



Läkemedelsverkets allmänna råd om godkännande av naturläkemedel 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 naturläkemedel.

LVFS
1995: 18

Utkom från trycket
den 2 november 1995

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 **naturläkemedel** förstås läkemedel där den eller de verksamma beståndsdelarna har ett naturligt ursprung, ej är alltför bearbetade och utgör en växt- eller djurdel, bakteriekultur, mineral, salt eller saltlösning. Naturläkemedel får endast utgöra produkter lämpliga för egenvård i enlighet med väl beprövad inhemsk tradition eller tradition i länder som med avseende på läkemedelsanvändning står Sverige nära.

Kommentarer:

- Med *alltför bearbetade beståndsdelar* avses t. ex. renframställda eller kemiskt modifierade beståndsdelar. Aktiva beståndsdelar som tillverkats enligt bioteknologisk processteknik är inte heller acceptabla.
- Ämnen upptagna i särskild av Läkemedelsverket fastställd förteckning (förteckning 1, receptföreskrifterna) och ämnen tillhörande farlighetsklasserna livsfarliga produkter respektive mycket farliga produkter enligt 8 § förordningen (1985: 835) om kemiska produkter¹ får inte ingå.
- Medel för injektion eller homeopatiska medel omfattas inte av definitionen.

Ett nytt naturläkemedel 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 naturläkemedel. 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 tillverkningssed för läkemedel (GMP).

¹ Senaste lydelse 1994: 1532

En förkortad ansökan kan *under vissa förutsättningar* godtas för naturläkemedel. 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 246S - 93.11 /sv/). Ansökan för godkännande av naturläkemedel 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 registreringsverket bifogas (gäller endast svenska sökanden). För utländska sökanden anges istället momsregistreringsnummer (VAT number).
2. Naturläkemedlets 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 ingående beståndsdelar. För växtdroger anges moderväxtens latinska namn med auktorbeteckning samt det svenska namnet. För övriga beståndsdelar används gängse nomenklatur med angivande av de internationella generiska benämningar som rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO) i de fall det finns någon sådan benämning. Om annan nomenklatur används, t. ex. Ph. Eur., pINN, BAN, USAN² etc., skall detta anges. 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.
6. Dosering, användnings- och administreringsätt,
I tillämpliga fall skälen till eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av läkemediet och bortskaffande av avfallsprodukter samt uppgift om eventuella potentiella miljörisiker som läkemedlet kan medföra.
7. Uppgifter om tillverkningskedjan, tillverkningsställe och beskrivning av de kontrollmetoder som tillämpas av tillverkaren (kvalitativ och

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

kvantitativ analys av beståndsdelarna och av slutprodukten, speciella undersökningar, t. ex. kontroller utförda under tillverkningsprocessens gång, undersökningar som avser förekomst av pyrogener och tungmetaller, stabilitet, toxicitet, biologiska undersökningar, sterilitetstest) 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 beståndsdelarna i naturläkemedlet 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 (tillverkningstillstånd).
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 den ansvariga myndigheten 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 ges in om godkännande för försäljning av naturläkemedel 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 naturläkemedel betalningen avser. En årsavgift utgår dessutom för läkemedlet från och med månaden efter den då det godkänts. 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 naturläkemedel. Förfrågan skickas 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.

Bearbetade produkter där verksamma beståndsdelar ingår som till art och styrka väsentligt avviker från utgångsmaterialets *och/eller* om användningsområdet för produkten faller utanför vad som kan anses vara lämpligt för självmedicinering kan t. ex. inte definieras som naturläkemedel.

5. Dokumentation

Vid ansökan om godkännande för försäljning av naturläkemedel 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 1 (se bilaga 1).

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

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

Kompletterande anvisningar angående omfattning och struktur av dokumentationen för ett naturläkemedels kvalitet, säkerhet och effekt finns beskrivet i Del II -IV (se bilaga 2 -4).

För produkter som innehåller verksamma beståndsdelar som bearbetats, men som ändå anses utgöra naturläkemedel, är inte alltid enbart bibliografiska data tillräckliga utan komplettering med produktspecifika studier kan erfordras för att styrka produktens säkerhet och effekt.

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.

Expertrapporerna 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 nämns. Sammanfattningen av resultat från bl. a. produktspecifika studier kan göras i form av tabeller. Expertrapporerna skall bifogas ansökan i **tre** exemplar för respektive avsnitt.

