitativ och kvantitativ analys av beståndsdelarna och av slutprodukten, speciella undersökningar, t.ex. kontroller utförda under tillverkningsprocessens gång, sterilitetstest, undersökningar som avser förekomst av pyrogener och tungmetaller, stabilitet, toxicitet, biologiska undersökningar) samt förväntad hållbarhet.

8. Resultat av:

- fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska undersökningar,
- farmakologiska och toxikologiska undersökningar,
- kliniska prövningar.

Undantag från kravet på fullständig dokumentation innehållande resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar kan göras, om de aktiva substanserna/beståndsdelarna i ett visst utvärtes läkemedel genom hänvisning till utförliga referenser i publicerad vetenskaplig litteratur kan visas ha en väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt, en godtagbar säkerhetsmarginal och i övrigt uppfyller förutsättningarna.

9. En sammanfattning av produktens viktigare egenskaper – produktresumé (SPC, Summary of Product Characteristics) – tillsammans med en bipacksedel. En provförpackning och även annan förpackningsstorlek om den genom material eller på annat sätt är avvikande.

10. Dokument som visar att tillverkaren har rätt att i sin anläggning framställa läkemedlet ifråga (tillverkningsstillstånd).

11. Kopior av eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i tredje land (t.ex. Norge, USA, Kanada, Schweiz eller Australien) samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning. Kopior av produktresumén, som den sökande föreslagit eller som de ansvariga myndigheterna i medlemsstaterna godkänt. Kopior av den bipacksedel, som föreslagits eller som godkänts av de ansvariga myndigheterna i medlemsstaterna. Uppgifter om eventuella beslut att vägra tillstånd, som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen till sådana beslut.

Denna information skall uppdateras regelbundet.

3. Avgifter

Läkemedelsverkets tillsynsverksamhet i fråga om läkemedel är enligt statsmakternas beslut helt avgiftsfinansierad. I samband med att ansökan lämnas in om godkännande för försäljning av läkemedel skall en ansökningsavgift erläggas enligt förordningen (1993:595) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel, senast ändrad genom 1995:1017. I förordningen anges de villkor samt uppgift om avgifternas storlek som regeringen beslutat om för innevarande budgetår. Avgiften betalas till Läkemedelsverkets postgiro eller bankgiro med angivande av avsändare och namn

på vilket medel betalningen avser. En årsavgift utgår dessutom för läkemedlet från och med månaden efter den då det godkännts. Närmare bestämmelser härom finns i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om erläggande av ansöknings- och årsavgifter för läkemedel (LVFS 1995:12).

För information om övriga avgifter, t. ex. för klinisk prövning, hänvisas till förordningen (1993:595).

4. Klassificering

Eftersom erlagda avgifter inte återbetalas vid ett eventuellt avslag rekommenderas, om osäkerhet föreligger, att en klassificering utförs av Läkemedelsverket innan ansökan ges in. Detta för att översiktligt utreda om produkten definitionsmässigt är ett visst utvärtes läkemedel. Förfrågan skickas tillsammans med en förteckning där beståndsdelarna anges till både art och mängd samt en beskrivning av användningsområde och dosering. Ingen särskild blankett krävs och ingen avgift tas ut för närvarande.

5. Dokumentation

Vid ansökan om godkännande för försäljning som visst utvärtes läkemedel bör dokumentationen utformas enligt de riktlinjer som gäller för läkemedel, dvs. enligt EG:s riktlinjer "Notice to applicants", Volym IIA, i dess senaste lydelse. Ansökan inleds med en sammanfattning innehållande administrativa uppgifter, Del I (se bilaga 1).

Dokumentationen som bifogas ansökan skall enligt 8 § läkemedelslagen ha utarbetats av en person med tillräcklig kompetens och tillräckligt inflytande över innehållet i dokumentationen.

Ansökan med tillhörande dokumentation, däribland expertrapporter eller andra sammanfattningar, skall vara avfattad på svenska eller engelska.

