



Ministerialtidende

2008

Udgivet den 25. juli 2008

22. juli 2008.

Nr. 45.

Vejledning om markedsføringstilladelse til vitamin- og mineralpræparater

Kapitel 1

Generelt

Denne vejledning er primært udarbejdet til orientering og hjælp til de firmaer, der i Danmark ønsker at markedsføre et præparat, omfattet af bekendtgørelse nr. 752 af 1. juli 2008 om vitamin- og mineralpræparater, og som derfor skal søge Lægemiddelstyrelsen om en markedsføringstilladelse forinden.

Vejledningen træder i stedet for vejledning nr. 157 af 20. oktober 1999.

1.1 Baggrund

Produkter, som

- indeholder vitaminer og/eller mineraler,
- er i doseret form,
- er til mennesker og
- er beregnet til at indtages gennem munden,

kan markedsføres som enten kosttilskud omfattet af fødevarerlovgivningen eller som vitamin-mineralpræparater omfattet af lægemiddeloven (se bilag 5, punkt 1 for reference). Derudover kan vitamin-mineralpræparater beregnet til specifikke sygdomme markedsføres som lægemidler omfattet af lægemiddelovens almindelige bestemmelser for lægemidler.

Om et konkret produkt skal markedsføres efter den ene eller anden type lovgivning afhænger af flere faktorer og bygger blandt andet på en konkret vurdering af, hvorledes produktet ønskes markedsført samt af det konkrete indhold af vitaminer og mineraler.

Denne vejledning omhandler den særlige gruppe lægemidler, der indeholder større mængder af vitaminer eller mineraler og som udelukkende markedsføres som midler til "forebyggelse og behand-

ling af mangeltilstande". Denne gruppe af vitamin-mineralprodukter betegnes ofte som "stærke vitamin- og mineralpræparater".

Kosttilskud er fødevarer, der i dosisform (tabletter, kapsler m.m.) har til formål at supplere den normale kost og som er koncentrerede kilder til næringsstoffer eller andre stoffer med en ernæringsmæssig eller fysiologisk virkning. Kosttilskud er defineret og beskrevet i kosttilskudsbekendtgørelsen (se bilag 5, punkt 3 for reference). Oplysninger herom og om den tilhørende vejledning kan fås hos Fødevarestyrelsen.

Produkter hvis aktive stoffer udelukkende er vitaminer og mineraler i mængder, der væsentligt overstiger det normale døgnbehov hos voksne mennesker er omfattet af bekendtgørelse om vitamin- og mineralpræparater.

Bekendtgørelsen fastsætter de særlige krav, der skal opfyldes for at denne type produkter kan få udstedt en markedsføringstilladelse som lægemiddel. Herudover er vitamin- og mineralpræparater omfattet af bekendtgørelsen om markedsføringstilladelse (se bilag 5, punkt 8 for reference) med de modifikationer, der gælder for vitamin- og mineralpræparater.

1.2 Hvad omhandler vejledningen?

Vejledningen uddyber bestemmelserne i bekendtgørelsen om vitamin- og mineralpræparater (se bilag 5, punkt 2 for reference) – herunder beskrives, hvordan der for denne type produkter, skelnes mellem lægemidler og kosttilskud. Herudover uddybes kravene til fremstilling, kvalitet, uskadelighed, mærkning m.m. I vejledningens bilag 5 er anført de mest relevante bekendtgørelser og vejledninger, idet det skal bemærkes at disse løbende revideres.

Vejledningen vil også kunne rekvireres i en engelsk oversættelse.

Kapitel 2

Afgrænsning

Vurderingen af om et vitamin- og/eller mineralpræparat er et lægemiddel foretages som for alle andre typer af produkter – nemlig som en konkret vurdering af, om produktet falder ind under lægemiddeldefinitionen i lægemiddelovens § 2.

Ifølge lægemiddelovens § 2 er lægemidler enhver vare, der

- 1) præsenteres som et egnet middel til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker eller dyr eller
- 2) kan anvendes i eller gives til mennesker eller dyr enten for at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning eller for at stille en medicinsk diagnose.

Et produkt kan således være et lægemiddel enten hvis det angives at kunne forebygge eller behandle sygdomme (det såkaldte præsenteringskriterium) og/eller hvis produktet påvirker fysiologiske funktioner ved en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning (det såkaldte funktionskriterium).

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.laegemiddelstyrelsen.dk findes uddybende beskrivelser af, hvilke parametre Lægemiddelstyrelsen inddrager i vurderingen af, om et produkt er et lægemiddel enten på grund af den anvendte præsentation og/eller på grund af produktets virkning. Hvis der er tvivl om, hvorvidt et produkt, man ønsker at markedsføre, er et lægemiddel og dermed skal godkendes ved en markedsføringstilladelse inden det kan forhandles, kan man rette henvendelse til Lægemiddelstyrelsen og få en vejledende udtalelse om produktets klassificering.

Der skal her fremhæves nogle få vigtige elementer, som man som virksomhed skal være opmærksom på ved klassificeringen af vitamin- og/eller mineralprodukter. For uddybning henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

I forhold til præsenteringskriteriet vil et vitamin- og/eller mineralprodukt blive betragtet som et lægemiddel, hvis der i forbindelse med markedsføringen angives, at produktet kan forebygge eller

behandle sygdomme. Der ses her ikke alene på oplysninger på pakningen, men også oplysninger, der fremgår af fx virksomhedens hjemmeside, informationsfoldere, reklamer m.v.

Vitamin- og/eller mineralprodukter, der er bestemt til indtagelse i meget store mængder, vil kun vurderes at være omfattet af funktionskriteriet, jf. lægemiddelovens § 2, nr. 2. Der findes ingen nærmere fastsat grænse for hvornår, et vitamin- og/eller mineralprodukt betragtes som omfattet af funktionskriteriet. Der tages stilling til dette ved en konkret vurdering, hvor bl.a. arten af vitaminet/mineralet, doseringen, formuleringsformen mv. tages i betragtning.

Ønsker man at markedsføre vitamin og/eller mineralpræparater er det vigtigt at være opmærksom på, at Fødevarestyrelsen har fastsat grænser for, hvor store døgndoser af vitaminer og mineraler et kosttilskud ud fra et sikkerhedsmæssigt synspunkt må indeholde. De maksimumgrænser for kosttilskud, der er gældende i dag, er anført i kosttilskudsbekendtgørelsen og kan ses der. Derudover har Fødevarestyrelsen for flere vitaminer udstedt generelle dispensationer til større døgndoser end dem der fremgår af kosttilskudsbekendtgørelsen. Disse dispensationer kan ses på Fødevarestyrelsens hjemmeside www.foedevarestyrelsen.dk.

