

## UDKAST

# Vejledning om parallelimport af lægemidler til mennesker

### *Indholdsfortegnelse*

1. Indledning
  - 1.1. Kort om reglerne om parallelimport
  - 1.2. Supplerende information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
2. Vejledningens anvendelsesområde
3. Betingelser for parallelimport
  - 3.1. Tilladelser
    - 3.1.1. Virksomhedstilladelser
    - 3.1.2. Parallelimporttilladelse
      - 3.1.2.1. Særligt om parallelimport fra nye EU-lande (patentrettigheder/Specific Mechanism)
  - 3.2. Øvrige betingelser
    - 3.2.1. Mærkning og indlægssedler m.v.
      - 3.2.1.1. Ompakning eller ommærkning
      - 3.2.1.2. Praksis om mærkning
      - 3.2.1.3. Indlægssedler
      - 3.2.1.4. Angivelse af ompakker, batchfrigiver og originalfremstiller på mærkning og i indlægsseddel
      - 3.2.1.5. Andre krav til pakningen
    - 3.2.2. Lægemiddelnavn
    - 3.2.3. Underretninger om hensigt til parallelimport
    - 3.2.4. GMP og GDP for parallelimporterede lægemidler
      - 3.2.4.1. Generelt
      - 3.2.4.2. Kvalificering af leverandører
      - 3.2.4.3. Modtagekontrol

- 3.2.4.4. Ompakning
- 3.2.4.5. Retentionsprøver
- 3.2.4.6. Batchnummerering
- 3.2.4.7. Batchpooling
- 3.2.4.8. Inspektion
- 3.2.5. Lægemiddelovervågning
  - 3.2.5.1. Reklamationer
  - 3.2.5.2. Tilbagekaldelser
  - 3.2.5.3. Indberetning af bivirkninger
- 4. Ansøgning om parallelimporttilladelse
  - 4.1. Ansøgningsprocedure
    - 4.1.1. Krav til ansøgningsmateriale
      - 4.1.1.1. Valg af det direkte forhandlede lægemiddel
      - 4.1.1.2. Indlægssedler og mærkning
      - 4.1.1.3. Prøvepakning
      - 4.1.1.4. Ompakningsbeskrivelse og evt. transportbeskrivelse
    - 4.1.2. Særligt om biologiske lægemidler
      - 4.1.2.1. Særligt om blodprodukter
  - 4.2. Behandling af ansøgningen
- 5. Parallelimporttilladelsens område
  - 5.1. Gyldighedsperiode
  - 5.2. Opbevaringstid og opbevaringsbetingelser
  - 5.3. Produktresumé
- 6. Vedligeholdelse af markedsføringstilladelsen til parallelimport
  - 6.1. Ændringer
    - 6.1.1. Ændringer i det parallelimporterede lægemiddel i eksportlandet og ændringer i parallelimporttilladelsen
      - 6.1.1.1. Underretning af ændringer
      - 6.1.1.2. Variationer

6.2. Afregistrering af det direkte forhandlede lægemiddel

6.3. Uddannelsesmateriale

6.4. Tilbagekaldelse

6.4.1. Tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for det direkte forhandlede lægemiddel

7. Gebyrer

8. Forholdet til anden lovgivning

9. Ophævelse af tidligere vejledning

Bilag 1: Referencer

## 1. INDLEDNING

Ved parallelimport af lægemidler til mennesker (herefter kaldet "lægemidler") forstås, at et lægemiddel, som svarer til et lægemiddel, som allerede er godkendt ved en markedsføringstilladelse udstedt af Lægemiddelstyrelsen, importeres til Danmark fra et EU/EØS-land uden om de salgskanaler, som er aftalt med indehaveren af markedsføringstilladelsen til lægemidlet på det danske marked. Parallelimport kan omfatte både udenlandsk og dansk producerede lægemidler.

Parallelimport af et lægemiddel til det danske marked kræver en markedsføringstilladelse til parallelimport fra Lægemiddelstyrelsen (i det følgende benævnt "parallelimporttilladelse").

Vejledningen orienterer overordnet om reglerne for parallelimport af lægemidler og giver praktiske anvisninger for særlige situationer.

I forhold til parallelimport forstås ved eksportland det EU/EØS-land, som det parallelimporterede lægemiddel ønskes importeret fra, og hvor den gældende markedsføringstilladelse til det parallelimporterede lægemiddel er udstedt. Den importerede batch af lægemidlet behøver imidlertid ikke fysisk at have været i dette land, men skal dog under alle omstændigheder være frigivet i et EU/EØS-land. Ved det direkte forhandlede lægemiddel forstås det lægemiddel, som forhandles i Danmark gennem den salgskanal, der er aftalt med indehaveren af markedsføringstilladelsen til lægemidlet, og som parallelimporten finder sted i forhold til (i det følgende benævnt "det direkte forhandlede lægemiddel").

### 1.1. Kort om reglerne om parallelimport

Lægemiddelstyrelsen administrerer parallelimport af lægemidler efter reglerne i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m. og på baggrund af bestemmelserne i Traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde (TEUF) om varernes fri bevægelighed (artikel 34 og 36) og Kommissionens meddelelse af 30. december 2003 om parallelimport af medicinske specialiteter, for hvilke der allerede foreligger markedsføringstilladelse. Endvidere iagttages relevante EU-domme, herunder senest bl.a. EU-domstolens afgørelse af 3. juli 2019 i sagen C-387/18 (Delfarma-dommen) og afgørelse af 8. oktober 2020 i sagen C-602/19 fsva. betingelserne for parallelimport.

Der gælder med udgangspunkt i EU-domstolens praksis en forenklet godkendelsesprocedure for parallelimport af et godkendt lægemiddel, der lovligt er bragt på markedet i et EU/EØS-land og importeres til et andet EU/EØS-land, såfremt det importerede lægemiddel er identisk med eller tilstrækkelig ens i forhold til det direkte forhandlede lægemiddel.

Denne forenkledte godkendelsesprocedure skyldes, at lægemiddelmyndighederne i importlandet allerede er i besiddelse af den nødvendige dokumentation for lægemidlet via markedsføringstilladelsen for det direkte forhandlede lægemiddel og at EU/EØS-landene via indbyrdes samarbejde i øvrigt kan fremskaffe de fornødne oplysninger. Markedsføringstilladelsen for det direkte forhandlede lægemiddel udvides således til at omfatte det lægemiddel, der ønskes parallelimporteret.

Lægemiddelstyrelsens behandling af en ansøgning om tilladelse til parallelimport har som hovedformål at konstatere om der er den fornødne identitet mellem det direkte forhandlede lægemiddel og det ansøgte parallelimporterede lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen sikrer sig, at det ansøgte lægemiddel opfylder betingelserne for parallelimport (se afsnit 3.1), og lægger i øvrigt til grund, at det ansøgte lægemiddel, ligesom det direkte forhandlede lægemiddel, opfylder lægemiddelovens krav.

Desuden vurderer Lægemiddelstyrelsen parallelimportørens forslag til ompakning, navn, mærkning og indlægsseddel mv. for det parallelimporterede lægemiddel (se afsnit 3.2).

Hvis Lægemiddelstyrelsen ikke er i stand til at fremskaffe alle relevante oplysninger om et ansøgt parallelimporteret lægemiddel med henblik på at kunne vurdere ansøgningen, vil ansøgningen blive afslået på det foreliggende grundlag.

### **1.2. Supplerende information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside**

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes supplerende information om parallelimport. Informationen består af links til ansøgningsskema o.lign. og eventuelt af spørgsmål og svar vedrørende parallelimport. Informationen på hjemmesiden bliver løbende opdateret, og det anbefales at gøre sig bekendt med de relevante oplysninger.

## **2. VEJLEDNINGENS ANVENDELSESOMRÅDE**

Vejledningen omfatter parallelimport af lægemidler, der er godkendt efter den nationale procedure, den decentrale procedure (DCP) eller proceduren for gensidig anerkendelse (MRP).

Vejledningen omhandler ikke paralleldistribution af lægemidler godkendt ved en fællesskabsmarkedsføringstilladelse efter reglerne om den centrale procedure (CP) i forordning nr. 726/2004. Vejledning om paralleldistribution kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

## **3. BETINGELSER FOR PARALLELIMPORT**

### **3.1. Tilladelser**

For at foretage parallelimport af et lægemiddel skal virksomheden besidde følgende tilladelser:

- 1) Virksomhedstilladelser
- 2) Parallelimporttilladelse.

#### **3.1.1. Virksomhedstilladelser**

En parallelimportør skal have tilladelse til engrosforhandling for at kunne forhandle lægemidler, jf. § 39 i lægemiddeloven.

Parallelimportører, som skal foretage tillægsetikettering, ompakning og/eller batchfrigivelse skal desuden være i besiddelse af en fremstillertilladelse i henhold til lægemiddelovens § 39. Hvis tillægsetikettering, ompakning og/eller batchfrigivelse overlades til en kontrakttagere (udliciteres), skal kontrakttageren have en fremstillertilladelse. Der skal desuden foreligge en kontrakt mellem parallelimportøren og kontraktfremstilleren, som præciserer ansvarsfordelingen.

Hvis det parallelimporterede lægemiddel er omfattet af bekendtgørelse om euforiserende stoffer, skal der søges om særlig tilladelse til håndtering af disse.

Ansøgningsskemaer findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Gældende regler om god fremstillings- og distributionspraksis for lægemidler skal overholdes (se afsnit 3.2.4 om GMP og GDP).

### **3.1.2. Parallelimporttilladelse**

Parallelimporterede lægemidler må ikke sælges eller udleveres i Danmark, før der er udstedt en parallelimporttilladelse af Lægemiddelstyrelsen.