Om ansökan innebär att medlet är särskilt lämpat för en viss grupp, t. ex. gravida kvinnor eller barn, måste den sökande kunna dokumentera att medlet har ett särskilt värde för denna grupp, t. ex. för den gravida kvinnan, och att skada på fostret inte uppkommer.

5.1 Expertrapporter

Expertrapporterna skall innehålla uppgifter om den beprövade erfarenhet som finns av beståndsdelarna eller av produkten i sig. En motivering till varför publicerade referenser använts som stöd för säkerhets- och effektpåståenden, dvs. en motivering till varför ett förkortat ansökningsförfarande ("abridged application") är tillämpligt, skall ingå. Om ytterligare studier — produktspecifika — bifogas skall dessa sammanfattas och värderas i ett särskilt avsnitt. En diskussion kring de påståenden som görs i den föreslagna produktresumén (SPC) i förhållande till underlaget som bifogats ansökan bör också ingå.

Expertrapporterna skall utgöra en *sammanfattning* och en *kritisk värdering* av dokumentationen för respektive avsnitt (kvalitet, säkerhet och effekt). De bör vara utformade i enlighet med EG:s riktlinjer "Notice to

applicants" där bl. a. uppgifter om innehåll och omfång finns. Sammanfattningen av resultat från bl. a. produktspecifika studier kan göras i form av tabeller. Expertrapporterna skall bifogas ansökan i tre exemplar för respektive avsnitt.

I samband med en förkortad ansökan för vissa utvärtes läkemedel föreligger för närvarande inte några formella krav på experten, förutom att denne skall ha tillräckliga sakkunskaper inom det område som rapporten och ansökan avser. Rapporten skall undertecknas och dateras samt åtföljas av meritförteckning. Rapporten skall vara avfattad på svenska eller engelska.

En expertrapport av hög standard bidrar till en effektiv handläggning av ansökan.

5.2 Kvalitet

Fullständig kvalitetsdokumentation skall inlämnas. Den omfattar kemiska, mikrobiologiska och farmaceutiskt tekniska uppgifter och har till syfte att beskriva och säkerställa en tillfredsställande produktkvalitet. För att uppnå detta krävs t.ex. att råvarorna har en hög och jämn kvalitet. Dessutom skall dokumentationen tillfredsställande beskriva att tillverkningen utförs enligt reglerna för god tillverkningssed (GMP). Kontroll av dessa faktorer bidrar bl. a. till att produkten får en reproducerbar sammansättning och egenskaper i övrigt, vilket får till följd att konsumenten i slutledet erhåller en produkt av jämn kvalitet.

Kvalitetsdokumentationen skall innehålla motsvarande uppgifter som för övriga läkemedel. Om växtdroger ingår som verksamma beståndsdelar kan ytterligare information om dokumentationskraven erhållas från Läke- medelsverkets allmänna råd om godkännande av naturläkemedel för försäljning, Del II (LVFS 1995:18).

5.3 Säkerhet

5.3.1 Allmänt om säkerhetsvärdering

Säkerheten av ett visst utvärtes läkemedel skall diskuteras och värderas på basis av all tillgänglig relevant information. *Främst skall då beaktas den erfarenhet som finns av motsvarande tidigare användning av den produkt /beståndsdel som ansökan avser utan att skadliga effekter uppstått eller misstänkts.* Med motsvarande användning menas att inga större avvikelser i fråga om dosering, administrationssätt eller användningstid (kort- eller långtidsbehandling) föreligger jämfört med tidigare användning.

Även om erfarenheten av lång tids användning av ett visst utvärtes läkemedel inte pekar på några skadliga effekter kan säkerheten vid användning av medlet inte alltid anses bevisad. Skadliga effekter kan ha uppstått men inte kommit till kännedom eller rapporterats. Det åligger därför sökanden att kritiskt värdera den dokumentation som ligger till grund för säkerhetsbedömningen.