Produkter, der markedsføres på en sådan måde, at de falder ind under lægemiddelovgivningen, er lægemidler uafhængig af, om indholdet af vitaminer og mineraler overstiger maksimumsgrænsen for tilladt indhold i kosttilskud.

2.1 Dispensation fra grænserne for maksimumindhold i kosttilskud

Der kan søges om dispensation fra maksimumgrænserne i kosttilskudsbekendtgørelsen bilag 1 frem til, at der fastsættes fælles EU-maksimumgrænser. Ansøgninger sendes til Kontor for Ernæring, Fødevarestyrelsen, Mørkhøj Bygade 19, 2860 Søborg. Der er indtil nu udstedt generelle dispensationer for de fleste vitaminer, mens der ikke er udstedt dispensationer for mineraler. Fælles EU maksimumgrænser for indhold af vitaminer og mineraler i kosttilskud forventes fastsat i 2009, hvorefter disse grænser vil være de gældende.

Dispensationsmuligheden indtil da betyder, at en lang række produkter, der hidtil ikke har kunnet markedsføres som kosttilskud, men som har skullet godkendes som lægemidler efter reglerne om stærke vitamin- og mineralpræparater kan anmeldes som kosttilskud. De generelle dispensationsgrænser der er fastsat kan ses på Fødevarerstyrelsens hjemmeside.

2.2 Kan allerede godkendte produkter fortsætte som stærke vitamin- og mineralpræparater?

Muligheden for at søge dispensation for det maksimalt tilladte indhold i kosttilskud rejser nogle spørgsmål om hidtidige og nye produkter:

- Stærke vitamin- og mineralpræparater med en markedsføringstilladelse i dag fra Lægemiddelstyrelsen vil kunne fortsætte under lægemiddellovgivningen, hvis firmaet ønsker det selvom dispensationsadgangen fra Fødevarerstyrelsen åbner mulighed for at markedsføre produktet som kosttilskud. Såfremt indehaveren af markedsføringstilladelsen ønsker det, vil produktets sammensætning i stedet kunne søges godkendt som kosttilskud og afregistreres som lægemiddel efterfølgende. Virksomheden kan herefter markedsføre et nyt produkt med samme sammensætning som det produkt, der tidligere blev forhandlet som et godkendt lægemiddel.
- Vitamin- og/eller mineralpræparater, der ikke har en markedsføringstilladelse, vil ikke kunne ansøges godkendt som et stærkt vitamin- og mineralpræparat i Lægemiddelstyrelsen, såfremt dispensationsgrænserne, eller de kommende fælles EU grænser, giver mulighed for at søge produktet godkendt som kosttilskud.
- Stærke vitamin- og mineralpræparater, der indeholder aktive stoffer i mængder, der overstiger dispensationsgrænserne, kan fortsat søges godkendt i Lægemiddelstyrelsen efter bekendtgørelsens bestemmelser inden markedsføring.

2.3 Kun til brug af mennesker og kun til indtagelse gennem munden

Bekendtgørelsen om mineral- og vitaminpræparater omhandler kun produkter til mennesker og ikke til dyr. Vitamin- og mineralpræparater til dyr vil derfor ikke kunne godkendes efter disse regler og er ikke omfattet af denne vejledning. Henviselse herom vil i stedet kunne rettes til Plantedirektoratet.

Kun vitamin- og mineralpræparater, der er bestemt til at indtages gennem munden, kan få markedsføringstilladelse efter denne bekendtgørelse.

Vitamin- eller mineralpræparater til eksempelvis udvortes brug eller til lokal anvendelse på slimhinder vil derfor ikke kunne godkendes som et stærkt vitamin- og mineralpræparat.

Kapitel 3

Hvordan ansøger man om markedsføringstilladelse og hvor lang tid tager det?

Vitamin- og mineralpræparater omfattet af bekendtgørelsen må kun bringes på markedet i Danmark, hvis der forinden er udstedt en markedsføringstilladelse af Lægemiddelstyrelsen.

Vitamin- og mineralpræparater omfattet af bekendtgørelsen kan ansøges godkendt som national ansøgning efter reglerne om såkaldte bibliografiske ansøgninger, jf. direktiv 2001/83 artikel 10a og bekendtgørelse om markedsføringstilladelse § 18.

Ansøgninger udarbejdes efter det fælles EU-ansøgningsskema, der kan hentes på EU Kommissionens hjemmeside: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm> eller hentes via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Ansøgningsskemaet findes i Notice to Applicants (NtA) Volume 2B, hvor der kan findes både en pdf- og en wordversion.

3.1 Fire faser i sagsbehandlingen

Sagsbehandlingen for nye nationale ansøgninger om godkendelse af lægemidler indeholder fire faser, som er beskrevet i bilag 1.

Ansøgning om markedsføringstilladelse indsendes til:

Lægemiddelstyrelsen
Lægemiddelgodkendelse
Workflow
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Telefon: 44 88 95 95
Telefax: 44 88 95 99

Ansøgningen skal indsendes i ét eksemplar.

Sprog: Ansøgningsskema, udkast til produktresumé, indlægsseddel og mærkning skal være på

dansk. Den øvrige dokumentation, inklusive litteraturreferencer kan foreligge på dansk eller engelsk

Ansøgeren skal selv opbevare en kopi af det indsendte materiale.

Efter at ansøgningen er modtaget, vil Lægemedelstyrelsen kvittere for modtagelsen.

Det er ikke muligt at forudbetale gebyrer for godkendelse af lægemidler. Lægemedelstyrelsen sender en faktura med en måneds betalingsfrist.

Kapitel 4

Opbygningen af ansøgningen

Ansøgningen skal opstilles i CTD (Common Technical Document) format efter de retningslinier, der er beskrevet i EU-vejledningen Notice to Applicants, Volume 2B. CTD er et internationalt format for opstillingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse indsendt til en lægemiddelmmyndighed i Europa, USA eller Japan.

Ansøgningen opbygges efter moduler, hvor de vigtigste punkter er medtaget her, men der henvises i øvrigt til NtA, hvor alle punkterne er nærmere beskrevet.