Parallelimport kan ikke betinges af, at parallelimportøren fremlægger fuld dokumentation, da der er tale om et lægemiddel, som i det væsentligste er identisk med et direkte forhandlet lægemiddel, og da Lægemiddelstyrelsen allerede er i besiddelse af den fornødne dokumentation vedrørende det direkte forhandlede lægemiddel.

EU-domstolen har i en række sager behandlet spørgsmålet om under hvilke omstændigheder et lægemiddel, der ønskes parallelimporteret, er identisk med eller tilstrækkelig ens i forhold til et direkte forhandlet lægemiddel, således at der kan gives parallelimporttilladelse efter den forenklede procedure for parallelimport, jf. senest EU-domstolens afgørelse i Delfarma-sagen (C-387/18) og sagen C-602/19.

Dette identitetskrav er ifølge Domstolens praksis opfyldt, hvis det efter en konkret vurdering kan bekræftes, at de to lægemidler, selvom de ikke på alle punkter er identiske, i det mindste er blevet fremstillet efter samme formel (fremstillingsforskrift) og besidder samme aktive stof, at de har samme terapeutiske virkninger, og at det importerede lægemiddel ikke udgør noget problem mht. sikkerhed, kvalitet og virkning.

Visse mindre afvigelser i det parallelimporterede lægemiddel kan på denne baggrund accepteres under forudsætning af, at der ikke er forskelle af terapeutisk betydning i forhold til det direkte forhandlede lægemiddel eller forskelle, der påvirker lægemidlets sikkerhed, kvalitet og virkning.

Bekendtgørelsen om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m. fastsætter en række betingelser for, at Lægemiddelstyrelsen kan udstede en parallelimporttilladelse.

Bekendtgørelsens § 35 bestemmer følgende:

»**§ 35.** Følgende betingelser skal være opfyldt for at Lægemiddelstyrelsen kan udstede markedsføringstilladelse til et parallelimporteret lægemiddel:

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

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

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

For at der kan gives tilladelse til parallelimport er det således en betingelse, at der på ansøgningstidspunktet eksisterer en markedsføringstilladelse til det direkte forhandlede lægemiddel. Det direkte forhandlede lægemiddel skal være godkendt i henhold til

lægemiddelovens § 8, stk. 1, og et parallelimporteret lægemiddel kan derfor ikke udpeges som direkte forhandlet lægemiddel.

Det er parallelimportøren, der på ansøgningstidspunktet skal udpege det direkte forhandlede lægemiddel, i forhold til hvilket parallelimport skal finde sted.

Ifølge bekendtgørelsens § 38 er et parallelimporteret lægemiddel til enhver tid underlagt de betingelser, der gælder for det direkte forhandlede lægemiddel. Det parallelimporterede lægemiddel betragtes således som dækket af markedsføringstilladelsen for det direkte forhandlede lægemiddel og skal derfor markedsføres under samme betingelser.

Lægemiddelstyrelsen vil med udgangspunkt i EU-domstolens kriterier for parallelimport og betingelserne i bekendtgørelsens § 35, stk. 1, i hvert enkelt tilfælde konkret vurdere om den nødvendige identitet mellem lægemidlerne foreligger for at kunne udvide markedsføringstilladelsen for det direkte forhandlede lægemiddel til at omfatte det lægemiddel, der ønskes parallelimporteret.

Lægemiddelstyrelsen vil således påse om de to lægemidler har samme aktive stof og samme lægemiddelform. Herudover vil Lægemiddelstyrelsen påse om lægemidlerne har samme komposition, herunder styrke. Små forskelle i kompositionen af hjælpestofferne kan accepteres, hvis de ikke påvirker lægemidlets sikkerhed, kvalitet og virkning. Der må således ikke være forskelle af terapeutisk betydning mellem de to lægemidler. Lægemiddelstyrelsen vil desuden påse om lægemidlerne har samme færdigvarefremstiller eller færdigvarefremstillere, der arbejder på licens efter samme fremstillingsforskrift.

Det er ikke en betingelse for parallelimport, at det parallelimporterede lægemiddel og det direkte forhandlede lægemiddel har samme oprindelse, jf. EU-domstolens dom i Kohlpharma-sagen (sag C-112/02). Hvis lægemidlerne er bragt på markedet af den samme virksomhed eller virksomheder inden for samme virksomhedsgruppe kan dette imidlertid være med til at belyse om der foreligger den fornødne identitet mellem de to lægemidler og kan således inddrages i vurderingen af identiteten.

Identiteten mellem de to produkter kan endvidere belyses ved at undersøge hvilke virksomheder, der står for fremstilling af det/de aktive stof(fer), pakning og frigivelse af lægemidlerne.

Hvis Lægemiddelstyrelsen efter en konkret vurdering i den enkelte sag skønner, at der ikke er den fornødne identitet mellem det parallelimporterede og det direkte forhandlede lægemiddel vil ansøgningen blive afslået.

Lægemiddelstyrelsen kontakter lægemiddelmyndigheden i eksportlandet inden for rammerne af samarbejdet mellem EU/EØS-landene med henblik på at indhente oplysninger om det lægemiddel, der ønskes parallelimporteret. Hvis Lægemiddelstyrelsen vurderer, at den ikke har de nødvendige og tilstrækkelige oplysninger til at vurdere ansøgningen om parallelimport anmoder Lægemiddelstyrelsen om disse oplysninger fra ansøgeren og evt. indehaverne af de berørte markedsføringstilladelser eller færdigvarefremstillerne for lægemidlerne for at få oplysningerne.

Hvis Lægemiddelstyrelsen efter flere henvendelser til myndighederne i eksportlandet eller relevante virksomheder imidlertid ikke får tilsendt den fornødne dokumentation, vil Lægemiddelstyrelsen være beføjet til at afslå udstedelse af parallelimporttilladelse.

For så vidt angår parallelimport af biologiske lægemidler se afsnit 4.1.2.

### *3.1.2.1. Særligt om parallelimport fra nye EU-lande (patentrettigheder/Specific Mechanism)*

I forbindelse med tiltrædelsestraktaterne mellem EU-landene og Tjekkiet, Estland, Letland, Litauen, Ungarn, Polen, Slovakiet og Slovenien i 2003, Bulgarien og Rumænien i 2005 og Kroatien i 2012, blev landene ved deres indtrædelse i EU omfattet af særlige overgangsbetingelser i relation til patentrettigheder, herunder også supplerende beskyttelsescertifikater (Specific Mechanism). For de nævnte lande blev der indført nationale regler om patentbeskyttelse for lægemidler på senere tidspunkter end EU-landene, og bestemmelserne om Specific Mechanism blev således indført med henblik på at sikre, at indehavere af patenter eller supplerende beskyttelsescertifikaters rettigheder ikke blev krænkede ved parallelimport af lægemidler fra de nævnte lande.

Ifølge betingelserne om Specific Mechanism har indehaveren af patentet eller beskyttelsescertifikatet eller den adkomstberettigede til en sådan beskyttelse for et lægemiddel, der er blevet indgivet i en af ovennævnte lande inden indtrædelsen i EU, mulighed for at påberåbe sig de rettigheder, der er tilkendt ved det pågældende patent eller supplerende beskyttelsescertifikat.

Dette betyder, at indehaveren af patentet eller beskyttelsescertifikatet eller den adkomstberettigede til en sådan beskyttelse skal have mulighed for at sikre, at dennes immaterielrettigheder ikke krænkede ved parallelimport.

Ved parallelimport af et lægemiddel, der importeres fra en af ovennævnte lande, hvor lægemidlet er dækket af betingelserne for Specific Mechanism, skal det i ansøgningen om parallelimport til Lægemiddelstyrelsen fremgå, at indehaveren af patentet eller beskyttelsescertifikatet eller den adkomstberettigede til en sådan beskyttelse, har fået meddelelse herom en måned forud.

Det påhviler derfor en parallelimportør at afkrydse i ansøgningsskemaet, hvorvidt sådan notifikation har fundet sted, ligesom parallelimportøren i forbindelse med ansøgningens fremsendelse skal vedlægge kopi af det brev, hvorved der er blevet notificeret.

Lægemiddelstyrelsen er ikke forpligtet til at forfølge en evt. udeladelse af en sådan notifikation, og det juridiske ansvar påhviler alene parallelimportøren. En udstedelse af en tilladelse til parallelimport fra Lægemiddelstyrelsen, udgør således ikke en bekræftelse af parallelimportørens eventuelle vurdering af, at orientering efter Specific Mechanism ikke finder anvendelse.

#### *Afklaring af om Specific Mechanism er gældende*

Det er ansøgerens ansvar at afgøre om Specific Mechanism er gældende ved parallelimport af et lægemiddel fra et af de ovennævnte lande. Lægemiddelstyrelsen er ikke ansvarlig for en sådan afklaring.

Anvendelse af Specific Mechanism afhænger af, hvornår der er indført patentbeskyttelse for lægemidler i landene. Den maksimale mulige beskyttelsestid for lægemidler er 25½ år, idet et patent løber 20 år, et supplerende beskyttelsescertifikat gælder efterfølgende i maksimum 5 år og derefter kan der søges 6 måneders pædiatrisk forlængelse. Det vil sige, at hvis der er indført patentbeskyttelse for lægemidler for mere end 25½ år siden i et af de nævnte lande, vil Specific Mechanism ikke længere finde anvendelse for det pågældende land.

Da patentbeskyttelse for lægemidler i de enkelte lande er reguleret via nationale regler, kan de danske myndigheder som udgangspunkt ikke vejlede om, hvornår der er indført patentbeskyttelse af lægemidler i landene.

Yderligere vejledning om varemærkeretlige og patentretlige aspekter kan søges hos Patent- og Varemærkestyrelsen.

### **3.2. Øvrige betingelser**

Udover de ovennævnte betingelser i afsnit 3.1 gælder der en række øvrige betingelser for at kunne foretage parallelimport af et lægemiddel.