5.3.2 Dokumentation som stöd för en acceptabel säkerhetsnivå

Säkerhetsdokumentationen för ett visst utvärtes läkemedel skall innehålla en *aktuell sammanfattning och värdering, s. k. expertrapport*, av all

relevant publicerad information rörande medlet och av resultat från eventuella kliniska prövningar och/eller farmakologiska och toxikologiska undersökningar av medlet.

1. Den betryggande erfarenheten skall, så långt som möjligt, kunna styrkas med hänvisning till litteraturen då tidigare dokumenterad användning utgör grunden för en förkortad ansökan. Kopior av refererat material (vetenskapliga originalartiklar/översiktsartiklar, utdrag ur officiella monografier och handböcker) skall bifogas ansökan.

Uppgifter av mycket stor betydelse är:

- tidigare rekommenderad dosering
- tidigare administrationssätt
- tidigare framställningsmetod av aktiv beståndsdel
- vilka sjukdomar/symtom som behandlats
- hur lång tid tillbaka medlet använts
- i vilka länder medlet använts
- uppskattat antal användare (i tillämpliga fall).

De fyra första uppgifterna används för att jämföra tidigare användning med nu rekommenderad produktanvändning. Samtliga uppgifter används för att styrka att det föreligger en betryggande erfarenhet/acceptabel säkerhetsnivå vid rekommenderad produktanvändning. Om ovanstående uppgifter saknas i ansökan krävs att sökanden diskuterar betydelsen därav.

2. Om säkerheten inte är tillfredsställande dokumenterad enligt ovan skall säkerheten visas genom kliniska prövningar och/eller farmakologiska och toxikologiska undersökningar av medlet. De kliniska prövningar som åberopas skall vara utformade så att de inkluderar en aktiv uppföljning av eventuella icke önskvärda effekter.

Under detta avsnitt skall om möjligt olika slags risker belysas som kan vara förknippade med användningen av medlet. Dessa risker omfattar lokalirriterande, allergiframkallande, icke önskvärda farmakologiska, allmäntoxikologiska, genotoxiska och cancerframkallande effekter samt effekter på fortplantningen. Om en risk identifierats skall marginalen mellan skadlig och rekommenderad dos av medlet uppskattas och värderas.

Om egna kliniska prövningar och/eller farmakologiska och toxikologiska undersökningar gjorts skall det anges och dokumenteras om dessa utförts enligt internationellt accepterade vetenskapliga standarder (t. ex. OECD's Principles of Good Laboratory Practice eller Nordiska Läkemedelsnämndens Good Clinical Trial Practice). Se vidare i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning (LVFS 1990: 25, nya föreskrifter och allmänna råd är under utarbetande).

3. Baserat på sammanställningarna 1. och 2. ovan skall en värdering av säkerheten göras för produkten ifråga. *Såväl avvikelser från traditionell användning (t. ex. dosering) som uppgifter om eventuella biverkningar och interaktioner bör alltid diskuteras och värderas.*

Alla nya rön av betydelse för säkerhetsvärderingen av ett visst utvärtes läkemedel som kommit till kännedom efter ansökan om godkännande skall utan dröjsmål meddelas Läkemedelsverket. Även dessa komplette-

rande uppgifter skall åtföljas av en sammanfattning och värdering enligt ovan.

LVFS 1995: 19

5.4 Effekt

Vissa utvärtes läkemedel får enligt definition endast marknadsföras som verksamma mot sjukdom eller symtom på sjukdom som är av tillfällig eller lindrigare karaktär, dvs. för tillstånd som är lämpliga för egenvård. De användningsområden som kan accepteras för vissa utvärtes läkemedel framgår av nedanstående förteckning. Även synonyma lydelse kan accepteras.