I samband med en förkortad ansökan för naturläkemedel 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.

Med hänsyn till de i naturläkemedel ingående beståndsdelarnas speciella karaktär har allmänna råd för dokumentation av kvaliteten hos dessa produkter utarbetats (Del II, se bilaga 2). De allmänna råden beskriver endast kvalitetskrav för beståndsdelar med ursprung från växtriket (”herbals”), dvs. torkade växter eller växtdelar (”crude drugs”), extrakt eller tinktur av växter (”crude drugs”) eller från växtriket erhållen flyktig eller fet olja som är oraffinerad.

5.3 Säkerhet

Ett naturläkemedels säkerhet 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.

Om produktens säkerhet inte är dokumenterad på ett tillfredsställande sätt genom traditionell användning skall säkerheten visas genom kliniska prövningar och/eller farmakologiska och toxikologiska undersökningar.

Även om erfarenheten av lång tids användning av ett naturläkemedel 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.

Alla nya rön av betydelse för säkerhetsvärderingen av ett naturläkemedel som kommit till kännedom efter ansökan om godkännande skall utan dröjsmål meddelas Läkemedelsverket.

För mer detaljerad information angående krav på säkerhetsdokumentation hänvisas till Del III (se bilaga 3).

5.4 Effekt

Naturläkemedel får enligt definition endast marknadsföras som verksamt 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 komma att accepteras för naturläkemedel är beroende av den dokumentation som ligger till grund för ansökan.*

För *väldokumenterade beståndsdelar eller produkter* för vilka det föreligger en *betryggande erfarenhet* kan vederhäftiga bibliografiska data vara tillräckliga som underlag för påståenden om ett naturläkemedels effekt. Förutsättningen är dock att produkten i sin utformning, användning, dosering m. m. inte avviker från det som finns traditionellt beskrivet. I de fall då produktens egenskaper avviker från det som finns beskrivet skall ansökan kompletteras med produktspecifik dokumentation i enlighet med vad som finns angivet i del IV, effektdokumentation (se bilaga 4).

För ytterligare information kring kraven i samband med kliniska prövningar hänvisas till Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning (LVFS 1990: 25, nya föreskrifter och allmänna råd är under utarbetande).

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 verksam beståndsdel bidrar till den totala effekten* vid sökt indikation. Någon begränsning av antalet ingående växtdroger finns inte under förutsättning att dokumentationen är tillfredsställande med avseende på kvalitet, säkerhet och effekt.

5.6 ATC-klassificering

I ansökan skall ett naturläkemedels 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. Mer detaljerad information om ATC-klassificering finns i "Guidelines för 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 tillverkningsstandard för läkemedel (Good Manufacturing Practice, 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 naturläkemedel 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 naturläkemedel 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 naturläkemedel försälas utanför apotek, dvs. på samma sätt som enligt tidigare gällande regler för naturmedel. Undantag gäller dock för naturläkemedel 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 naturläkemedlet. 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 naturläkemedels 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 verksam beståndsdel;
2. Sammansättning avseende art och mängd av inaktiva beståndsdelar och mindre ändring av mängd verksam beståndsdel;
3. Tillverkningsmetod för verksam beståndsdel eller produkt;
4. Kvalitetsnormer (kontrollmetoder och krav) för verksamma 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 verksam 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 naturläkemedel 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

Naturläkemedel skall vara märkta på svenska, på motsvarande sätt som andra läkemedel. 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 0 läkemedelsförordningen (1992: 1752) medge undantag från kravet på fullständig deklaration.

Det skall dessutom tydligt framgå av märkningen att preparatet är godkänt för försäljning som ett naturläkemedel genom att texten ”Naturläkemedel” finns på förpackningen. Indikationsangivelsen skall för naturläkemedel innehålla texten: ”Traditionellt använt . . .” eller i tillämpliga fall vara märkt med annan av Läkemedelsverket föreskriven text.

För *frilistade naturläkemedel* gäller alltså de tidigare gällande bestämmelserna i Läkemedelsverkets kungörelse om anmälan av medel enligt 1 Q 3 mom första stycket 2 läkemedelsförordningen LVFS 1990: 50 (SOSFS 1977: 101) och Konsumentverkets riktlinjer KOVFS 1993: 4.

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 1994:11, ändrad och omtryckt 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 naturläkemedlet. 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

Naturläkemedel 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.