Modul 1: Administrative oplysninger

- Modul 1.0: Følgebrev med oplysninger om ansøgningstypen.
- Modul 1.1: Indholdsfortegnelse med oversigt over hele ansøgningen.
- Modul 1.2: Ansøgningsskema inklusiv forslag til produktnavn, kompositionsskema samt bilag med oplysninger om fremstillertilladelser (Annex 6.6), eventuelle TSE certifikater m.m.
- Modul 1.3: Produktinformation, herunder udkast til produktresumé, indlægsseddel og mærkning samt oplysninger om brugerundersøgelser. Vitamin- og mineralpræparater er omfattet af mærkningsbekendtgørelsen (se bilag 5, punkt 7 for reference), som bl.a. indeholder krav om, hvilke oplysninger, der skal fremgå på ydre og indre pakningsmateriale, herunder navn, lægemiddelform, pakningsstørrelse, deklaration mv. Det fremgår også af mærkningsbekendtgørelsen, at betegnelsen "Stærkt vitaminpræparat", "Stærkt mineralpræparat" eller "Stærkt vitamin-mineralpræparat" skal angives i forbindelse med indikationsområdet for lægemidler omfattet af bekendtgørelse om vitamin- og mineralpræparater. Præparater indeholdende betacaroten skal mærkes: "Indeholder betacaroten. Bør ikke indtages af rygere". Ansøgninger om markedsføringstilladelse skal indeholde et forslag til produktresumé, som Lægemedelstyrelsen vurderer sammen med ansøgningen. Hvis ansøgningen

om markedsføringstilladelse godkendes, fremsender Lægemedelstyrelsen det godkendte produktresumé som bilag til markedsføringstilladelsen. Der kan ikke uden tilladelse ændres i det godkendte produktresumé. Nærmere vejledning kan findes i Lægemedelstyrelsens Vejledning vedrørende udarbejdelse af produktresuméer for farmaceutiske specialiteter til human brug af 24. januar 2003, revideret 19. januar 2006. Vejledningen samt skabelon kan findes på styrelsens hjemmeside. I modul 1.3 fremlægges også resultatet af de evalueringer af mærkningen og indlægssedlen, der er foretaget på patientgrupper, eller en begrundelse for hvorfor en sådan evaluering ikke er foretaget. Endelig anføres det, hvorledes kravet om at navnet på lægemidlet skal angives i brailleskrift (blindskrift/punktskrift) vil blive opfyldt.

- Modul 1.4: Oplysninger om eksperterne, jf. modul 3, 4 og 5. Oversigten skal indeholde en kritisk vurdering af de data og referencer, der indgår i dokumentationen for sikkerhed. Rapporten skal udarbejdes af en person med tilstrækkelige kvalifikationer og erfaring. Den skal underskrives og dateres af eksperten og vedlægges en kort oversigt over ekspertens baggrund, uddannelse og erfaring samt professionelle relation til ansøgerfirmaet.
- Modul 1.5: Oplysninger om baggrund for at ansøgningen er en bibliografisk ansøgning.
- Modul 1.8: Beskrivelse af firmaets lægemiddelovervågning. Det skal endvidere beskrives hvorvidt der er etableret program for risikostyring – alternativt en begrundelse for, at risikostyring ikke skønnes nødvendigt.

Modul 2: Resumeer

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.

Oplysninger i modul 2 skal ligeledes forelægges i overensstemmelse med det format, indhold og nummereringssystem, der er beskrevet i Notice to Applicants, Volume 2B.

- Modul 2.1: Indholdsfortegnelse.
- Modul 2.2: Introduktion (ikke så relevant for denne type ansøgninger).
- Modul 2.3: Quality overall summary. Et resumé af modul 3 hvor særlige forhold, afvigelser i forhold til guidelines m.m. kan beskrives. Opbygges efter retningslinierne i NtA.
- Modul 2.4: Ikke-klinisk oversigt hvor de indsendte litteraturreferencer sammenholdes og diskuteres.
- Modul 2.5: Klinisk oversigt hvor indsendte litteraturreferencer sammenholdes og diskuteres. For denne type ansøgninger, hvor indikationen på forhånd er fastlagt til "forebyggelse og behandling af mangelsymptomer", kræves normalt ikke klinisk dokumentation.
- Modul 2.6: Ikke-klinisk summary med resumé af indsendte referencer.

- Modul 2.7: Klinisk summary med resumé af eventuelle referencer. Vil oftest ikke være nødvendigt for velkendte substanser.

Modul 3: Kvalitet

Farmaceutisk-kemiske og biologiske oplysninger for lægemidler indeholdende kemiske, aktive stoffer

Introduktion

Kravene til kvalitet er overordnet anført i bekendtgørelsen om vitamin- og mineralpræparater, hvoraf det fremgår, at præparaterne ”skal være af tilfredsstillende kvalitet” samt i Lægemiddelstyrelsens bekendtgørelse om lægemidlers kvalitet (se bilag 5, punkt 4 for reference).

Stærke vitamin-mineralpræparater er lægemidler, hvorfor der som udgangspunkt stilles samme krav til kvaliteten af disse som til andre kemiske lægemidler – med deres særlige egenskaber in mente. Der henvises derfor til The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 3, Scientific Guidelines vedr. EU og ICH guidelines for kvalitet af kemiske lægemidler, jf. EMEA’s hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>.

Dokumentationen, der omfatter kemiske, mikrobiologiske og farmaceutisk tekniske data skal, udover at sikre en tilfredsstillende kvalitet af præparatet, sikre mod batch til batch variationer.

For at kunne godkende kvaliteten af et stærkt vitamin- og mineralpræparat, bliver følgende punkter vurderet i en ansøgning:

- De(-t) aktive stof(-fer) (modul 3.2.S)
- Færdigvaren (modul 3.2.P)

De aktive stoffer er de stoffer, der betinger lægemidlets terapeutiske virkning, dvs. i denne forbindelse vitaminerne og mineralerne, som råvarer.

Dokumentationen i modul 3 opsummeres, som tidligere nævnt, i Quality overall summary (modul 2.3).

Lægemiddelformen angives (fx filmovertrukne tabletter), idet den relevante lægemiddelformbetegnelse vælges som defineret i gældende udgave af Danske Lægemiddelstandarder (DLS).