För produkter för *humant bruk* gäller:

<i>Typ av produkt:</i>	<i>Indikationer:</i>
Sårsalvor	Behandling av mindre, ej infekterade sår såsom skavsår, rispor och skråmor, mindre och ytliga brännsår samt lindriga hudirritationer. Behandling av lindrigare former av acne och yttre hemorrojder.
Antiseptiska medel	Behandling av mindre, ej infekterat sår såsom skavsår, rispor och skråmor, mindre och ytliga brännsår. Behandling av lindrigare former av acne. Sköljning av munhåla och svalg i samband med lindrigt halsont.
Liniment och impregnerade plåster	Lokal ökning av hudgenomblödning vid lindring av tillfälliga muskelsmärter
Inandningsprodukter*	Vid tillfällig irritation i de övre luftvägarna
Liktornsmedel	Behandling av liktornar
Vårtmedel	Behandling av vårtor på händer, fötter, knän och armbågar.
Ögonbad	Sköljning och baddning i samband med lättare ögonirritation eller torra ögon.

*Omfattar även näsdroppar mot förkylning (innehållande fysiologisk koksaltlösning)

För vissa utvärtes läkemedel för djur gäller:

<i>Typ av produkt:</i>	<i>Indikationer:</i>
Sårsalvor	Behandling av mindre, ej infekterade sår såsom skavsår, rispor och skråmor, mindre och ytliga brännsår samt lindriga hudirritationer.
Antiseptiska medel	Behandling av mindre, ej infekterade sår såsom skavsår, rispor och skråmor, mindre och ytliga brännsår. Sköljning av munhåla och svalg.
Liniment och impregnerade plåster	Lokal ökning av hudgenomblödning vid lindring av tillfälliga muskelsmärter
Inandningsprodukter	Vid tillfällig irritation i de övre luftvägarna
Ögonbad	Sköljning och baddning i samband med lättare ögonirritation eller torra ögon.
Kylande leror och salvor	För lindring av tillfälliga muskel-, sen- eller ledsmärter.

För väldokumenterade beståndsdelar eller produkter för vilka det föreligger en betryggande erfarenhet kan vederhäftiga bibliografiska data vara tillräckliga som underlag för påståenden om ett visst utvärtes läkemedels effekt. Förutsättningen är dock att produkten i sin utformning, användning, dosering m. m. inte avviker från det som finns beskrivet och vad som faktiskt varit fallet under lång tid. I de fall då produktens egenskaper avviker från det som finns beskrivet skall ansökan kompletteras med produktspecifik dokumentation.

5.4.1 Dokumentation som stöd för effektpåståenden

Som grund för all värdering av vissa utvärtes läkemedel skall en *sammanfattning och värdering* av relevanta uppgifter finnas. Denna sammanställning skall redovisas i en s. k. *expertrapport* i separata avsnitt:

A. En sammanfattning och värdering av *allmänt tillgänglig dokumentation/information* om de ingående verksamma beståndsdelarnas medicinska användning. Även beprövad erfarenhet skall alltså kunna styrkas med hänvisning till uppgifter i litteraturen. Som bilaga till A. skall kopior ur relevant litteratur bifogas (ett flertal referenser skall redovisas) *samt* de ytterligare referenser (översiktsartiklar osv.) som åberopas.

B. En sammanfattning och värdering av *produktspecifik dokumentation* i förekommande fall. Här skall resultat av *relevanta* kliniska prövningar och farmakologiska studier redovisas. Alla sådana studier som genomförts med produkten skall redovisas, inklusive kriterier för patienturval, randomisering, placebopreparatets komposition och vilka parametrar som valts för klinisk utvärdering. Det är önskvärt att resultat från flera av varandra

oberoende studier redovisas. Det skall kunna visas att den beredning som använts i studierna är identisk med den som ansökan avser. Se vidare i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning (LVFS 1990:25).

C. Baserat på sammanställningarna A. och B. ovan skall den sökande föreslå *indikation* och *dosering* för produkten ifråga. Om kunskap om interaktioner finns för produkten bör detta också diskuteras och värderas.

För ytterligare information angående produktspecifik dokumentation hänvisas till bilaga 2.

5.5 Kombinationsprodukter

För kombinationsprodukter innehållande flera verksamma beståndsdelar skall en särskild motivering ingå i ansökan. En grundläggande förutsättning för att kombinationsprodukter skall kunna accepteras är dock att *varje ingående beståndsdel bidrar till den totala effekten* vid sökt indikation. Någon begränsning i antalet ingående verksamma beståndsdelar finns inte under förutsättning att dokumentationen är tillfredsställande med avseende på kvalitet, säkerhet och effekt.