För naturmedel som medgivits tillfälligt försäljningstillstånd, s. k. *frilistade produkter*, gäller under övergångsperioden Konsumentverkets riktlinjer KOVFS 1993:4.

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 (gäller även utländsk tillverkare).
- * Kopia på försäljningstillstånd som beviljats för produkten i andra länder.
- * Kopia på tidigare tillstånd för försäljning som naturmedel.

I B. Produktinformation

- * Förslag till produktresumé (SPC).
- * Textförslag till förpackningsmärkning.
- * 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

II A. Sammansättning

Namnet som produkten avses marknadsföras under skall anges.

Typ av *läkemedelsform* (t.ex. tablett) anges. Så långt det är möjligt används den beteckning på läkemedelsformen som finns definierad i gällande utgåva av LS (Läkemedelsstandard för Finland och Sverige).

Information om fullständig sammansättning med angivande av art och mängd av både verksamma beståndsdelar och övriga ingredienser skall bifogas. Även sådana beståndsdelar som går bort i tillverkningsprocessen anges.

Varje växt drog måste definieras genom angivande av moderväxtens latinska namn med auktorsbeteckning (ex. Matritaria recutita L.) samt det svenska namnet.

Om växtmaterialet kommer från en kommersiellt odlad namngiven varietet, skall denna varietet anges.

Även konserveringsmedel och färgämnen skall anges till art och mängd med vedertaget namn och/eller E-kod. Det skall klart framgå vilka beståndsdelar som är aktiva och vilka som ingår som t. ex. hjälpämnen eller smakförbättrare.

1.1 Mängder

a) En enda växt drog

Den totala viktmängden i förpackningen anges i gram, milligram eller mikrogram och volym i milliliter. Mängd per enhetsdos kan också behöva anges.

b) Flera växt droger i kombination (t. ex. örtte)

Den procentuella sammansättningen uttryckt i viktsprocent (v/v %) och den totala viktmängden i förpackningen anges i gram, milligram eller mikrogram och volym i milliliter. Mängd per enhetsdos kan också behöva anges.

c) Tabletter och kapslar

Mängden av varje beståndsdel skall anges per avdelad dos, dvs. per tablett eller kapsel, i gram, milligram eller mikrogram. Om beståndsdel utgörs av ett extrakt skall riktlinjerna för extrakt tillämpas.

d) Lösningar

Mängden av varje beståndsdel skall anges i gram, milligram eller mikrogram per milliliter. I vissa fall kan mängd per dos också behöva anges. Om en beståndsdel utgörs av ett extrakt eller tinktur skall riktlinjerna för dessa följas för att uttrycka dess sammansättning.

e) Tinkurer och extrakt

Om beståndsdel finns beskriven i en officiell monografi i Europeiska farmakopén (Ph Eur) eller annan erkänd farmakopé eller nationell läkemedelsstandard skall den officiella monografins titel anges tillsammans med datum för publiceringen om den inte ingår i den senaste upplagan.

Även andra läkemedelsformer kan vara aktuella än de som ovan exemplifierats, t. ex. salvor.

1.2 För beståndsdelar som inte finns upptagna i en officinell monografi skall följande regler tillämpas:

Tinkturer

Ex. Tinktur av växt drog A (1: 5 i 60% alkohol) i mg och/eller ml. Det skall klart framgå om det är en utspädning eller koncentrerings som avses.

Extrakt

Ex. Torrextrakt av växt drog A (8: 1 i 45 % alkohol) i mg.

A = *Cassia angustifolia*, folium,

torrt 45 % etanolextrakt (8: 1) 125 mg

alternativt

Cassia angustifolia, folium,

torrt 45 % etanolextrakt (8: 1)* 100 - 130 mg, motsvarande 25 mg

antrakinonglykosider, beräknat som
Sennosid B

* intervall för använd drog mängd kan också anges

Sammanstatta extrakt

Ex. Per ml ingår ett 45% alkohol extrakt (4: 1) från drog A, x mg, drog B, y mg, drog C, z mg etc.

Ex. Torrextrakt av drog A 20 % och drog B 80 % i mg.

Anmärkningar:

* Beståndsdelarnas karaktär måste alltid beskrivas, t. ex. extrakt, tinktur, mald drog.

* Vehikel eller lösningsmedel och dess styrka måste alltid anges.