Styrken: Deklarationen af præparatet opbygges således, at navnet og massen på selve vitaminet (normalt basen)/mineralet af hvert tilsat vitamin/

mineral anføres, fx ”X mg vitamin B2 (riboflavin)”. I tilfælde af, at vitaminet/mineralet tilsættes i form af et salt/derivat, anføres også navnet på det pågældende salt/derivat, fx ”Riboflavinatriumphosphat svarende til X mg vitamin B2 (riboflavin)”. Dvs. at mængder angives i enheder for masse (mg eller µg) og ikke som tidligere i internationale enheder (IU el. EU). For vitaminer/mineraler optaget i den europæiske farmakopé (Ph.Eur.), anvendes de tilhørende danske navne optaget i gældende udgave af DLS.

Modul 3.1 Indholdsfortegnelse

Den samlede indholdsfortegnelse for modul 3 angives her.

Modul 3.2.S Dokumentation for de aktive stoffer – råvarerne

Kilder: Som vitamin- og mineralkilder kan anvendes de baser og salte/derivater, som er tilladte til kosttilskud, jf. kosttilskudsbekendtgørelsens bilag 2. Navngivning af kilderne skal være i overensstemmelse med DLS.

En eventuel ansøgning om anvendelse af andre vitamin- og mineralkilder skal indeholde fuld farmaceutisk-kemisk dokumentation samt i bibliografisk form klinisk og toksikologisk dokumentation, herunder data om biotilgængelighed, farmakokinetik og eventuelle interaktioner med fødevarer og andre lægemidler.

På fødevarerområdet gælder kravene i EU-vejledningen for anvendelse af andre kilder i kosttilskud ”Guidance on Submissions for Safety Evaluation of Sources of Nutrients or of Other Ingredients Proposed for Use in the Manufacture of Foods” (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out100_en.pdf).

Dokumentation: Dokumentation for et vitamin/mineral som råvare kan enten præsenteres i form af et CEP, en EDMF eller fuld dokumentation:

- For stoffer optaget i Ph.Eur., hvor råvareleverandøren for deres råvarekvalitet har opnået et CEP, Certificate of suitability (udstedt af EDQM), udgør dette dokumentationen. Det kan derfor betragtes som den nemmeste løsning, regulatorisk set.
- Hvis leverandøren ikke er i besiddelse af et gyldigt CEP (gælder stoffer, som er - samt alle stoffer, som ikke er, optaget i Ph.Eur.), kan dokumentationen for stoffet ind-

sendes i form af en EDMF, European drug master file fra den pågældende leverandør, jf. EU-vejledningen "Guideline on Active Master File Procedure".

- Alternativt kan dokumentationen for kvaliteten af råvaren præsenteres i form af fuld dokumentation, dvs. ansøgerens egen dokumentation, indsat direkte i modul 3.2.S.

I alle ovennævnte tilfælde suppleres med dokumentation for færdigvarefremstillerens kontrol af råvaren.

Hvis præparatet indeholder flere forskellige aktive stoffer, skal der være dokumentation for hvert stof. Hvis der for et aktivt stof ønskes anvendt flere leverandører, udformes der separat dokumentation for hver leverandør. Tilsvarende i de tilfælde, hvor et vitamin/mineral leveres i "fortyndet" tilstand (typisk som en trituration eller et granulat), skal der være separat dokumentation for hhv. det rene stof og for fortyndingen. For fortyndinger skal fremstillingsmetoden og kompositionen derfor også beskrives med oplysning om den kvalitative og kvantitative sammensætning mht. anvendte hjælpestoffer (fyldstoffer).

Omfanget af kontrol af råvaren fastlægges i en specifikation, hvor testparametre, grænser og referencer til analysemetoder præciseres. Er der for stoffet optaget en monografi i Ph.Eur., skal kravene i denne opfyldes. Hertil skal egnetheden af monografien i Ph.Eur. vurderes, ligesom der kan være behov for supplerende prøver i specifikationen. Er stoffet ikke optaget i Ph.Eur., opstiller firmaet selv en specifikation med krav til identifikation, kvantitativ indhold og renhedsprøver, herunder restsolventer, tungmetaller, evt. urenheder og evt. mikrobiel renhed, alt efter hvad der er relevant for råvaren fra den aktuelle leverandør.

Beskrivelsen af de analytiske metoder skal være så detaljeret, at det er muligt for myndighederne at udføre analytisk kontrol. Analysemetoder, der ikke stammer fra anerkendte farmakopéer, skal valideres.

Udover oplysning om leverandør, fremstilling (af fortyndinger), specifikation og analysemetoder skal der fremvises batchanalyseresultater til vurdering af de foreslåede grænser samt dokumentation for referencestoffer og emballage.

Hvis der ønskes fastsat en retest-tid og opbevaringsbetingelser for råvaren fra den pågældende

leverandør, kræves der dokumentation for holdbarhedsforsøg udført for råvaren opbevaret i den ønskede emballage. Kravene til holdbarhedsforsøg er nøje beskrevet i EU-vejledningen "Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products". I modsat fald forventes det, at en given råvarebatch reanalyseres – og vises at opfylde specifikationen – umiddelbart inden anvendelse til fremstilling af en færdigvarebatch.

Modul 3.2.P Dokumentation for det færdige produkt

Kompositionen: I et kompositionsskema anføres den kvalitative og kvantitative sammensætning af færdigvaren. Det vil sige, at hvert aktivt stof og hjælpestof (inkl. eventuelle hjælpestoffer i råvarer) angives med navn, kvalitet, masse og funktion i præparatet. For hvert aktivt stof skal anføres både massen og komposition af eventuel fortynding (fx granulat), den tilstræbte masse af salt/derivat, den tilsvarende (deklarerede) masse af basen/mineralet samt størrelsen af hhv. produktions- og stabilitetsoverskud, hvis sådanne er tilsat.

Omregningsfaktorer (ækvivalenter): I bilag 3 er anført en række eksempler på vitaminkilder, og for hver enkel kilde er der angivet den mængde (masse), der er ækvivalent til 1 del base. Fx svarer 1,12 mg natriumascorbat til 1,00 mg L-ascorbinsyre. For vitaminerne A, D og E er tillige oplyst de tidligere anerkendte ækvivalenter i IU i forhold til 1,00 mg af basen.