#### ***3.2.1. Mærkning og indlægssedler m.v.***

Indehaveren af parallelimporttilladelsen skal til enhver tid sikre, at pakningsmateriale er i overensstemmelse med reglerne om mærkning og indlægssedler i bekendtgørelse om mærkning m.m. af lægemidler til mennesker (herefter benævnt mærkningsbekendtgørelsen) og bekendtgørelse om ilægning og indsendelse af indlægssedler for lægemidler til mennesker og dyr samt, at relevante danske "blå boks" krav til mærkning og indlægssedler medtages. Desuden henvises til vejledning om mærkning m.m. af lægemidler til mennesker og Quality Review of Documents-skabelonen (QRD-skabelonen), som også danner baggrund for dansk mærkning og indlægsseddel.

Indehaveren af parallelimporttilladelsen skal desuden sikre, at der kun er anført information, som er i overensstemmelse med gældende regler og retningslinjer samt parallelimporttilladelsen.

##### ***3.2.1.1 Ompakning eller ommærkning***

For at overholde kravene om mærkning og indlægssedler skal parallelimportøren tage stilling til om man vil ompakke den originale emballage til nye æsker eller ommærke de originale pakninger ved tillægsetikettering.

Valget mellem ompakning eller ommærkning er reguleret af de grundlæggende varemærkeretlige principper som fastslået i EU domstolens praksis på området, bl.a. i sagerne C-224/20 Merck Sharp & Dohme m.fl., C-204/20 Bayer Intellectual Property og C-147/20 Novatis Pharma. EU-Domstolen har i sagerne taget stilling til i hvilke tilfælde en indehaver af et varemærke iht. de varemærkeretlige regler kan modsætte sig markedsføring af et lægemiddel, som en parallelimportør har ompakket i en ny ydre pakning, hvorpå varemærket er genanbragt, set i forhold til reglerne om anbrudsanordninger i lægemiddellovgivningen.

Afklaring af varemærkeretlige principper henhører ikke under Lægemiddelstyrelsens ressort. Vejledning om varemærkeretlige aspekter kan søges hos Patent- og Varemærkestyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen kan kun give praktiske anvisninger og vejlede parallelimportørerne ift. parallelimportørernes overholdelse af reglerne om mærkning og indlægsseddel, administrative procedurer i Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med tilladelse til parallelimport, udskiftning af anbrudsanordning mv. Hvis en parallelimportør vælger at ommærke de importerede lægemiddelpakninger ved at tillægsetikettere med dansk mærkning og dermed åbne en lægemiddelpakning mhp. bl.a. at lægge en ny indlægsseddel i pakningen og herefter erstatte den oprindelige anbrudsanordning med en ny anbrudsanordning, skal udskiftningen af anbrudsanordningen opfylde kravene i artikel 47a, stk. 1, i lægemiddeldirektivet. Dette indebærer

bl.a., at udskiftningen af anbrudsanordningen udføres i overensstemmelse med GMP (Good Manufacturing Practice) for lægemidler, og at parallelimportøren, der lovligt åbner en lægemiddelpakning og påsætter en ny anbrudsanordning, forinden har verificeret ægtheden af den unikke identifikator og integriteten af anbrudsanordningen på den originale pakning (se afsnit 3.2.4). Der henvises til EU-Kommissionens spørgsmål og svar om sikkerhedselementer på lægemidlers emballage på EU-Kommissionens hjemmeside.

### *3.2.1.2 Praksis om mærkning*

Fra sin praksis kan Lægemiddelstyrelsen fremhæve følgende omkring mærkning ved parallelimport:

#### *Udenlandsk tekst mv.*

Hvis den udenlandske pakning genanvendes og tillægsmærkes med dansk etiket må der ikke være synlig udenlandsk tekst på den ydre og den indre emballage, der ikke er i overensstemmelse med de danske regler, herunder parallelimporttilladelsen (se også nedenfor om etiketter til den indre emballage). Evt. synlig udenlandsk tekst på pakningen skal herefter bl.a. overholde bestemmelserne i mærkningsbekendtgørelsen fx ved ikke at have reklamemæssig karakter, være vildledende eller kompromittere brugersikkerheden og læsbarheden. Informationerne skal i øvrigt være i overensstemmelse med produktresumet.

I tilfælde af ommærkning, hvor udenlandsk punktskrift skal dækkes, skal det sikres, at det alene er den danske punktskrift, der kan læses på pakningen.

#### *Etiketter til den indre emballage*

Af patientsikkerhedshensyn og af hensyn til identifikation og sporbarhed skal relevante oplysninger om lægemidlets navn, lægemidlets styrke, batchnummer, udløbsdato etc. til enhver tid kunne findes på den indre emballage, jf. §§ 17, 18 og 19 i mærkningsbekendtgørelsen.

I tilfælde, hvor parallelimportøren ikke kan tilgå lægemidlets indre emballage pga. at den er emballeret i en pose, et brev, en bakke eller anden emballage, som ikke må brydes, og hvor den eksisterende mærkning ikke overholder mærkningsbekendtgørelsen ift. sprog, lægemidlets danske navn m.m., bliver patienten efter anbrud af posen mv. nødt til selv at påklister en etiket med den relevante, korrekte information på den indre pakning.

Lægemiddelstyrelsen foretager ved ansøgningen om udstedelse af parallelimporttilladelse en konkret vurdering af mærkningen og pakningen for at afgøre om det er nødvendigt at stille krav om at etiketter, som patienten selv skal påklister den indre emballage, vedlægges i pakningen.

Undtaget fra kravet om etiketter er pakninger, som kun håndteres af sundhedspersonale, hvor Lægemiddelstyrelsen som udgangspunkt ikke finder det hensigtsmæssigt at der ilægges etiketter i pakningen. Ved sådanne sager vil Lægemiddelstyrelsen foretage en konkret vurdering af mærkningen på den indre emballage og vurdere om parallelimport under de konkrete mærkningsforhold kan tillades. Det kan eksempelvis nævnes, at pakninger, hvor informationen på den indre emballage alene vil fremgå med kyrilliske bogstaver, ikke accepteres.

Eksempel på tilfælde, hvor det ikke er acceptabelt, at parallelimportøren bryder poser mv., er hvis anbrud medfører nedsat opbevaringstid for det parallelimporterede produkt. Oplysninger om opbevaringstid- og betingelser kan findes i produktresumet for det enkelte lægemiddel, pkt. 6.3 og 6.4.

I tilfælde af, at der skal vedlægges etiketter i pakningen, skal etiketterne være læsbare og indeholde information i henhold til mærkningsbekendtgørelsen. Desuden skal tydelig instruks for påsætning af etiketten fremgå på den ydre emballage inkl. pose mv. På den ydre emballage bør instruksen fremgå på forsiden af pakningen. Ydermere skal indlægssedlen indeholde information og instruks om påsætning af etiketter.

Følgende standardsætning kan anvendes på emballagen:

- *[En] etiket[er] er vedlagt i æsken til påsætning på XXX, når [posen] åbnes.*

Hvis det er en inhalator med dosistæller bør det af teksten på den ydre emballage inkl. pose mv. fremgå, at dosistælleren skal holdes fri.

Hvis etiketter skal påsættes et blisterkort skal det sikres, at tabletter, kapsler m.m. kan trykkes ud af blisterkortet, hvorfor Lægemiddelstyrelsen er af den holdning, at etiketterne skal være permeable.

#### *Blisterkort med ugedagsmærkning*

Blisterkort med ugedagsmærkning accepteres selv om mærkningen ikke harmonerer med den godkendte dosering i Danmark, når såvel den ydre emballage som blisterkort mærkes med en tekst om, at lægens foreskrevne dosering skal følges, og at der i givet fald skal ses bort fra ugedagsmærkningen.

#### *Forskelle i udseende mellem det direkte forhandlede og det parallelimporterede lægemiddel*

Ved parallelimporterede lægemidler, der afviger i farve, udseende, smag, delekærv m.m. eller for injektionspræparaters vedkommende i indhold af konserveringsmiddel i forhold til det direkte forhandlede lægemiddel, henstiller Lægemiddelstyrelsen, at den ydre emballage påføres tekst, der gør opmærksom på afvigelsen. Dette gælder dog kun i de tilfælde, hvor det godkendte lægemiddelnavn til det parallelimporterede lægemiddel, er det samme som det direkte forhandlede lægemiddels navn.

#### *Lægemiddelnavn*

Hvis den indre emballage er mærket med et lægemiddelnavn, der afviger fra det godkendte lægemiddelnavn til det parallelimporterede lægemiddel, skal den ydre emballage påføres tekst, der gør opmærksom på den pågældende afvigelse. Det godkendte lægemiddelnavn skal endvidere også påføres den indre emballage og skal som hovedregel være mindst lige så fremtrædende som det fremmede lægemiddelnavn.

#### *Styrkeangivelse mv.*

Hvis den indre emballage er mærket med en styrkeangivelse, der afviger fra den godkendte styrkeangivelse i Danmark (eksempelvis mikrogram vs. mg), og det ikke er muligt for parallelimportøren at tildække eksportlandets styrkeangivelse, vil det kunne accepteres at eksportlandets styrkeangivelse fremgår på den indre emballage, såfremt den godkendte styrke er angivet på både den ydre og indre emballage og der på den ydre emballage bliver gjort opmærksom på den pågældende afvigelse.

Hvis det direkte forhandlede lægemiddel har styrken angivet i procent (%) vil Lægemiddelstyrelsen tilrette styrkeangivelsen for det parallelimporterede lægemiddel til fx mg/g eller mg/ml, i overensstemmelse med det direkte forhandlede produktresumé pkt. 2. Dette gælder som udgangspunkt kun for ansøgninger vedr. "land 1" (se afsnit 4.1). Det direkte

forhandlede produkts styrke skal fremgå i parentes på den ydre emballage efter den godkendte styrke for det parallelimporterede lægemiddel.