5.6 ATC-klassificering

I ansökan skall ATC-klassificering anges. ATC utgör en farmakologisk kod och står för anatomiskt terapeutiskt kemiskt klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical classification system). Systemet är indelat i grupper efter var eller hur läkemedel verkar. Koden används bl. a. av WHO i samband med internationell rapportering av biverkningar. Information om ATC-klassificering finns i "Guidelines for ATC-classification" och "Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index" samt "Guidelines on ATC vet classification" för human- respektive veterinärläkemedel.

6. Tillverkning och handel

Med *tillverkning* menas framställning, förpackning eller ompackning av läkemedel. Yrkesmässig tillverkning av läkemedel kräver tillstånd från Läkemedelsverket enligt Läkemedelsverkets föreskrifter om tillstånd för tillverkning av läkemedel (LVFS 1995: 3). Tillverkningen skall uppfylla de krav som finns för god tillverkningssed för läkemedel (Good Manufacturing Practices, GMP). En sakkunnig med tillräcklig kompetens och inflytande skall se till att kraven på läkemedlets kvalitet och säkerhet uppfylls.

Riktlinjer med krav på tillverkningens standard finns utarbetade av PIC (Pharmaceutical Inspection Convention), en internationell konvention för ömsesidigt erkännande av inspektioner. För läkemedel innehållande växtbaserade beståndsdelar finns också en särskild bilaga 8 till dessa riktlinjer: "Manufacture of herbal pharmaceutical products".

Partihandel med läkemedel får endast bedrivas av den som fått Läkemedelsverkets tillstånd enligt Läkemedelsverkets föreskrifter om tillstånd för partihandel med läkemedel (LVFS 1995:4). Med partihandel avses all annan försäljning än detaljhandel. Handel med läkemedel skall bedrivas på ett sådant sätt att läkemedlen inte skadar människor, egendom eller miljö samt så att läkemedlens kvalitet inte försämras.

Läkemedel får importeras av den som har tillstånd till tillverkning av eller handel med läkemedel samt den som har särskilt tillstånd för sådan import.

Med *detaljhandel* med läkemedel avses försäljning till den som inte har tillstånd till försäljning, t. ex. försäljning till enskild konsument. Genom ändring (1992:1201) i lagen (1970:205) om detaljhandel med läkemedel får vissa utvärtes läkemedel försälas utanför apotek, dvs. på samma sätt som enligt tidigare gällande regler för fria läkemedel. Undantag gäller dock för vissa utvärtes läkemedel innehållande > 1.8% alkohol vilka endast får utlämnas från apotek.

7. Handläggning

Läkemedelsverkets utredning av ingiven dokumentation mynnar ut i ett beslut om godkännande/icke godkännande av läkemedlet. Besked från Läkemedelsverket lämnas skriftligen. Under förutsättning att ansökan är fullständig är den effektiva handläggningstiden vid Läkemedelsverket *maximalt* 210 dagar. Detta gäller under den tid då en genomgång görs av frilistade produkter. I ett senare skede kommer den effektiva handläggningstiden att vara maximalt 120 dagar. Handläggningstiden räknas från det att både ansökningshandlingar och ansökningsavgift inkommit till verket. Om ansökan är ofullständig kan Läkemedelsverket begära att ansökan kompletteras inom viss tid. Tidsfristen kan variera från sex veckor till tre månader.

Läkemedelsverket får besluta att ett godkännande skall upphöra att gälla. Skälen till detta kan bl. a. vara att läkemedlet inte längre uppfyller kraven för godkännandet.

Beslut som Läkemedelsverket meddelat i enskilt fall får överklagas hos Länsrätten i Uppsala län. Överklagandet skall dock skickas in till Läkemedelsverket.

8. Ändringar

Ändringar som kan ha inflytande på ett läkemedels kvalitet, säkerhet och/eller effekt får göras först efter godkännande av Läkemedelsverket.