Øvrig dokumentation: Udover kompositionsskemaet skal der overordnet set indsendes følgende dokumentation for færdigvaren:

- Det farmaceutiske udviklingsarbejde: For faste doserede lægemidler skal udløsningsprofiler vises som en del af udviklingsarbejdet. For flydende/halvfaste lægemidler skal der vises forlidelighed med emballagen. Hvis produktions- og/eller stabilitetsoverskud (af vitaminer) til sættes, er det nødvendigt at retfærdiggøre behovet for og størrelsen af dette ved dokumentation for tab under hhv. produktion og opbevaring.
- Fremstilling af færdigvaren: Fremstillingsmetoden for færdigvaren og eventuelle mellemprodukter beskrives og valideres.
- Hjælpestoffer: Hjælpestoffer, herunder konserverings-, farve- og aromastoffer, er råvarer, der anvendes ved

fremstilling af lægemidler, og som ikke betinger lægemidlets terapeutiske virkning. De anvendte hjælpestoffer skal opfylde kravene i den europæiske farmakopé (eller en EU-medlemsstats nationale farmakopé). Hvis stofferne derimod ikke er monografibeskrevne, er fuld dokumentation påkrævet for stoffet. For "novel excipients", se modul 3.2.A. Hvis der indgår et hjælpestof af animalsk oprindelse, fx gelatine eller lactose, skal dokumentation for fravær af TSE foreligge.

- Kontrol af færdigvaren: Specifikationer fastlægges for hhv. frigivelse og under opbevaring (shelf life). Som for råvaren skal færdigvarespecifikationen indeholde krav til identifikation, kvantitativt indhold og renhedsprøver, herunder nedbrydningsprodukter, mikrobiel renhed og evt. restsolventer, alt efter hvad der er relevant for den pågældende færdigvare. Hertil kommer farmaceutisk-tekniske/fysiske prøver relateret til lægemiddelformen. Multivitamin-/mineralpræparater er undtaget fra det generelle krav om dosisvariation (Uniformity of Content of Single-Dose Preparations, Ph.Eur. 2.9.6 og dosisvariation i monografien Uniformity of Dosage Units, Ph.Eur. 2.9.40). Desuden skal der fremsendes analysemetoder, valideringer heraf, batchanalyseresultater til vurdering af de foreslåede grænser og oplysning om referencestoffer. Beskrivelsen af de analytiske metoder skal være så detaljeret, at det er muligt for myndighederne at udføre analytisk kontrol.
- Emballage: Emballagen, hvori færdigvaren ønskes markedsført, beskrives og specifikationer vedlægges. Der henvises til kvalitetskravene i relevante monografier i Ph.Eur.
- Holdbarhed: Før at et vitamin-mineralpræparat kan godkendes, skal der være udført holdbarhedsundersøgelser for færdigvaren i den ansøgte forbrugeremballage, som dokumenterer, at præparatet opfylder specifikationen i hele den angivne opbevaringsperiode under de fastlagte opbevaringsbetingelser. For at sikre hele præparatets stabilitet er det således nødvendigt at undersøge alle de relevante kemiske, fysiske og mikrobiologiske parametre, som er inkluderet i færdigvarespecifikationen. Herunder hører undersøgelse af indholdet af eventuelle nedbrydningsprodukter (fra vitaminerne eller evt. interaktioner med emballagen) under opbevaringen. Kravene til holdbarhedsforsøg er nøje beskrevet i EU-vejledningen "Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products". På baggrund af de indsendte resultater fastsætter Lægemiddelstyrelsen en opbevaringstid samt opbevaringsbetingelser, fx "Må ikke opbevares over 25° C, opbevares i original emballage", som defineret i gældende udgave af DLS. Den maksimale opbevaringstid, der kan godkendes for færdigvaren, er 5 år.

Modul 3.2.A Bilag

Dette modul er forbeholdt information om eventuelle hjælpestoffer, som ikke har været anvendt

tidligere (novel excipients). Dokumentationen for sådanne stoffer skal omfatte oplysninger om kvalitet, sikkerhed og effekt.

Det er således ikke meningen, at andre bilag, der vedrører kvaliteten af præparatet, placeres her. Disse indsættes direkte under de relevante afsnit i modul 3.2.S og 3.2.P.

Modul 3.2.R Regionale oplysninger

Dette modul er forbeholdt information om risiko for TSE.

Hvis fremstillingsmetoden for færdigvaren ikke har været valideret for produktionsbatcher, vedlægges en valideringsprotokol herfor også.

Modul 3.3 Litteraturreferencer

Normalt ikke aktuelt.

Modul 4: Ikke-kliniske rapporter

I bekendtgørelsen om vitamin- og mineralpræparater er det anført, at kravet til sikkerhed er, at præparatet ved normal anvendelse skal være uskadeligt. Ansøgninger om markedsføringstilladelser skal derfor indeholde en dokumentation for sikkerhed af præparatet.

Ansøgninger om markedsføringstilladelse til et vitamin- og mineralpræparat efter bekendtgørelsen opfattes som nævnt ovenfor, som ansøgninger på baggrund af bibliografisk dokumentation som beskrevet i § 18, stk. 1 i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse. Det betyder, at dokumentationen for præparatets sikkerhed skal udarbejdes ud fra detaljerede henvisninger til offentliggjort videnskabelig litteratur. Dokumentationen skal, som anført i bilag 1 i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse, omfatte alle de punkter, der indgår i en ansøgning om godkendelse af et lægemiddel. Såfremt der ikke fremsendes data om alle punkter, skal det anføres i ekspertrapporten og det skal diskuteres, hvilken betydning dette har for den samlede vurdering af sikkerheden.

Modul 5: Rapporter om kliniske undersøgelser

Vitamin- og mineralpræparater kan kun godkendes til mangeltilstande, eksempelvis ”Forebyggelse og behandling af C-vitaminmangel”.

I bekendtgørelsen om vitamin- og mineralpræparater er det anført, at bekendtgørelsen omfatter præparater, ”som udelukkende er bestemt til at forebygge eller afhjælpe vitamin- og mineralmangel eller mangel på andre stoffer med lignende egenskaber”.

Der vil derfor kun kunne godkendes indikationer som eksempelvis ”forebyggelse og behandling af B-vitaminmangel”. Den ansøgte indikation diskuteres kort i ekspertrapporten, ligesom der ønskes fremlagt dokumentation for, at den ansøgte mangeltilstand er beskrevet i litteraturen.

Kapitel 5

Krav til fremstilling og engrosforhandling

5.1 Fremstilling af aktive stoffer

De aktive stoffer (også kaldet lægemiddelstoffer) er lægemiddelfremstillers ansvar. Dette betyder, at enhver lægemiddelfremstiller skal sikre sig, at det indkøbte aktive stof, der anvendes som råvare ved fremstilling af lægemidler, er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for aktive stoffer. Principperne for god fremstillingspraksis er beskrevet i *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part II*. Lægemiddelfremstilleren sikrer sig dette ved at udføre audit af enhver lægemiddelstoffremstiller.