For alle lægemidler, hvor der findes flere forskellige styrker eller lægemiddelformer, kan pakningerne adskilles tydeligt fra hinanden ved hjælp af farvemarkering af eksempelvis styrken eller lægemiddelformen på pakningen eller anvendelse af forskellige pakningsdesign. Dette for at mindske forvekslingsrisikoen. For parallelimporterede lægemidler anbefales det at anvende samme farvemarkering som det direkte forhandlede lægemiddels farvemarkering for at øge genkendeligheden for patienten og dermed mindske risikoen for forveksling.

### *Injektionslægemidler*

Ved parallelimport af injektionslægemidler skal ommærkningen vurderes nøje. Ommærkning må ikke foretages på en måde, der forhindrer brugeren i at foretage en visuel inspektion af lægemidlet inden anvendelse. Etiketten med dansk mærkning til den indre emballage må således ikke sættes ud over den originale mærkning fra eksportlandet.

#### *3.2.1.3 Indlægssedler*

Parallelimporterede lægemidler skal være forsynet med dansksprogede indlægssedler udarbejdet i overensstemmelse med reglerne i mærkningsbekendtgørelsen. Der må i indlægssedlen kun anføres den/de lægemiddelformer og/eller styrker af lægemidlet, som parallelimportøren har parallelimporttilladelse til.

Indlægssedlen skal udarbejdes på baggrund af gældende produktresumé for det direkte forhandlede lægemiddel eller parallelimportørens eget produktresumé, når dette er udstedt.

#### *3.2.1.4. Angivelse af ompakker, batchfrigiver og originalfremstiller på mærkning og i indlægsseddel*

Ifølge mærkningsbekendtgørelsen skal indehaver af markedsføringstilladelsen angives på lægemidlets pakning og indlægsseddel og batchfrigiver skal angives i indlægssedlen.

Af hensyn til varemærkeretten (se beskrivelsen i afsnit 3.2.1.1) accepterer Lægemiddelstyrelsen, at ompakker, parallelimportør og originalfremstiller angives på mærkning og indlægsseddel.

Lægemiddelstyrelsen accepterer i den forbindelse, at parallelimportøren anvender følgende termer på emballagen af et parallelimporteret lægemiddel:

- "Indehaver af parallelimporttilladelsen", "Parallelimportør", "Parallelimporteret af" eller "Importør": (angiver hvem, der har tilladelsen til parallelimport).
- "Ompakker" eller "Ompakket af": (angiver hvem, der har ompakket den parallelimporterede lægemiddelpakning).
- "Fremstiller" eller "Producent": (angiver hvem den oprindelige batch frigiver/fremstiller af det importerede lægemiddel er. Såfremt termen "fremstiller" bruges på emballagen, bør samme term ikke anvendes i indlægssedlen til at beskrive hvem, der er ansvarlig for den endelige frigivelse af det parallelimporterede lægemiddel til det danske marked. I stedet kan ansvarlig for den endelige frigivelse i indlægssedlen angives som "Ompakket og frigivet af {navn, adresse}").
- "Original indehaver af markedsføringstilladelsen": (angiver hvem den oprindelige indehaver af markedsføringstilladelsen i Danmark eller eksportlandet for det importerede lægemiddel er. Kan angives som en koncern/gruppe eller den specifikke virksomhed).

Mærkningsbekendtgørelsen kræver ikke, at varemærkeindehaver angives på mærkningen af det parallelimporterede lægemiddel. Såfremt varemærkeindehaver af hensyn til varemærkeretten skal angives på pakningen, kan følgende tekst anføres forrest eller bagerst i indlægssedlen: "[Navn] er et registreret varemærke, der tilhører [Firma]".

#### *3.2.1.5. Andre krav til pakningen*

##### *Medicinmål og lignende*

Lægemidler til oral anvendelse, som doseres dråbevis eller ved hjælp af medicinmål, skal som en del af pakningen eller emballagen være forsynet med passende afdrypningsanordning/dråbestav, medicinmål eller lignende, jf. § 15 i mærkningsbekendtgørelsen.

Hvis der med pakningen eller emballagen fra eksportlandet ikke er vedlagt passende medicinmål eller lignende, er det parallelimportørens ansvar at leve op til kravet i mærkningsbekendtgørelsens § 15.

#### **3.2.2. Lægemiddelnavn**

Under forbehold af gældende varemærkeret kan en virksomhed, der agter at foretage parallelimport af et lægemiddel, vælge at markedsføre lægemidlet under samme navn som det, der anvendes for det direkte forhandlede lægemiddel, eller under et navn, som vælges af virksomheden. Forslag til navn skal ske i forbindelse med ansøgningen om parallelimporttilladelse (se afsnit 4).

Det ansøgte navn skal godkendes af Lægemiddelstyrelsen, jf. lægemiddelovens § 58. Der henvises til den beskrivelse af Lægemiddelstyrelsens navnepraksis, der findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Hvis parallelimportøren vælger at markedsføre det parallelimporterede lægemiddel under fællesnavn, kan fællesnavnet, hvis varemærkeretlige hensyn tillader det, efterfølges af firmanavn eller -mærke på indehaveren af markedsføringstilladelsen til det direkte forhandlede lægemiddel. Fællesnavnet kan også efterfølges af parallelimportørens firmanavn.

Da der er sikkerhedsmæssige fordele forbundet med at markedsføre parallelimporterede lægemidler under samme navn som det direkte forhandlede lægemiddel, anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at dette navn vælges, såfremt varemærkeretten ikke hindrer dette (se nedenfor).

Ønsket om, at parallelimporterede lægemidler markedsføres under samme navn som det direkte forhandlede lægemiddel, er således begrundet i hensynet til – gennem større entydighed i navngivningen af lægemidler – at sikre et højt niveau af beskyttelse for patienterne.

For så vidt angår det varemærkeretlige aspekt kan indehaveren af en varemærkeret som udgangspunkt forbyde andre, der ikke har varemærkeindehaverens samtykke, at gøre erhvervsmæssig brug af varemærket. Indehaveren af en varemærkeret kan imidlertid ikke forhindre ompakning, såfremt ompakning er objektivt nødvendigt. For mere information om hvilke betingelser, der efter EU-domstolens praksis i den henseende skal være opfyldt, henvises til Kommissionens meddelelse om parallelimport af lægemidler og efterfølgende domstolspraksis fra EU-domstolen. Se også afsnit 3.2.1.1. med omtale af domstolspraksis, hvor EU-Domstolen har taget stilling til i hvilke tilfælde en indehaver af et varemærke iht. de varemærkeretlige regler kan modsætte sig markedsføring af et lægemiddel, som en parallelimportør har ompakket i en ny ydre

pakning, hvorpå varemærket er genanbragt, set i forhold til reglerne om anbrudsanordninger i lægemiddellovgivningen.

Lægemiddelstyrelsen påser ikke overholdelsen af varemærkeretten (se afsnit 3.2.1.1). En godkendelse af ansøgning om tilladelse til parallelimport har således ikke varemærkeretlige virkninger. Yderligere vejledning om varemærkeretlige aspekter kan søges hos Patent- og Varemærkestyrelsen.

Hvis parallelimportøren ønsker at ændre det parallelimporterede lægemiddels navn efter tilladelse til parallelimport er udstedt, kan der ansøges herom ved indsendelse af en variation (se afsnit 6.1.1.2).

### ***3.2.3. Underretninger om hensigt til parallelimport***

Det påhviler parallelimportøren at underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen af det direkte forhandlede lægemiddel om sin hensigt om at parallelimportere det pågældende lægemiddel, jf. § 40 i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m. Herudover skal en parallelimportør, der ompakker et lægemiddel forsynet med et varemærke, i henhold til de varemærkeretlige regler på forhånd underrette varemærkeindehaveren om, at det ompakkede produkt vil blive udbudt til salg og på anmodning levere en prøvepakning. Vejledning om varemærkeretlige aspekter kan søges hos Patent- og Varemærkestyrelsen.

### ***3.2.4. GMP og GDP for parallelimporterede lægemidler***

#### ***3.2.4.1. Generelt***

Parallelimportører skal efterleve principperne for god distributionspraksis, som er beskrevet i bekendtgørelse om distribution af lægemidler og EU GDP-vejledningen. Parallelimportører, der ompakker og/eller frigiver de parallelimporterede lægemidler skal desuden efterleve principperne for god fremstillingspraksis, som er beskrevet i bekendtgørelse om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter, samt EU GMP. Se også afsnit 3.2.1.1.

Parallelimportører skal etablere, dokumentere og løbende vedligeholde et kvalitetsstyringssystem, som omfatter procedurer for de aktiviteter, der udføres hos parallelimportøren.

#### ***3.2.4.2. Kvalificering af leverandører***

Parallelimportører skal have et system til vurdering og kvalificering af leverandører af lægemidler. Parallelimportøren skal sikre, at der udelukkende modtages lægemidler fra leverandører, som har en gyldig engrosforhandlertilladelse eller en fremstillertilladelse, der dækker det parallelimporterede lægemiddel. Ægtheden af leverandørens tilladelse skal verificeres, fx ved opslag i EudraGMDP databasen. Ligeledes skal leverandørens efterlevelse af god distributionspraksis (GDP-certifikat) verificeres. Parallelimportører bør desuden for hver leverandør lave en risikovurdering, som inddrager parametre som pålidelighed, omdømme, risiko for forfalskede lægemidler og prisniveau. Det forventes, at parallelimportørerne foretager en periodisk re-kvalificering af leverandørerne. Kvalificerings- og re-kvalificeringsaktiviteter skal dokumenteres.