* Kvoterna representerar mängden drog i förhållande till mängden extrakt: t. ex. 5: 1 extrakt innebär att 5 g drog använts för att få fram 1 g extrakt. Om uppgifterna avser färskt växtmaterial eller torkad drog skall detta anges.

* För sammansatta tinkturer och extrakt kommer den totala summan av de ingående ingredienserna att bli 100 %.

* Då extrakt används i tabletter eller kapslar krävs att vikten av extraktet anges.

I de fall då framställningsmetoden är standardiserad och mängden extrakt per mängdenhet av ursprungsdrogen faller inom en definierad mängd (kan vara ett intervall angiven i specifikationen för extraktet) kan den ursprungliga mängden drog per tablett/kapsel anges istället för extraktets vikt.

2. Förpackningar

En kort beskrivning av förpackningens utseende, typ av förpackningsmaterial och storlek (t. ex. antal tabletter) skall ges.

3. Läkemedelsform använd i kliniska prövningar och/eller i biotillgänglighetsstudier

4. Utvecklingsarbete

Uppgifter om tekniskt utvecklingsarbete skall anges, dvs. effekt av ingående konserveringsmedel, effekt av steriliserings- eller dekontamineringsprocesser och/eller sådana studier som inte utförs på varje sats. För tabletter kan resultat från utlösningstudier redovisas för att styrka läkemedlets tillgänglighet.

II B. Framställningsmetoder

Tillverkningen skall ske enligt god tillverkningssed, dvs. i enlighet med gällande regler för Good Manufacturing Practices (GMP) för läkemedel. Tillverkningsprocessen skall beskrivas från råvaran till den slutliga produkten till exempel genom redovisning av flödesschema och tillämpade skriftliga tillverkningsmetoder.

Följande information krävs.

1. Satsstorlek och mängder av samtliga beståndsdelar per sats.
2. Framställningsmetoder med detaljer om alla ingående processer.
 - * Om produkten innehåller torkade växter eller växtdelar, erfordras detaljerade upplysningar om torkning, finfördelning osv., inklusive torkningstemperaturer och metoder för fastställande av fragment- och partikelstorlek m. m.
 - * Om produkten utgör ett extrakt eller en tinktur, fordras uppgifter om använda lösningsmedel för extraktionen; tid och temperatur för extraktionen; detaljer om koncentreringssteg och vilka metoder som använts; samt detaljer om temperatur/tidscykel vid torkning om detta är Aktuellt.
 - * För produkten eller beståndsdelarna krävs fullständig information om eventuella processer för sterilisering eller metoder för konservering m. m.
 - * In-processkontroller som äger rum under framställningsprocessen måste beskrivas, med angivande av gränsvärden när det är tillämpligt.
3. Studier som visar att tillverkningsprocessen verkligen leder till önskat resultat (validering) skall redovisas. Redovisning av reproducerbarheten i tillverkningen är speciellt viktigt.

II C. Kontroll av utgångsmaterial

Utgångsmaterialet skall vara av väldefinierad kvalitet. Om farmakope-monografi finns skall den tillämpas, om inte måste en detaljerad sammanställning av kvalitetskontrollen bifogas, uppbyggd enligt samma modell som monografierna i Ph Eur. Kvalitetsspecifikationerna skall innefatta alla krav och testmetoder som används rutinmässigt för varje sats. Fysikaliska egenskaper, identitet och renhet liksom eventuellt innehåll av mikroorganismer, tungmetaller, rester av lösningsmedel, bekämpningsmedel, desinfektionsmedel, radioaktivitet samt andra eventuella föroreningar, i tillämpliga delar, skall omfattas av specifikationen.

1.1 Verksamma beståndsdelar

Växtmaterial

För allt växtmaterial som används som utgångsmaterial skall kvalitetsdokumentationen omfatta följande:

- a) **Moderväxtens latinska namn** med auktorbeteckning. Latinskt drognamn med angivande av vilken växtdel som används. Kvalitetskodex (t.ex. farmakopémonografi) som åberopas samt kopia av denna skall bifogas.
- b) Detaljerade uppgifter om **drogens ursprung** inkluderande produktionsland och -region samt om den härrör från odlad eller vild växt. Vidare krävs uppgift om tidpunkt för skörd eller insamling samt betingelser vid torkning och lagring. Om drogen härrör från odlad växt krävs uppgift om leverantören. Uppgift skall finnas om drogens ålder vid beredningen av preparatet.