Ansökan skall klart specificera vilka ändringar ansökan omfattar och åtföljas av erforderlig dokumentation inklusive valideringar, av samma omfattning som vid ansökan för godkännande (se bilaga 5 och 6 i LVFS 1995: 8 för mer detaljerad information).

Sådana ändringar omfattar t. ex.:

1. Ändring av tillverkare, tillverkningsplats, legotillverkare samt ändring av tillverkare eller leverantör av aktiv substans;
2. Sammansättning avseende art och mängd av inaktiva beståndsdelar och mindre ändring av mängd aktiv substans;
3. Tillverkningsmetod för aktiv beståndsdel eller produkt;

4. Kvalitetsnormer (kontrollmetoder och krav) för aktiva och inaktiva beståndsdelar samt för slutprodukt;

5. Ny/ändrad förpackningsstorlek, förpackningsmaterial, förpackningsutformning;

6. Lagringstid och användningstid;

7. Förvaringsanvisningar;

8. Märkning inklusive bipacksedel.

Ändring av art och väsentlig ändring av mängd aktiv beståndsdel innebär att en ny ansökan om godkännande för försäljning skall lämnas in till Läkemedelsverket.

Ändring i produktresumén (SPC, se pkt 9.3) skall godkännas av Läkemedelsverket.

Överlåtelse av godkännande och byte av ombud får ske först efter tillstånd av Läkemedelsverket. Önskar den som innehar marknadsföringstillståndet för ett visst utvärtes läkemedel att återkalla godkännandet för produkten skall detta meddelas skriftligen till Läkemedelsverket.

9. Produktinformation

Enligt 21 § första stycket läkemedelslagen skall sådan information om läkemedel som har särskild betydelse för att förebygga skada eller för att främja en ändamålsenlig användning av läkemedlet lämnas skriftligen när ett läkemedel tillhandahålls konsumenten.

9.1 Märkning

Läkemedel skall vara märkta på svenska. Kraven finns beskrivna i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsförpackningar och märkning av läkemedel (LVFS 1995:11). Textförslag skall lämnas in till Läkemedelsverket i samband med ansökan om godkännande.

Enligt 4 § andra stycket läkemedelslagen skall ett läkemedel vara fullständigt deklarerat, ha *godtagbar* och *särskiljande benämning* samt vara försett med tydlig märkning. Läkemedelsverket får enligt 4 § läkemedelsförordningen (1992:1752) medge undantag från kravet på fullständig deklARATION.

För *frilistade vissa utvärtes läkemedel* gäller alltså tidigare gällande bestämmelser angående märkning i Läkemedelsverkets föreskrifter angående vissa undantag från läkemedelsförordningens tillämpningsområde (LVFS 1990:21 tidigare SOSFS 1981:105).

9.2 Bipacksedel

Utförlig användarinformation (jmf dagens Patient FASS-text för läkemedel) skall medfölja läkemedel i form av en separat bipacksedel eller, om plats finns, som text på förpackningen. I det senare fallet får dock texten inte inskränka läsbarheten av de upplysningar som i övrigt skall finnas på förpackningen.

Kraven finns angivna i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsförpackningar och märkning av läkemedel (LVFS 1995:11). Förslag till användarinformation skall finnas på svenska och bifogas ansökan.

9.3 Produktresumé (SPC)

Till ansökan skall ett förslag till sammanfattning av produktens viktigare egenskaper bifogas på svenska. Denna sammanfattning kommer att värderas och godkännas av Läkemedelsverket i samband med utredningen av läkemedlet. Produktresumén kan sedan användas som underlag för skriftlig information om produkten (jmf dagens FASS-text för läkemedel). Sammanställningen bör vara utformad i enlighet med Läkemedelsverkets allmänna råd för utformning av produktresumé för naturläkemedel och vissa utvärtes läkemedel (LVFS 1995:14).