#### ***3.2.4.3. Modtagekontrol***

Parallelimportører skal for hver leverance af lægemidler foretage modtagekontrol i overensstemmelse med principperne for god distributionspraksis. Modtagekontrollen skal foretages op imod en sammenligningsreferenceprøve for at sikre imod forfalskninger og for at identificere

ændringer i lægemidlet, pakningen og/eller mærkningen. Enhver ændring i forhold til sammenligningsreferenceprøven skal undersøges og vurderes, og Lægemiddelstyrelsen skal underrettes om nødvendigt. For lægemidler, som er omfattet af bestemmelserne om sikkerhedselementer, skal ægtheden af den entydige identifikator samt integriteten af anbrudsanordningen verificeres for alle modtagne pakninger. Modtagekontrollen skal desuden omfatte dokumenteret kontrol af, at lægemidlet er transporteret i overensstemmelse med de godkendte opbevaringsbetingelser.

#### *3.2.4.4. Ompakning*

Ompakning af parallelimporterede lægemidler skal foretages efter en ompakningsforskrift, som er udarbejdet og autoriseret specifikt til det pågældende lægemiddel i henhold til virksomhedens kvalitetssystem. Ompakningen skal dokumenteres i en ompaknings- eller batchjournal og skal være tilstrækkelig detaljeret til, at de enkelte trin i fremstillingsprocessen kan følges.

Ompakningsjournalen skal indeholde dokumentation for deaktivering af den entydige identifikator på originalpakningerne og dokumentation for generering og upload af nye entydige identifikatorer på de ompakkede pakninger. Desuden skal journalen dokumentere regnskabet for indgåede, anvendte og overskydende pakkematerialer.

Der skal foretages kvalitetskontrol af ompakningsjournal efter endt ompakning og batchen skal frigives af en sagkyndig person inden den kan distribueres. Den sagkyndige person skal attestere frigivelsen i et frigivelsesregister. Dokumentation for ompakning skal gemmes i mindst 5 år efter frigivelse.

#### *3.2.4.5. Retentionsprøver*

For hver "ompakkebatch" (dvs. ompakket batch)) skal der udtages en retentionsprøve (gemmeprøve). Retentionsprøven skal fremtræde som det lægemiddel, der frigives til salg efter ompakning er foretaget. Retentionsprøven kan udtages som en fysisk pakning, der indeholder mindst én enhed af det primært pakkede lægemiddel (fx blisterkort). Retentionsprøven kan ligeledes udgøres af en digital prøve i form af højkvalitets fotos eller 3D optagelser. Hvis der udtages digital retentionsprøve skal det sikres, at prøven omfatter alle sider af både indre og ydre emballage, og således at batchnummer og udløbsdato fremstår tydeligt. Den digitale prøve skal desuden vise, at de krævede sikkerhedselementer og punktskrift er påført pakningen. Såvel fysiske som digitale retentionsprøver skal opbevares i mindst et år efter batchens udløbsdato. Digitale retentionsprøver skal opbevares i et valideret system, der sikrer dataintegriteten i hele opbevaringsperioden. Der henvises desuden til de retningslinjer, der er angivet i anneks 19 i EU GMP.

#### *3.2.4.6. Batchnummerering*

Hver ompakkebatch skal tildeles et distinkt batchnummer. Batchnummeret kan være parallelimportørens eget batchnummer eller originalbatchnummeret med tilføjelse af prefix eller suffix (fx 12345-A, 12345-B osv.). Parallelimportørens batchnummer skal anføres på både ydre og indre emballage. Det accepteres, at både originalbatchnummer og parallelimportørens batchnummer er anført på den indre emballage. Ved batchpooling (se afsnit 3.2.4.7) skal begge batchnumre være synlige på den indre emballage. Det er udelukkende parallelimportørens batchnummer, der skal anføres på den ydre emballage.

#### *3.2.4.7. Batchpooling*

Lægemiddelstyrelsen accepterer, at parallelimportører foretager såkaldt 'batchpooling' i forbindelse med ompakning. Ved batchpooling forstås, at forskellige 'råvarebatcher' (originalbatcher) af samme lægemiddel samles og ompakkes til én ompakkebatch. Den ompakkede batch skal tildeles det korteste udløb af de indgående batcher og kun denne udløbsdato må være synlig på såvel den indre som den ydre emballage. Batchnummer anføres som beskrevet i punkt 3.2.4.6.

Den ompakkede batch skal fremstå som en homogen batch. Det betyder, at de indgående råvarebatcher i den poolede batch skal være af samme variant, dvs. batcher frigivet til samme marked/land og som kun adskiller sig fra hinanden med batchnummer og udløbsdato. Det er desuden et krav, at der i den enkelte færdigvarepakning kun indgår primærpakninger (indre pakning) med samme råvare batchnummer og udløbsdato.

#### *3.2.4.8. Inspektion*

Parallelimportører er underlagt tilsyn fra Lægemiddelstyrelsen i henhold til lægemiddelovens § 44. Lægemiddelstyrelsen vil derfor med passende mellemrum foretage inspektionsbesøg hos parallelimportører for at kontrollere om parallelimportøren overholder principperne for GMP og GDP. Endvidere kontrolleres de vilkår, der er fastsat i de udstedte tilladelser, samt retningslinjerne i denne vejledning.

### **3.2.5. Lægemiddelovervågning**

#### *3.2.5.1 Reklamationer*

Parallelimportører skal have et system til modtagelse, registrering og behandling af reklamationer. Der skal føres journal over modtagne reklamationer og reklamationsbehandling skal dokumenteres.

Reklamationer, der potentielt skyldes produktfejl eller kvalitetsdefekt forårsaget af originalfremstilleren, skal videresendes til orientering eller nærmere undersøgelser hos indehaveren af markedsføringstilladelsen til det direkte forhandlede lægemiddel eller hos indehaveren af markedsføringstilladelsen for lægemidlet i eksportlandet. Reklamationer, der kan tilskrives parallelimportørens håndtering af lægemidlet, skal undersøges og kerneårsagen identificeres med henblik på iværksættelse af korrigerende og forebyggende tiltag. Ved afslutning af en reklamation, bør reklamanten informeres om konklusionen.

Det forventes, at parallelimportøren foretager en periodisk trending på reklamationer, fx i forbindelse med gennemgang af kvalitetssystemet.

#### *3.2.5.2 Tilbagekaldelser*

Parallelimportøren skal vurdere om en produktfejl eller kvalitetsdefekt potentielt kan give anledning til tilbagekaldelse af lægemidlet, og i sådanne tilfælde skal Lægemiddelstyrelsen kontaktes. Parallelimportører skal have et system til håndtering af tilbagekaldelse af lægemidler fra markedet. Systemet skal være beskrevet i en skriftlig procedure og sikre, at defekte lægemidler hurtigt og effektivt kan tilbagekaldes. Har der inden for et år ikke været foretaget tilbagekaldelser forventes det, at parallelimportøren gennemfører en simuleret tilbagekaldelse (mock recall) for at sikre at proceduren er effektiv. En simuleret tilbagekaldelse skal dokumenteres.

#### *3.2.5.3 Indberetning af bivirkninger*

Indehavere af en tilladelse til parallelimport af et lægemiddel er ikke omfattet af reglerne i bivirkningsovervågningsbekendtgørelsens § 4, stk. 1-4 om at have en person, der er sagkyndig

inden for lægemiddelovervågning, og krav om oprettelse og drift af et lægemiddelovervågningssystem m.m. Indehavere af en tilladelse til parallelimport skal imidlertid kunne modtage henvendelser vedrørende formodede bivirkninger, der er opstået i forbindelse med brug af det parallelimporterede lægemiddel, jf. bekendtgørelsens § 4, stk. 5.

Reglerne i bivirkningsovervågningsbekendtgørelsen om indberetning af formodede bivirkninger gælder derimod også for indehavere af en tilladelse til parallelimport, når de bliver bekendt med formodede bivirkninger via meddelelser fra sundhedspersoner, patienter eller pårørende. Indehavere af en parallelimporttilladelse skal elektronisk indberette alle formodede bivirkninger set i Danmark og formodede alvorlige bivirkninger set i et land uden for EU/EØS (tredjeland) til bivirkningsdatabasen oprettet af Det Europæiske Lægemiddelagentur (Eudravigilance-databasen), jf. § 6, stk. 1 og 2 og § 7 i bivirkningsovervågningsbekendtgørelsen. Her er parallelimportørerne underlagt de samme betingelser (herunder fristerne for indberetning på hhv. 15 dage for formodede alvorlige bivirkninger og 90 dage for formodede ikke-alvorlige bivirkninger) som indehavere af markedsføringstilladelse for et direkte forhandlet lægemiddel.

De henvendelser om bivirkninger, som indehaveren af en tilladelse til parallelimport af et lægemiddel har modtaget, jf. bekendtgørelsens § 4, stk. 5, og som ikke indberettes i medfør af §§ 6 og 7, skal videresendes til Lægemiddelstyrelsen, så snart Lægemiddelstyrelsen anmoder herom, dog mindst hver sjette måned i de 2 første år fra faktisk markedsføring af lægemidlet er påbegyndt, derefter én gang om året i de følgende to år samt hvert tredje år herefter, jf. bekendtgørelsens § 10. Det fremgår af samme bestemmelse, at indehaveren af en tilladelse til parallelimport af et lægemiddel er undtaget fra bekendtgørelsens regler om indsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR).

## **4. ANSØGNING OM PARALLELIMPORTTILLADELSE**

### **4.1. Ansøgningsprocedure**

En ansøgning om tilladelse til parallelimport af et lægemiddel skal indgives til Lægemiddelstyrelsen.

Der skal ansøges om parallelimporttilladelse fra hvert enkelt eksportland.