För följande undersökningar skall också använd metod beskrivas i detalj. Kvantitativa bestämningsmetoder skall valideras. I förekommande fall kan hänvisning till farmakopémonografi eller annan motsvarande kodex godtas. Kvaliteten hos använda referenssubstanser bör dokumenteras.

- c) Växtmaterialet skall **identifieras** med makro- och mikromorfologisk undersökningsmetod samt med tunnskiktskromatografi av ett med lämpligt lösningsmedel berett utdrag. Vid den makro- och mikromorfologiska identifieringen skall jämförelse göras med autentiskt material. Som referensprov för det kromstografiska testet skall användas ett på samma sätt berett utdrag av autentisk drog eller en lösning av en eller flera i drogen ingående substanser som antingen är karaktäristiska för drogen eller har betydelse för dess farmakologiska effekt.
- d) Resultat av **haltbestämningar** med angivande av lämpliga gränsvärden skall redovisas, där detta är möjligt. Haltbestämningen bör avse en eller flera komponenter som anses svara för drogens farmakologiska effekt. Om sådana ej är kända kan bestämning av en annan för materialet representativ förening godtas. En motivering med stöd i litteraturen skall finnas för valet av den förening som haltbestäms. Om drogen innehåller flyktig olja skall en kvantitativ bestämning av denna utföras. Gränsvärden för innehållet skall anges.
- e) Följande tester skall utföras:
 - Kontroll av mikrobiell kontamination enligt Europeiska farmakopén. Denna kontroll kan uteslutas om drogen endast skall användas till framställning av extrakt och om tillverkningsprocessen omfattar operationer som avdödar mikroorganismer.
 - Bestämning av aflatoxiner med angivande av tillåtna maximihalter.
 - Bestämning av pesticider med angivande av tillåtna maximihalter.
 - Bestämning av halt tungmetaller (Pb, Hg, Cd) med angivande av maximalt tillåten halt.
 - Bestämning av radioaktiv kontamination med angivande av tillåten maximihalt.

- Kontroll av frånvaro av rester från steriliseringsförfarande (t. ex. sterilisering med etylenoxid). Certifikat som visar att drogen ej utsatts för sådant förfarande kan godtas.
- Bestämning av torkningsförlust med angivande av maximigräns.
- Bestämning av halt av främmande material med angivande av maximigräns, t. ex. oönskade, främmande växtmaterial, insektsdelar, ekskrement från gnagare osv.
- Bestämning av askhalt och halt syraolöslig aska med angivande av tillåten maximalhalt.

I de fall där det kan visas att man har fullständig kontroll över alla stadier i produktionen av drogen så att man kan utesluta kontamination med tungmetaller, pesticider, aflatoxiner, radioaktivitet och rester efter steriliseringsförfaranden kan kontroll av dessa parametrar utgå.

1.2 Andra beståndsdelar (icke aktiva)

Tillämpade kvalitets-specifikationer för övriga ingredienser, inklusive smak- och färgämnen, måste presenteras antingen genom hänvisning till erkänd farmakopé eller genom en sammanställning av tillämpade kontrollmetoder och krav i form av en monografi på svenska eller engelska.

II D. Kontroll av intermediära produkter

Analysmetoder och specifikationer för mellanprodukter måste presenteras, speciellt i de fall då parametrar för kvaliteten inte kan mätas eller kontrolleras i slutprodukten eller då mellanstegsprodukter isoleras och lagerhålls.

- * Kontrollmetoder och krav med gränsvärden, när tillämpligt, för alla prov som genomförs under framställningen, t. ex. mätning av partikelstorlek, fuktighet, alkoholhalt, pH, tablettvikt, storlek etc.
- * Om beredningsformen är en vätska som framställts genom att blanda två eller flera extrakt eller tinkturer bestående av en eller flera komponenter är det viktigt att kontrollera identiteten och styrkan av dessa om de enskilda komponenterna inte kan identifieras eller haltbestämmas i slutprodukten.

II E. Kontroll av slutprodukten

Kontroll av slutprodukten skall så långt det är möjligt säkerställa rätt identitet, reproducerbar sammansättning och egenskaper i övrigt hos produkten. I specifikationen skall ett identitetstest ingå och även en kvantitativ bestämningsmetod, med gränsvärden, för representativa eller kända farmakologiskt aktiva ingående komponenter. Detta kan emellertid vara svårt när det gäller vissa drogblandningar. Om en bestämningsmetod saknas måste detta dock motiveras. Metoderna skall referera till erkänd farmakopé eller beskrivas på ett sådant sätt att de kan utföras av annat oberoende laboratorium.