5.2 Fremstilling, import og engrosforhandling af færdigvaren

Af bekendtgørelsen om vitamin- og mineralpræparater fremgår det, at præparaterne ”skal være fremstillet i en virksomhed, der råder over den fornødne faglige kundskab, og hvis indretning og drift anses at sikre en betryggende fremstilling af lægemidler.”

Dette betyder, at vitamin- og mineralpræparatet skal være fremstillet i en virksomhed, der har Læ-

gemiddelstyrelsens tilladelse efter lægemiddellovens § 39, stk. 1 til at fremstille præparatet.

Virksomheder, der håndterer lægemidler skal have en tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen i henhold til lægemiddellovens § 39, stk. 1. Virksomheder, der fremstiller, importerer, oplagrer og engrosforhandler vitamin- og mineralpræparater, skal derfor have Lægemiddelstyrelsens tilladelse hertil inden aktiviteten påbegyndes. Nærmere oplysninger kan findes i Lægemiddelstyrelsens vejledninger henholdsvis om fremstilling og indførsel og om engrosforhandling:

- Vejledning til ansøgning om tilladelse til fremstilling og indførsel af lægemidler (se bilag 5, punkt 16 for reference).
- Vejledning til ansøgning om tilladelse til engrosforhandling af lægemidler (se bilag 5, punkt 17 for reference).

Begge vejledninger kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, hvor ansøgningsskemaer også kan hentes.

Det bemærkes, at der ikke kræves godkendelse til detailforhandling af vitamin- og mineralpræparater.

Ansøgningsafgift og årsafgift for tilladelse til fremstilling, import og engrosforhandling af vitamin- og mineralpræparater er fastsat i den gældende afgiftsbekendtgørelse (se bilag 5, punkt 9 for reference).

Kravene til virksomheder, der håndterer lægemidler, er beskrevet i GMP-bekendtgørelsen (se bilag 5, punkt 6 for reference) og GDP-bekendtgørelsen (se bilag 5, punkt 5 for reference).

Herudover er kravene nærmere beskrevet i *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice*.

5.3 Fremstillere i Danmark

Såfremt virksomheden allerede er i besiddelse af en § 39, stk. 1-tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, som dækker det ansøgte, er det tilstrækkeligt at hen- vise til denne. Hvis en sådan godkendelse ikke foreligger, skal der søges herom.

5.4 Fremstillere i udlandet

Ansøgningen skal ledsages af et myndighedsdokument af nyere dato, hvoraf det fremgår, at virksomheden har tilladelse til håndtering af lægemidler i sit hjemland samt hvilke produkttyper, det drejer sig om. Et dokument i original eller bekræftet kopi udstedt og indsendt 1-2 år tidligere, vil normalt kunne accepteres, når der henvises hertil eller vedlægges en kopi heraf.

5.5 Importørvirksomheder i Danmark

Såfremt virksomheden allerede er i besiddelse af en § 39, stk. 1-tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, som dækker det ansøgte, er det tilstrækkeligt at hen- vise til denne. Hvis en sådan godkendelse ikke foreligger, skal der søges herom.

5.6 Engrosforhandlervirksomheder i Danmark

Såfremt virksomheden allerede er i besiddelse af en § 39, stk. 1-tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, som dækker det ansøgte, er det tilstrækkeligt at hen- vise til denne. Hvis en sådan godkendelse ikke foreligger, skal der søges herom.

Ansøgningsskema m.m. vedrørende tilladelse til fremstilling, import eller engrosforhandling af vitamin- og mineralpræparater kan fås ved henven- delse til Lægemiddelstyrelsen, Inspektion & Labo- ratorier, eller via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, www.laegemiddelstyrelsen.dk.

Kapitel 6

Reklame

Vitamin- og mineralpræparater er som andre læ- gemidler omfattet af lægemiddelovens reklamebe- stemmelser, dvs. kapitel 7, samt reklamebekend- tørelsen (se bilag 5, punkt 10 for reference). Reklame for stærke vitamin- og mineralpræparater skal følge de almindelige bestemmelser om reklame for lægemidler. Information og reklame overfor of- fentligheden skal være fyldestgørende og saglig og i overensstemmelse med det godkendte produktre- sumé samt indeholde de almindelige pligtoplysning- er – navn og fællesnavn, pakningsstørrelser, priser, virkning, bivirkninger, dosering, en udtryk- kelig opfordring til at læse oplysningerne i indlægs-

sedlen eller på emballagen samt andre oplysninger, som er nødvendige med henblik på korrekt og hen- sigtsmæssig brug af lægemidlet, fx advarsler og interaktionsforhold. Bekendtgørelsen indeholder særlige regler om pligtoplysninger for reklame i det fri, på film og i radio, i fjernsynet samt i reklame over for sundhedspersoner. Der henvises i øvrigt til Lægemiddelstyrelsens vejledning nr. 29 af 24. maj 2007 om reklame m.v. for lægemidler.

Kapitel 7

Afgifter

Ansøgningsafgifter og årsafgifter for vitamin- og mineralpræparater er fastsat i afgiftsbekendtgørel- sen. Ansøgningsafgiften for ansøgning om mar- kedsføringstilladelse er for tiden fastsat til 13.165 kr.

Kapitel 8

Ændringer til godkendte præparater

Ifølge § 26 i lægemiddeloven skal enhver æn- dring i en udstedt markedsføringstilladelse forelæg- ges ved ansøgning til Lægemiddelstyrelsen. Det betyder, at der ikke kan ændres i eksempelvis råva- releverandør, grænser, analysemetoder, emballage, holdbarhed, komposition eller produktresumé uden godkendelse forinden. Ændringer i pakningsstør- relser skal ikke, i modsætning til øvrige lægemidler, anmeldes til Lægemiddelstyrelsen med henblik på ”Medicinpriser”, da vitamin- og mineralpræparater ikke optages heri, men meddeles pr. brev eller mail til Lægemiddelgodkendelse, Regulatorisk Sektion.

Nærmere oplysninger findes i styrelsens neden- stående vejledninger:

- Lægemiddelstyrelsens Vejledning om ansøgning af va- riationer (se bilag 5, punkt 14 for reference).
- EU-vejledningen ”Dossier requirements for Type IA and Type IB notifications”.

Ansøgningsskema ”Application for variation to a marketing authorisation” kan findes på Lægemi- delstyrelsens hjemmeside.