9.4 Identitetsnummer

EAN-kod eller annan nummerbeteckning (t. ex. varunummer) som identifierar varje enskild förpackning av ett godkänt läkemedel skall finnas på förpackningen. Detta för att försäljningsstatistik skall kunna föras för läkemedelsförsäljningen i Sverige.

Godkännandenummer/försäljningstillståndsnummer

Av märkningsföreskrifterna för läkemedel framgår bl. a. att läkemedlet i och med godkännandet skall ha ett godkännandenummer tryckt på förpackningen. Detta tilldelas produkten i samband med godkännandet.

10. Marknadsföring

Vissa utvärtes läkemedel omfattas som andra läkemedel av kravet på att informationen skall vara vederhäftig. Enligt 21 § andra stycket läkemedelslagen skall information som utgör ett led i marknadsföringen av ett läkemedel vara aktuell, saklig och balanserad. Den får inte vara vilseledande.

Marknadsföringslagen (1975:1418) utgör grunden för gällande bestämmelser. Den ansvariga tillsynsmyndigheten för dessa frågor är Konsumentverket, Stockholm.

Dessa allmänna råd träder i kraft den 1 november 1995.

Läkemedelsverket

KJELL STRANDBERG

Bengt Sjöberg

Översikt över innehållet i ansökan

Innehållet i ansökan bör utformas enligt nedanstående anvisningar. För att tydliggöra innehållets omfattning och utformningen bör även en innehållsförteckning med sidhänvisning finnas för varje del (I–IV).

I. Synopsis – sammanfattning av innehållet i ansökan

I A. Administrativa uppgifter

- * Ansökningsblankett innehållande administrativ information.
- * Kopia på erlagd ansökningsavgift med angivande av produktens namn.
- * Kopia på tillverknings/partihandelstillstånd.
- * Kopia på försäljningstillstånd som beviljats för produkten i andra länder.

I B. Produktinformation

- * Förslag till produktresumé (SPC).
- * Textförslag till förpackningmärkning.
- * Förslag till bipacksedel.
- * Provförpackningar.
- * Produktresuméer som tidigare godkänts.

I C. Expertrapporter

- * Expertrapporter för respektive del (II–IV): kemiskt/farmaceutisk dokumentation, säkerhets- och effektdokumentation.
- * Ev. tabellbilagor

II. Kvalitetsdokumentation

III. Säkerhetsdokumentation

IV. Effektdokumentation

Produktspecifik dokumentation

Kraven på den bevisning som kan krävas för att styrka ett läkemedels effekt vid ett specifikt användningsområde måste avgöras från fall till fall. De studier som redovisas som stöd för användningen bör avse det aktuella medlet givet i den dos och på det sätt som sökanden rekommenderar.

Effekten/effekterna bör styrkas med vederhäftiga kliniska undersökningar som delvis kan ersättas av vederhäftiga farmakologiska studier.

Med vederhäftiga kliniska undersökningar kan exempelvis avses jämförande undersökning mellan det studerade preparatet och överksamt preparat (placebo) och/eller preparat med tidigare känd effekt vid samma användningsområde inklusive läkemedel. Patienterna ska fördelas slumpvis mellan de båda grupperna. Undersökningen ska utföras dubbel-blind, dvs. varken patient eller undersökare ska känna till vem som får vilket preparat. Ett tillräckligt stort antal patienter ska ingå i undersökningen för att tillåta statistisk bearbetning av resultaten. Det ska anges huruvida studien har utförts i enlighet med riktlinjer för Good Clinical Trial Practice (NLN 28, 1989).

I de fall resultat av verksam behandling är objektivt registrerbara och spontana fluktuationer i sjukdomsförloppet inte förekommer kan en alternativ försöksuppläggning väljas.

Undersökningarna bör vara publicerade i välkända facktidskrifter (med refereesystem). Dock ska i tillägg kompletta rapporter av studierna bifogas. Enbart opublicerade undersökningar kan godtas, om de är undertecknade och daterade och kommer från värenummerade kliniker eller laboratorier.

Patientintyg och därmed jämförliga uttalanden eller utlåtanden från enskilda personer utgör ej godtagbar dokumentation.