Den første ansøgning om parallelimport overfor et givent direkte forhandlet lægemiddel og under et valgt lægemiddelnavn (se afsnit 3.2.2) benævnes "land 1". Efterfølgende ansøgninger om parallelimport fra samme parallelimportør overfor samme direkte handlede lægemiddel og under samme lægemiddelnavn benævnes "land 2", "land 3" osv.

Lægemiddelstyrelsen kan i særlige tilfælde beslutte, at hver enkelt pakningsstørrelse af et lægemiddel i eksportlandet skal søges som en ny ansøgning om parallelimport. Ansøgninger vedr. parallelimport skal indsendes digitalt. Yderligere oplysninger om indsendelsesmuligheder kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

#### ***4.1.1. Krav til ansøgningsmateriale***

Ansøgningen om parallelimporttilladelse skal indeholde følgende:

- Et følgebrev
- Udfyldt ansøgningsskema

- Udkast til ydre og indre mærkning samt eventuelle meddelelser, som ønskes vedlagt pakningen (word-format)
- Udkast til indlægsseddel (word-format)
- Original prøvepakning fra det ansøgte eksportland påført oplysninger om det eksportland pakningen stammer fra, dato for indsendelse af ansøgningen samt ansøgers navn og Lægemiddelstyrelsens sagsnummer. Prøvepakningen vil ikke blive returneret. For visse lægemidler kan indsendelse af prøvepakning erstattes af højkvalitetsbilleder af pakningen, se nærmere herom i afsnit 4.1.1.3.
- Ompakningsbeskrivelse inkl. transportbeskrivelse i de tilfælde, hvor det parallelimporterede lægemiddel kræver særlige opbevaringsbetingelser, fx opbevares på køl, lysfølsomme lægemidler mv, se afsnit 4.1.1.4.

Det er i ansøgningsskemaet fastsat, hvilke oplysninger og dokumenter mv., der skal ledsage ansøgningen, herunder virksomhedstilladelser mv.

Alle ompakkere, der foretager den fysiske ompakning af det parallelimporterede produkt, inkl. adresse, skal angives.

Hvis parallelimportøren allerede er i besiddelse af en virksomhedstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, som dækker det ansøgte, er det tilstrækkeligt at henvise til denne. Der kan også henvises til EudraGMDP.

For nye parallelimportører på det danske marked skal der desuden vedlægges eller henvises til, som relevant, en gyldig engrosforhandlertilladelse.

Hvis de nødvendige tilladelser ikke foreligger skal der ansøges herom, og sagsbehandling om parallelimport påbegyndes ikke før tilladelse foreligger (se afsnit 3.1.1).

Ansøgningen skal foreligge på dansk eller engelsk. Produktinformationen skal indsendes på dansk. På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside kan tilgås oplysninger om situationer, hvor der er mulighed for at ansøge om parallelimport uden dansk produktinformation.

#### *4.1.1.1. Valg af det direkte forhandlede lægemiddel*

Det er væsentligt, at det korrekte direkte forhandlede lægemiddel anføres i ansøgningen.

Da mange produkter er godkendt via en EU-procedure henstilles til, at ansøger orienterer sig i "MRI Product Index" før indsendelse af ansøgningen. I MRI Product Index fremgår hvilke lande, der er med i den konkrete procedure.

Derudover opfordres ansøgere til at orientere sig i eksportlandets produktresumé(er), der som oftest er tilgængelige på myndighedernes hjemmesider. I produktresumeeet kan fx. hjælpestoffer, indehaver af markedsføringstilladelsen og markedsføringstilladelsesnumre findes.

#### *4.1.1.2. Indlægssedler og mærkning*

Der henstilles til, at parallelimportøren i ansøgningsskemaet angiver hvilket produktresumé indlægssedlen er udarbejdet på baggrund af inkl. dato for dette.

Desuden henstilles til, at ansøger opdaterer indlægsseddel og mærkning i henhold til kommentarer modtaget i en evt. tidligere lignende parallelimporttilladelse.

I de tilfælde, hvor parallelimportøren under udarbejdelse af indlægssedlen tager udgangspunkt i det direkte forhandlede lægemiddels indlægsseddel, skal parallelimportøren sikre sig, at denne er opdateret i henhold til senest godkendte produktresumé, samt at den nyeste QRD-skabelon

anvendes. Hvis parallelimportørens udkast til indlægsseddel på væsentlige punkter afviger fra indlægssedlen for det direkte forhandlede lægemiddel, bør parallelimportøren ved indsendelsen redegøre for baggrunden for de pågældende afvigelser.

Hvis der for det pågældende aktive stof er fastsatte ordlyde til indlægssedler, mærkning eller patientkort skal disse ordlyde anvendes af parallelimportøren. Det kan fx være ordlyde fastsat i forbindelse med sikkerhedsundersøgelser (referral-procedurer) om vurdering af sikkerheden ved lægemidlet, periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUSA-procedurer) eller anbefalinger fra den europæiske bivirkningskomité PRAC om sikkerhedssignaler.

I forslag til mærkning kan oplysninger gældende specielt for parallelimport indsættes under punkt 1 i QRD-skabelonen.

Parallelimportørens interne arbejdsbeskrivelser skal ikke fremgå af forslag til mærkning og indlægsseddel.

#### *4.1.1.3. Prøvepakning*

Prøvepakning fra eksportlandet skal indsendes for alle ansøgninger om parallelimporttilladelse.

Ved indsendelse af original prøvepakning bør prøvepakningen indsendes hurtigst muligt efter ansøgning om tilladelse til parallelimport, dog skal prøvepakningen være modtaget hos Lægemiddelstyrelsen senest 14 dage efter indsendelse af ansøgningen.

Indsendelse af original prøvepakning kan under nedenstående nærmere angivne betingelser erstattes af indsendelse af højkvalitetsbilleder af den originale prøvepakning. Det gælder for lægemidler omfattet af bekendtgørelse om euforiserende stoffer og alle lægemidler, hvor der ikke medfølger udstyr. Det gælder fx for tabletter, kapsler, cremer, orale opløsninger, salver, suppositorier, vagitorier samt lægemidler i hætteglas og ampuller.

Indsendelse af højkvalitetsbilleder kan kun tillades ved overholdelse af følgende betingelser:

- 1) Der skal i følgebrevet oplyses om, at parallelimportøren indsender billeder af den originale prøvepakning i stedet for fysisk original pakning.
- 2) Alle billeder skal være af god kvalitet og i farver:
  - a. Al tekst og symboler skal kunne læses.
  - b. Alle dele af den ydre emballage skal kunne ses.
  - c. Alle dele af den indre emballage skal kunne ses. For blisterkort skal begge sider af kortet kunne ses.
  - d. Alle sider af lægemidlet fx tabletten skal kunne ses. Størrelse, prægning, delekærv mv skal fremgå tydeligt af billederne, fx ved hjælp af lineal og forstørrelse.
  - e. Hele indlægssedlen fra eksportlandet skal kunne læses.
- 3) Lægemiddelstyrelsen forbeholder sig ret til under sagsbehandlingen at bede ansøger om at fremskaffe en fysisk prøvepakning, der kan blive vurderet. Dette kan medføre, at sagsbehandlingen vil blive forlænget.

#### *4.1.1.4. Ompakningsbeskrivelse og evt. transportbeskrivelse*

Ompakningsproceduren skal beskrives og svare til det ansøgte lægemiddel og pakningsmateriale.

Ompakningsbeskrivelsen for parallelimporterede lægemidler, der kræver særlige opbevaringsbetingelser, skal redegøre for, hvordan parallelimportøren tager højde for de særlige

opbevaringsbetingelser under både transport og ompakning, således at lægemidlets kvalitet ikke bliver kompromitteret. Særlige opbevaringsbetingelser er fx betingelser om opbevaring under 25 °C, opbevaring beskyttet mod lys eller opretstående opbevaring.

For lægemidler, der skal opbevares på køl, skal der fx redegøres for, at lægemidlets temperatur overholder angivelserne i opbevaringsbetingelserne under transport og opbevaring. Et eksempel på en transport- og ompakningsbeskrivelse for et lægemiddel, der skal opbevares ved 2 °C til 8 °C, kunne fx være:

*”Vi vil sikre, at produktets temperatur holdes inden for de ansøgte angivelser i opbevaringsbetingelser under transport og ompakning. For dette produkt, der skal opbevares ved 2 °C til 8 °C, kommer produktets temperatur derved aldrig uden for intervallet 2 °C til 8 °C. På denne måde vil vi sikre, at vi gennemfører en transport og ompakning, som ikke kompromitterer lægemidlets kvalitet. Såfremt opbevaringsbetingelserne bliver ændret ved udstedelse af parallelimporttilladelsen vil disse blive fulgt under transport og ompakning.”*

For produkter, der skal beskyttes mod lys, vil Lægemiddelstyrelsen som udgangspunkt kunne acceptere, at ompakning finder sted i lys (ikke i direkte sollys) i højst 30 minutter. Ønsker en parallelimportør i stedet at anvende andre forholdsregler for at beskytte produktet mod lys under ompakning kan det angives i ompakningsbeskrivelsen og vil blive vurderet af Lægemiddelstyrelsen.

#### **4.1.2. Særligt om biologiske lægemidler**

På grund af biologiske lægemidlers særlige natur vil Lægemiddelstyrelsen foretage en konkret vurdering i den enkelte sag af hensyn til patientsikkerheden. Lægemiddelstyrelsen vil evt. forlange særlig dokumentation (f.eks. vedrørende HIV og Hepatitis C), jf. § 36 i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse m.m., som fastsætter, at Lægemiddelstyrelsen af hensyn til patientsikkerheden kan forlange særlig dokumentation for biologiske lægemidler, som ønskes parallelimporteret.

##### **4.1.2.1 Særligt om blodprodukter**

Blodprodukter er defineret som lægemidler, der er fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Blodprodukter adskiller sig fra andre biologiske lægemidler og lægemidler i øvrigt, på grund af de særlige risici, der er forbundet med lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma.