Ansøgningen indsendes til:

Lægemiddelstyrelsen

Lægemiddelgodkendelse

Workflow

Axel Heides Gade 1
2300 København S

Når komposition og specifikationer for et præparat ønskes ændret væsentligt, kræver dette en ny ansøgning, for eksempel ved tilføjelse eller fjernelse af et eller flere lægemiddelstoffer i multivitamin- og mineralpræparater.

Ændringer i lægemiddelformen eller skift af salt eller kompleks for den anvendte vitamin eller mineralkilde kan søges som en udvidelse til et allerede godkendt produkt.

Kapitel 9

Sikkerhedsopdateringsrapporter

En periodisk sikkerhedsopdateringsrapport er en rapport, der giver status over sikkerheden af et lægemiddel i en bestemt periode. Rapporten skal ifølge bekendtgørelse om krav til udformning af bivirkningsindberetninger og periodiske sikkerhedsopdateringer m.v. (se bilag 5, punkt 11 for reference) bl.a. indeholde

- en oversigt over de bivirkninger, firmaet har kendskab til
- et skøn over antallet af patienter, som er behandlet med lægemidlet
- en overordnet vurdering af lægemidlets sikkerhedsprofil
- forslag til nye sikkerhedsmæssige initiativer, hvis det er relevant

Også lægemiddelvirksomheder, der har en markedsføringstilladelse til et stærkt vitamin- og mineralpræparat skal indsende periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter.

Lægemiddelvirksomheder skal ifølge bivirkningsovervågningsbekendtgørelsen (se bilag 5, punkt 12 for reference) sende periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter til Lægemiddelstyrelsen med følgende frekvens:

- hver sjette måned efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen i Danmark og indtil markedsføringen påbegyndes
- hver sjette måned i de første to år efter den første markedsføring
- én gang om året de følgende to år

- hvert tredje år herefter, og
- ved ansøgning om fornyelse af markedsføringstilladelsen.

For udarbejdelse af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter henvises til The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9A.

Kapitel 10

Forlængelse af markedsføringstilladelse

I medfør af § 27 i lægemiddeloven skal en markedsføringstilladelse forlænges efter 5 år. Ansøgning om forlængelse af en markedsføringstilladelse skal indgives til Lægemiddelstyrelsen af indehaveren af markedsføringstilladelsen senest seks måneder før tilladelsens udløb. En tilladelse, der er blevet forlænget, har herefter ubegrænset gyldighed. Lægemiddelstyrelsen kan dog, når forholdet mellem fordele og risici tilsiger det, bestemme, at markedsføringstilladelsen kun forlænges i en ny periode på 5 år.

Nærmere oplysninger om tidsfrister, sagsbehandling og dokumentationskrav for forlængelser kan findes i Lægemiddelstyrelsens Vejledning til ansøgning om forlængelse af markedsføringstilladelse (se bilag 5, punkt 15 for reference).

Ansøgningsskema om forlængelse findes på Lægemiddelstyrelsens netsted.

Ansøgningen indsendes til:

Lægemiddelstyrelsen

Lægemiddelgodkendelse

Workflow

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Afgiften for behandling af ansøgning om 5-års forlængelse af markedsføringstilladelsen opkræves med faktura.

Forlængelsen af markedsføringstilladelsen vil gælde 5 år fra udløbet af den tidligere markedsføringstilladelse.

Lægemiddelstyrelsen, den 22. juli 2008

PER HELBOE

/ Tina Soon Engraff

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1

Generelt

- 1.1 Baggrund
- 1.2. Hvad omhandler vejledningen?

Kapitel 2

Afgrænsning

- 2.1 Dispensation fra grænserne for maksimumindhold i kosttilskud
- 2.2 Kan allerede godkendte produkter fortsætte som stærke vitamin- og mineralpræparater?
- 2.3 Kun til brug til mennesker og kun til indtagelse gennem munden

Kapitel 3

Hvordan ansøger man om markedsføringstilladelse og hvor lang tid tager det?

- 3.1 Fire faser i sagsbehandlingen

Kapitel 4

Opbygning af ansøgningen

Kapitel 5

Krav til fremstilling og engrosforhandling

- 5.1 Fremstilling af aktive stoffer
- 5.2 Fremstilling, import og engrosforhandling af færdigvaren
- 5.3 Fremstillere i Danmark
- 5.4 Fremstillere i udlandet
- 5.5 Importørvirksomheder i Danmark
- 5.6 Engrosforhandlervirksomheder i Danmark

Kapitel 6

Reklame

Kapitel 7

Afgifter

Kapitel 8

Ændringer til godkendte præparater

Kapitel 9

Sikkerhedsopdateringsrapporter

Kapitel 10

Forlængelse af markedsføringstilladelser

Bilag

Fire faser i sagsbehandlingen

Fase i sagsbehandlingen	Beskrivelse	Tidsfrist
Opstart	Validering af ansøgning og placering i ordrebog indtil påbegyndelse af assessment	60 dage
Assessment	Første vurdering af ansøgningen resulterende i Dag 120 Assessment Rapport	120 dage
Firmasvar	Firmaet besvarer spørgsmål og udarbejder eventuel supplerende dokumentation	6 måneder
Opfølgning	Vurdering af svar på spørgsmål og godkendelse eller sindet afslag	60 dage (forkortede ansøgninger)
90 dage (fulde ansøgninger)		
Firmasvar	Firmaet udarbejder besvarelse på eventuelle supplerende spørgsmål	30 dage
Afslutning	Vurdering af supplerende svar og godkendelse eller endeligt afslag	30 dage