En specifikation bör innehålla följande: (analyscertifikat bör bifogas)

- * För produkter som bara innehåller en aktiv beståndsdel (en växt drog eller beredning därav) fordras ett identitetstest och, när det är tillämpligt, en passande kvantitativ bestämningssmetod.
- * För produkter som innehåller mer än en aktiv beståndsdel (flera växt droger eller beredningar därav) fordras bevis för att beståndsdelarna verkligen finns i produkten genom t. ex. tunn skikt skromatografi, och, när det är möjligt, kvantitativa bestämningssmetoder.
- * Om en produkt innehåller betydande mängder av en flyktig olja måste en bestämningssmetod för oljeinnehållet ingå med angivande av lämpliga intervall.
- * För tabletter och kapslar fordras kontroll och krav på t. ex. viktsvariation och sönderfall. Se gällande LS och Ph Eur.
- * För flytande preparat och krämer som gynnar växt av mikroorganismer skall eventuell kontamination av mikroorganismer kontrolleras. Om ett konserveringsmedel har tillsatts måste det finnas en metod med gränsvärden för analys av detta.

II F. Stabilitet

Stabiliteten hos en produkt skall dokumenteras och bör bestämmas med kvalitetsindikerande tester. Även uppgifter som visar på produktens fysikaliska och mikrobiologiska stabilitet skall ingå. Stabiliteten skall i tillämpliga fall visas för den farmakologiskt aktiva beståndsdel eller för en för beståndsdel eller produkten representativ förening.

- * Den angivna hållbarhetstiden måste vara baserad på data som samlats vid lagring under definierade förhållanden i den förpackning som är avsedd för försäljning.
- * Information om produktens fysikaliska stabilitet skall ingå i rapporten (t. ex. utfällningar, färgförändringar, förändringar av lukt osv.). Om en analysmetod finns beskriven i specifikationen för den färdiga produkten kan den metoden tillämpas i stabilitetsundersökningarna.
- * Stabilitetsundersökningarna bör innehålla ett lämpligt prov, t. ex. tunn skikt skromatografi, för att upptäcka nedbrytning av ingående verksamma beståndsdelar.
- * För den slutliga produkten måste det visas att växt av mikroorganismer inte förekommer. Om ett konserveringsmedel används bör dess stabilitet visas.

II Q. Speciella upplysningar

III. Säkerhetsdokumentation

Allmänt om säkerhetsvärdering

Ett naturläkemedels säkerhet 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.

För naturläkemedel vilkas *beståndsdelar* normalt ingår i *livsmedel* och enligt vedertagen uppfattning inte medför några hälsorisker kan säkerhetsvärderingen baseras på den kunskap som finns angående beståndsdelarnas förekomst i livsmedel. Det åligger därvid sökanden att styrka att rekommenderad användning av de aktuella beståndsdelarna i naturläkemedlet inte avviker från normal konsumtion i form av livsmedel.

Även om erfarenheten av lång tids användning av ett naturläkemedel 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.

Dokumentation som stöd för en acceptabel säkerhetsnivå

Säkerhetsdokumentationen för ett naturläkemedel skall innehålla en *aktuell sammanfattning och värdering, s. k. expertrapport*, av all relevant publicerad information rörande naturläkemedlet och av resultat från eventuella kliniska prövningar och/eller farmakologiska och toxikologiska undersökningar av naturläkemedlet.

1. Den betryggande erfarenheten skall, så långt som möjligt, kunna styrkas med hänvisning till litteraturen då tidigare dokumenterad användning utgör grunden för att ett medel definitionsmässigt skall kunna betraktas som ett naturläkemedel. 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 naturläkemedlet använts
- i vilka länder naturläkemedlet 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. För naturläkemedel vilkas säkerhet inte är tillfredsställande dokumenterad genom betryggande erfarenhet av lång tids traditionell användning eller för vilka tvivel angående säkerheten föreligger skall säkerheten visas genom kliniska prövningar och/eller farmakologiska och toxikologiska undersökningar av naturläkemedlet. 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 naturläkemedlet. Dessa risker omfattar icke önskvärda farmakologiska effekter, allmäntoxikologiska, lokalirriterande, allergiframkallande, genotoxiska och cancerframkallande effekter samt effekter på fortplantningen. Om en risk identifierats skall marginalen mellan skadlig och rekommenderad dos av naturläkemedlet uppskattas och värderas.