I forhold til andre biologiske lægemidler, og lægemidler i øvrigt, har lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma særlige egenskaber på grund af råvarens biologiske karakter. Eksempelvis kan sygdomsoverførende agenser, navnlig virus, kontaminere råvaren (blod/plasma). Sikkerheden ved disse produkter beror derfor både på kontrol med råvarerne og deres oprindelse og på den efterfølgende fremstillingsproces, der også omfatter fjernelse og inaktivering af virus.

Efter at en donor har doneret en eller flere donationer af blod/plasma kan der være en risiko for at det opdages, at donoren er smittet med HIV, hepatitis A, B og C, og vCJD (serokonvertering, dvs. udvikling af antistoffer mod virus). Derfor er sporbarheden fra donor til det færdige blodprodukt og vice versa meget vigtig for sikkerheden ved blodprodukter.

Ud over de sædvanlige betingelser, der er opstillet for parallelimport, skal følgende yderligere betingelser derfor være opfyldt før der kan gives tilladelse til parallelimport af et blodprodukt:

- Ansøgningen skal indeholde oplysninger, der godtgør, at ansøgeren råder over et system, der sikrer fuld sporbarhed af hver enkel portion blod/plasma eller blodkomponent heraf, fra donor til det færdige produkt og vice versa

- Ansøgningen skal indeholde oplysninger, der godtgør, at ansøgeren kan sikre sporbarheden mellem eksportlandet og den enkelte batch af det parallelimporterede blodprodukt
- Ansøgningen skal indeholde oplysninger, der godtgør, at såvel ansøgeren som Lægemiddelstyrelsen underrettes om enhver potentiel risiko for serokonvertering vedrørende HIV, hepatitis A, B og C, og vCJD i den enkelte batch
- Ansøgeren skal erklære, at data, der er nødvendige for at sikre fuld sporbarhed, opbevares i mindst 30 år.

I forbindelse med Lægemiddelstyrelsen behandling af en ansøgning om tilladelse til parallelimport af et blodprodukt, vil Lægemiddelstyrelsen rette henvendelse til lægemiddelmyndighederne i eksportlandet og bede om yderligere oplysninger om produktet. Lægemiddelstyrelsen vil bl.a. bede om oplysninger vedrørende den eller de Plasma Master Files, der dækker produktet. Det sker for at sikre, at produktet fra eksportlandet og det direkte forhandlede produkt er dækket af den eller de samme Plasma Master Files, og at disse er centralt godkendt eller godkendt i samme decentrale procedure. Plasma Master File systemet er med til at understøtte sikkerheden for blodprodukter og sikre at blod og plasma har den rette kvalitet som råvarer til blodprodukter.

Lægemiddelstyrelsen vil endvidere bede lægemiddelmyndigheden om at bekræfte, at myndigheden fast følger en procedure, der sikrer, at en rapid alert-underretning er sendt til alle på underretningslisten i enhver situation, hvor en kvalitetsdefekt klassificeres som Klasse I eller Klasse II i henhold til Det Europæiske Lægemiddelagenturs procedure for håndtering af Rapid Alerts som følge af kvalitetsdefekter.

Endvidere vil Lægemiddelstyrelsen bede lægemiddelmyndigheden om at bekræfte, at myndigheden i tilfælde af, at donationer, der indgår i den såkaldte "plasma pool", viser sig at være inficeret med HIV, hepatitis A, B og C, og vCJD eller tilsvarende, vil betragte produktet som farligt i henhold til Klasse I eller II, og at en Rapid Alert derfor vil blive udsendt.

#### **4.2. Behandling af ansøgningen**

Behandlingen af en ansøgning vil ikke blive påbegyndt før det komplette ansøgningsmateriale inkl. prøvepakningen er modtaget.

Efter modtagelse af ansøgningen om parallelimporttilladelsen sender Lægemiddelstyrelsen et kvitteringsbrev til ansøger inden for maksimalt 14 dage.

Ansøgningen om parallelimporttilladelse tilstræbes behandlet inden for 60 dage. De 60 dage er nettotid, hvilket vil sige, at den tid, hvor der afventes oplysninger fra f.eks. eksportlandet eller ansøgeren, ikke medregnes.

Med henblik på at opnå den kortest mulige sagsbehandlingstid bør det tilstræbes, at forslag til mærkning og indlægssedler er gennemarbejdede i henhold til de retningslinjer, der er angivet i afsnit 3.2.1., og at der ikke efterfølgende ønskes ændringer i allerede fremsendt ansøgningsmateriale.

### **5. PARALLELIMPORTTILLADELSENS OMRÅDE**

Lægemiddelstyrelsen udsteder en parallelimporttilladelse under forudsætning af, at de betingelser, der er nævnt i afsnit 3.1.2. er til stede. Parallelimporttilladelse af et lægemiddel udstedes under den forudsætning, at lægemidlet har samme kvalitet og opfylder samme betingelser for udstedelse af markedsføringstilladelse som det direkte forhandlede lægemiddel, jf. § 37, stk. 1, i

bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.v. Konstateres det efterfølgende, at forudsætningerne for udstedelse af en parallelimporttilladelse ikke har været opfyldt, kan Lægemiddelstyrelsen tilbagekalde tilladelsen, jf. bekendtgørelsens § 37, stk. 2.

Parallelimporttilladelsen dækker alene parallelimport af det lægemiddel med det/de markedsføringstilladelsesnumre i eksportlandet, som fremgår af tilladelsen til parallelimport.

Tilladelsen til parallelimport indeholder desuden blandt andet navn på lægemidlet i eksportlandet, navn på indehaveren af markedsføringstilladelsen i eksportlandet, og opbevaringstid for lægemidlet i eksportlandet og for det direkte forhandlede lægemiddel, samt hvad der er givet af opbevaringstid og -betingelser til det parallelimporterede produkt. Tilladelsen indeholder desuden evt. vilkår om mærkning og indlægsseddel. Lægemiddelstyrelsen vurderer ikke pakningsmaterialets layout.

Lægemiddelstyrelsen gør opmærksom på, at det parallelimporterede lægemiddel kan være tildelt en kortere opbevaringstid end i eksportlandet (se afsnit 5.2).

### **5.1. Gyldighedsperiode**

Lægemiddelstyrelsen udsteder tilladelse til parallelimport med en gyldighedsperiode på 5 år, hvorefter tilladelsen kan forlænges efter ansøgning herom. Gyldighedsperioden regnes fra det tidspunkt, hvor den første parallelimporttilladelse for det pågældende lægemiddelnavn er udstedt. Der skal ansøges om forlængelse for alle godkendte lægemiddelformer, styrker og eksportlande under samme lægemiddelnavn og D.sp.nr samtidigt. På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside er beskrevet hvad en ansøgning om forlængelse skal indeholde.

### **5.2. Opbevaringstid og opbevaringsbetingelser**

Ved udstedelse af markedsføringstilladelse til parallelimport fastsættes opbevaringstiden i overensstemmelse med, hvad der er godkendt i eksportlandet. Hvis eksportlandets opbevaringstid er længere end den, der er gældende i Danmark for det direkte forhandlede lægemiddel, vil der dog i den enkelte sag blive foretaget en konkret faglig vurdering for at afgøre, om det findes forsvarligt at anvende eksportlandets opbevaringstid.

Desuden fastsætter Lægemiddelstyrelsen opbevaringsbetingelserne efter en konkret faglig vurdering.

### **5.3. Produktresumé**

Ved udstedelse af parallelimporttilladelse udstedes et produktresumé, som er identisk med det produktresumé, der er gældende for det direkte forhandlede lægemiddel, dog tilrettet i relevante afsnit i henhold til tilladelsen, fx navn og opbevaringstid og -betingelser. Selvom en parallelimportør har tilladelse til at importere det samme lægemiddel fra flere eksportlande, vil der kun blive udstedt ét produktresumé for lægemidlet forudsat, at de importerede lægemidler har samme lægemiddelnavn i Danmark. Hvis den kvalitative sammensætning af hjælpestoffer, opbevaringstid og/eller opbevaringsbetingelser er forskellig fra eksportland til eksportland, vil dette fremgå af produktresuméet.

Når parallelimporttilladelsen og produktresumé er udstedt vil Lægemiddelstyrelsen opdatere produktresuméets pkt. 4 og pkt. 5 for det parallelimporterede produkt, når produktresuméet for det direkte forhandlede produkt er blevet opdateret i disse afsnit. Der kan være enkelte tilfælde, hvor

Lægemiddelstyrelsen vil opdatere pkt. 2 og pkt. 6 for det parallelimporterede produkt, når produktresuméet for det direkte forhandlede produkt er blevet opdateret i disse afsnit.

Det opdaterede produktresumé sendes til parallelimportøren, og det påhviler derefter parallelimportøren at opdatere mærkning og indlægsseddel i overensstemmelse med de vilkår, der er givet i forbindelse med opdatering af produktresuméet. Den opdaterede mærkning og indlægsseddel skal ikke indsendes til Lægemiddelstyrelsen for vurdering.

Generelt skal parallelimportørens indlægsseddel først opdateres når parallelimportørens produktresumé er blevet opdateret.

## **6. VEDLIGEHODELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN TIL PARALLELIMPORT**

### **6.1. Ændringer**

Et parallelimporteret lægemiddel er til enhver tid underlagt de betingelser, der gælder for det direkte forhandlede lægemiddel, jf. § 38 i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.

Parallelimportøren skal løbende holde sig informeret om eventuelle ændringer i det parallelimporterede lægemiddel og holde Lægemiddelstyrelsen underrettet om eventuelle senere ændringer i det parallelimporterede lægemiddel og i de forhold, som lå til grund for udstedelsen af parallelimporttilladelsen, jf. § 39 i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.