Eksempler på omregningsfaktorer

A-vitamin angives som indhold af all-(E)-retinol	
Tidligere IU	3333
all-(E)-retinol	1,00
all-(E)-retinylacetat	1,15
all-(E)-retinylpropionat	1,20
all-(E)-retinylpalmitat	1,83
Betacaroten	2,00
B ₁ -vitamin angives som indhold af thiaminhydrochlorid	
Thiaminhydrochlorid	1,00
Thiaminnitrat	0,97
B ₂ -vitamin angives som indhold af riboflavin	
Riboflavin	1,00
Riboflavinnatriumphosphat	1,27
Pantothensyre angives som indhold af D-pantothensyre	
D-pantothensyre	1,00
Calciumpantothenat	1,09
B ₆ -vitamin angives som indhold af pyridoxinhydrochlorid	
Pyridoxinhydrochlorid	1,00
C-vitamin angives som indhold af L-ascorbinsyre	
L-ascorbinsyre	1,00
Natriumascorbat	1,12
Calciumascorbat (dihydrat, Ph. Eur.)	1,21
D-vitamin angives som indhold af cholecalciferol	
Tidligere IU	40.000
Cholecalciferol (D ₃)	1,00
Ergocalciferol (D ₂)	1,00
E-vitamin angives som indhold af d- α -tocopherol	
Tidligere IU	1,49
d- α -tocopherol (= RRR- α -tocopherol, Ph.Eur.)	1,00
d,l- α -tocopherol (= all-rac- α -tocopherol, Ph.Eur.)	1,35
d- α -tocopherylacetat (= RRR- α -tocopherylacetat, Ph.Eur.)	1,10
d,l- α -tocopherylacetat (= all-rac- α -tocopherylacetat, Ph.Eur.)	1,49
d- α -tocopherylhydrogensuccinat (= RRR- α -tocopherylhydrogensuccinat, Ph.Eur.)	1,23
d,l- α -tocopherylhydrogensuccinat (= DL- α -tocopherylhydrogensuccinat, Ph.Eur.)	1,67

Liste over hyppigt anvendte forkortelser

CTD: Common Technical Document. Format til opstilling af ansøgninger i EU, USA og Japan

DLS: Danske Lægemiddelstandarder. Dokument produceret af Lægemiddelstyrelsen der sætter krav og standarder fra Ph.Eur. i kraft i Danmark. Indeholder herudover også standarder, der ikke er fastsat i Ph.Eur.

EDQM: European Directorate of Quality of Medicine. Organisation under Europarådet, der fastsætter krav og standarder for kvalitet af lægemidler m.m.

EMA: European Medicines Agency. Det europæiske lægemiddelagentur i London.

GDP. Good Distribution Practice. God distributionspraksis.

GMP. Good Manufacturing Practice. God fremstillingspraksis.

ICH. International Conference on Harmonisation. Samarbejde mellem lægemiddelmyndigheder i EU, USA og Japan om fælles krav til lægemidler.

NtA: Notice to Applicants. EU-vejledning / guideline til brug for firmaer, der søger om markedsførings-tilladelse til lægemidler.

Ph.Eur.: European Pharmacopea. Den europæiske farmakopé.

TSE: Transmissible Spongiform Encephalopathies. Fællesbetegnelsen for de BSE-relaterede sygdomme, som forekommer hos andre dyrearter end kvæg.

Referencer til love, bekendtgørelser m.v.

1. Lægemiddelloven
Lov nr. 1180 af 12. december 2005, som ændret senest ved lov nr. 534 af 17. juni 2008, om lægemidler.
2. Bekendtgørelse om vitamin- og mineralpræparater
Bekendtgørelse nr. 752 af 1. juli 2008 om vitamin- og mineralpræparater.
3. Kosttilskudsbekendtgørelsen
Bekendtgørelse nr. 683 af 21. juli 2003, som ændret ved bekendtgørelse nr. 1478 af 14. december 2006, om kosttilskud.
4. Bekendtgørelse om lægemidlers kvalitet
Bekendtgørelse nr. 1211 af 7. december 2005 om lægemidlers kvalitet.
5. GDP-bekendtgørelsen
Bekendtgørelse nr. 1243 af 12. december 2005, som ændret ved bekendtgørelse nr. 186 af 22. februar 2007, om distribution af lægemidler.
6. GMP-bekendtgørelsen
Bekendtgørelse nr. 1242 af 12. december 2005 om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter.
7. Mærkningsbekendtgørelsen
Bekendtgørelse nr. 1210 af 7. december 2005 om mærkning m.m. af lægemidler.
8. Bekendtgørelse om markedsføringstilladelse
Bekendtgørelse nr. 1239 af 12. december 2005, som ændret ved bekendtgørelse nr. 782 af 29. juni 2007, om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.
9. Afgiftsbekendtgørelsen
Bekendtgørelse nr. 1416 af 13. december 2006, som ændret ved bekendtgørelse nr. 267 af 21. marts 2007, om afgifter for lægemidler og fremstillere af lægemidler, mellemprodukter og råvarer.
10. Reklamebekendtgørelsen
Bekendtgørelse nr. 272 af 21. marts 2007, som ændret ved bekendtgørelse nr. 393 af 27. april 2007, om reklame m.v. for lægemidler.
11. Bekendtgørelse om krav til udformning af bivirkningsindberetninger og periodiske sikkerhedsopdateringer m.v.
Bekendtgørelse nr. 1214 af 7. december 2005 om krav til udformning af bivirkningsindberetninger og periodiske sikkerhedsopdateringer m.v.
12. Bivirkningsovervågningsbekendtgørelsen
Bekendtgørelse nr. 1238 af 12. december 2005 om bivirkningsovervågning af lægemidler.
13. Danske Lægemiddelstandarder (DLS)
Gældende udgave.

14. Vejledning om ansøgning af variationer
Vejledning vedrørende ansøgning om ændringer (variationer) af nationale og gensidigt anerkendte (MRP) markedsføringstilladelser for lægemidler.
Lægemiddelstyrelsen 16. juli 2007
15. Vejledning til ansøgning om forlængelse af markedsføringstilladelse
Vejledning til ansøgning om forlængelse af markedsføringstilladelse for nationalt godkendte, humane lægemidler.
Lægemiddelstyrelsen 15. april 2008
16. Vejledning om tilladelse til fremstilling og indførelse af lægemidler
Vejledning til ansøgning om virksomhedstilladelse (§ 39) - Fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter til human og veterinær brug.
Lægemiddelstyrelsen 7. juni 2007
17. Vejledning om tilladelse til engrosforhandling af lægemidler
Vejledning til ansøgning om virksomhedstilladelse (§ 39) – Engrosforhandling af lægemidler.
Lægemiddelstyrelsen
18. The Rules Governing Medicinal Products In The European Union
Volume 1: Pharmaceutical Legislation: Medicinal products for human use
Volume 2A: Pharmaceutical Legislation: Notice to Applicants: Procedures for marketing authorisation
Volume 2B: Pharmaceutical Legislation: Notice to Applicants: Presentation and content of the dossier (CTD)
Volume 2 C: Pharmaceutical Legislation: Notice to Applicants: Regulatory guidelines
Volume 3: Scientific guidelines for medicinal products for human use
Volume 4: Medicinal products for human and veterinary use Good Manufacturing Practices
Volume 9A: Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human use