Om egna kliniska prövningar och/eller farmakologiska eller toxikologiska undersökningar gjorts skall det anges 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).

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 och framställningsmetod) som uppgifter om eventuella biverkningar och interaktioner bör alltid diskuteras och värderas.*

Alla nya rön av betydelse för säkerhetsvärderingen av ett naturläkemedel som kommit till kännedom efter ansökan om godkännande skall utan dröjsmål meddelas Läkemedelsverket. Även dessa kompletterande uppgifter skall åtföljas av en sammanfattning och värdering enligt ovan.

IV. Effektdokumentation

Indikationer

Naturläkemedel har av tradition använts för självmedicinering inom folkmedicinen. De tidigare svenska riktlinjerna för marknadsföring av naturmedel var också baserade på denna princip. Godkända egenvårdsindikationer kan komma att förändras med tiden, t.ex. i samband med harmonisering med andra receptfria läkemedel (s. k. OTC-produkter).

Som viss vägledning för vilka egenvårdsindikationer som kan komma att accepteras under en övergångsperiod av Läkemedelsverket för en viss produkt, kan Konsumentverkets lista (KOVFS 1993: 4) användas. Ett stort antal av där upptagna indikationer har traditionell förankring i vårt land.

Dokumentation som stöd för effektpåståenden

Som grund för all värdering av naturläkemedel 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 (växtdroger eller motsvarande) medicinska bakgrund inklusive traditionell användning. Även beprövad erfarenhet skall alltså kunna styrkas med hänvisning till erkända handböcker. Som bilaga till A. skall kopior ur relevant litteratur bifogas (ett flertal referenser skall redovisas) samt de ytterligare referenser (översiktsartiklar osv.) som återopas.

B. En sammanfattning och värdering av *produktspecifik dokumentation*. 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 bilaga 5 och Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning (LVFS 1990: 25).

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

Effektbevisning för olika produkttyper

Följande normer för effektbevisning för naturläkemedel tar hänsyn både till svensk/europeisk folkmedicinsk tradition och den senare utvecklingen inom området.

1. För traditionellt använda naturläkemedel med endast en verksamma beståndsdel, vilkas användning/indikation och dosering finns dokumenterade i erkända handböcker, och vilka redovisats enligt punkten A. ovan, behöver ytterligare dokumentation om effekt ej inlämnas.

2. För naturläkemedel enligt 1 ovan, som därutöver endast innehåller *vitaminer och/eller mineraler* i halter motsvarande rekommenderat dagsbehov (se t. ex. Svenska Näringsrekommendationer), behöver ytterligare dokumentation om effekter ej redovisas. En förutsättning är dock att tillsatta vitaminer/mineraler endast marknadsförs som kosttillskott.

3. *Kombinationsprodukter innehållande aktiva beståndsdelar* skall motiveras och dokumenteras enligt A. med data för varje ingående komponent, *samt för blandningen som sådan*, om befintlig. OBS! Varje aktiv komponent måste bidra till avsedd effekt, vilket skall styrkas.

4. För naturläkemedel vars verksamma beståndsdelar är baserade på lång tids användning som *livsmedel* måste effekten redovisas antingen enligt alternativ A. eller B. ovan beroende på föreslagen indikation.

5. För naturläkemedel som utgör en *vidareutveckling* av produkter enligt punkt 1-4 måste sökanden redovisa ytterligare dokumentation enligt punkt B. ovan. Dessa medel avviker från den traditionella användningen på ett eller flera sätt: t. ex. ny dosering, nytt administrationssätt, ny beredningsform, nytt beredningssätt av den verksamma beståndsdel, ny indikation eller långtidsanvändning.

Produktspecifik dokumentation

Kraven på den bevisning som kan krävas för att styrka ett naturläkemedels 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 skall fördelas slumpvis mellan de båda grupperna. Undersökningen skall utföras dubbelblind, dvs. varken patient eller undersökare skall känna till vem som får vilket preparat. Ett tillräckligt stort antal patienter skall ingå i undersökningen för att tillåta statistisk bearbetning av resultaten. Det skall 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 skall i tillägg kompletta rapporter av studierna bifogas. Enbart opublicerade undersökningar kan godtas, om de är undertecknade och daterade och kommer från välrenommerade kliniker eller laboratorier.

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