Indehaveren af en markedsføringstilladelse skal følge Europa-Kommissionens variationsforordning (EF) nr. 1234/2008 med senere ændringer for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler ("variationsforordningen") ved en ændring i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen, jf. lægemiddelovens § 26. Derudover er indehaveren af en markedsføringstilladelse eller parallelimporttilladelse ifølge lægemiddelovens § 26 forpligtet til at ansøge om godkendelse af andre ændringer i produktresuméet og de dokumenter, der ligger til grund for tilladelsen, end dem, der omhandles i variationsforordningen.

Se afsnit 6.1.1.2 for ændringer, der skal ansøges om via variationer.

Underretninger og ansøgninger om ændringer skal indsendes digitalt til Lægemiddelstyrelsen. Yderligere oplysninger om indsendelsesmuligheder kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

#### ***6.1.1. Ændringer i det parallelimporterede lægemiddel i eksportlandet og ændringer i parallelimporttilladelsen***

##### ***6.1.1.1 Underretning af ændringer***

Ændringer kan være ændringer i det importerede lægemiddel i eksportlandet samt ændringer i de forhold, der ligger til grund for udstedelsen af parallelimporttilladelsen. Ændringer skal hurtigst muligt underrettes til Lægemiddelstyrelsen.

Ændringer i det importerede lægemiddel i eksportlandet er eksempelvis følgende:

- ændring i komposition (se dog afsnit 6.1.1.2 for tilfælde, hvor ændring i komposition skal indsendes som variation),
- ændring i udseende,
- ændring i primæremballage,
- ændring af indehaver af markedsføringstilladelse,
- ændring af navn (herunder selskabsbetegnelse) eller adresse af indehaver af markedsføringstilladelse,
- ændring af fremstiller (batchfrigiver),
- ændring i markedsføringstilladelsesnummer,
- ændring i varenummer,
- ændring i lægemiddelnavn,
- ændring i godkendelsesstatus.

Ændringer i forhold, der ligger til grund for udstedelsen af parallelimporttilladelsen, er eksempelvis følgende:

- ændring i transport- og/eller ompakningsbeskrivelse (se dog afsnit 6.1.1.2),
- ændring til grossister, hvorfra det parallelimporterede lægemiddel leveres.

Leverancer af det parallelimporterede lægemiddel med den/de underrettede ændring(er) må som udgangspunkt ikke bringes i handlen inden Lægemiddelstyrelsen har givet tilladelse hertil.

Det er dog Lægemiddelstyrelsens praksis, at ved følgende underrettede ændring(er) og forhold må leverancer fortsat bringes i handlen indtil Lægemiddelstyrelsen eventuelt bestemmer det modsatte:

- skift af markedsføringstilladelsesnummer i eksportlandet. Lægemiddelstyrelsen skal notificeres øjeblikkeligt om ændringen, således at Lægemiddelstyrelsen kan undersøge, hvad der ligger til grund for ændringen.
- ændring af navn (herunder selskabsbetegnelse) eller adresse for indehaveren af markedsføringstilladelsen i eksportlandet.
- ændring af indehaveren af markedsføringstilladelsen i eksportlandet, hvis skiftet sker inden for koncernen eller lignende, hvor det er tydeligt, at den nye indehaver stadig tilhører samme koncern.
- ændring af fremstilleren i eksportlandet, hvis skiftet sker inden for koncernen eller lignende, hvor det er tydeligt, at den nye fremstiller stadig tilhører samme koncern.
- ændring af et lægemiddels udseende, der ikke er affødt af en kompositionsændring, og hvor ændringen alene omfatter prægning, delekærv og/eller tabletform.
- ændring af varenummer i eksportlandet.
- ændring til grossister, hvorfra det parallelimporterede lægemiddel leveres.

Hvis en ændring i fremstilleren (batchfrigiver) for det parallelimporterede produkt i eksportlandet alene omhandler ændring af navn og/eller adresse, behøver dette ikke at blive notificeret til Lægemiddelstyrelsen. Ændres både navn og adresse skal parallelimportøren være særlig opmærksom på, om der er tale om en ny fremstiller (batchfrigiver), i hvilket tilfælde Lægemiddelstyrelsen skal underrettes (se ovenfor).

Det er parallelimportørens ansvar at revidere pakningsmaterialet, så dette til enhver tid stemmer overens med produktet fra eksportlandet.

Hvis en ændring medfører rettelser i mærkning og/eller indlægsseddel skal opdateret mærkning og/eller indlægsseddel vedlægges underretningen af Lægemiddelstyrelsen med rettelserne vist med "track changes".

For ændringer alene til mærkning og indlægsseddel henvises til § 10 i mærkningsbekendtgørelsen samt vejledning hertil i vejledning om mærkning m.m. af lægemidler til mennesker

#### *6.1.1.2 Variationer*

Ændringer i det parallelimporterede lægemiddel, som har betydning for det parallelimporterede lægemiddels produktresumé, skal ansøges som variationer.

For variationer af type IB og type II gælder, at implementering af variationerne kræver en forudgående godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen. Yderligere betingelser for implementering kan være angivet i Lægemiddelstyrelsens godkendelsesbrev. En type IA-variation kan implementeres uden forudgående godkendelse af Lægemiddelstyrelsen, men skal meddeles Lægemiddelstyrelsen senest 12 måneder efter implementeringen. Dog skal visse variationer af type IA af administrative hensyn meddeles til Lægemiddelstyrelsen umiddelbart efter implementeringen (type IA(in)).

Variationer til parallelimporterede produkter skal indsendes på samme måde som for rent nationalt godkendte produkter og skal følge samme retningslinjer ift. implementering af ændringerne i handlen i Danmark. Der henvises til Lægemiddelstyrelsens vejledning om variationer.

Ansøgningsskema for variationer for parallelimporterede lægemidler findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Ændringer i det parallelimporterede lægemiddel, der skal ansøges om via variationer, er eksempelvis følgende:

- ændringer i medicinsk udstyr,
- ændring i opbevaringsbetingelser,
- ændring i opbevaringstid,
- ny type primær emballage,
- ændringer i hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på, jf. Anneks til Excipients Guidelinen,
- andre ændringer i kompositionen, der har betydning for det parallelimporterede lægemiddels produktresumé.

Hvis parallelimportøren ønsker at ændre i eksempelvis følgende forhold, som ligger til grund for udstedelsen af parallelimporttilladelsen, skal dette tillige ansøges via en variation:

- ændring af lægemiddelnavn for det parallelimporterede lægemiddel i Danmark,
- sletning og tilføjelse af fremstillere ansvarlig for batchfrigivelse og/eller ompakning af det parallelimporterede lægemiddel til det danske marked,
- ændring i navn og/eller adresse af fremstillere ansvarlig for batchfrigivelse og/eller ompakning af det parallelimporterede lægemiddel til det danske marked,
- ændring i navn og/eller adresse for parallelimportøren,
- ændring af ompakningsbeskrivelse, fordi parallelimportøren ompakker på en væsentlig ny måde,
- opdatering af det parallelimporterede lægemiddels produktresumé i tilfælde hvor det direkte forhandlede lægemiddel er afregistreret.

Variationer skal søges for hvert lægemiddel, som ændringen gælder for. Det skal dog bemærkes, at i nogle tilfælde kan variationer grupperes eller samles i en såkaldt "annual update". Dette fremgår af ansøgningsskema for variationer for parallelimporterede lægemidler på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

## **6.2. Afregistrering af det direkte forhandlede lægemiddel**

Hvis det direkte forhandlede lægemiddel afregistreres i Danmark bibeholder det parallelimporterede lægemiddel det produktresumé, det havde på tidspunktet for afregistreringen af det direkte forhandlede lægemiddel.

Derefter er det som udgangspunkt parallelimportørens ansvar at vedligeholde/opdatere det godkendte produktresumés sikkerhedsinformation i pkt. 4.3 - 4.9 og evt. tilhørende information i pkt. 5, samt information i pkt. 2, 3, 6 og 7. Ændringer til produktresuméet skal løbende søges som variationer, jf. afsnit. 6.1.1.2. Sikkerhedsinformation opdateres fx på grund af ny viden publiceret på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside, Europa Kommissionens hjemmeside og Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh's) hjemmeside. Desuden kan opdateret sikkerhedsinformation findes i andre danske relevante produktresuméer. Det er parallelimportørens ansvar at holde sig opdateret med om det direkte forhandlede lægemiddel er afregistreret. Der kan henvises til Lister over godkendte og afregistrerede lægemidler på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

I forbindelse med en ansøgning om forlængelse evaluerer Lægemiddelstyrelsen sikkerhedsinformationen i pkt. 4 og evt. tilhørende information i pkt. 5 i det godkendte produktresumé for det parallelimporterede lægemiddel. Lægemiddelstyrelsen vurderer om sikkerhedsinformationen er tilstrækkeligt opdateret. Som udgangspunkt vurderes det overfor tilgængelig information fra sikkerhedsundersøgelser (referral-procedurer) om vurdering af sikkerheden ved lægemidlet, periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUSA-procedurer) eller anbefalinger fra den europæiske bivirkningskomité PRAC om sikkerhedssignaler samt eventuelle sammenlignelige lægemidler, indenfor samme lægemiddelgruppe, godkendt i Danmark. Hvis der ikke eksisterer et relevant lægemiddel i Danmark vil Lægemiddelstyrelsen vurdere sikkerhedsinformation overfor et andet relevant EU/EØS-lands produktresumé. Hvis det vurderes, at der findes et sammenligneligt lægemiddel indenfor samme lægemiddelgruppe i Danmark, vil parallelimportøren få information om det ved godkendelse af forlængelsen. Parallelimportøren vil derefter som udgangspunkt løbende kunne opdatere dennes produktresumé i henhold til dette danske produktresumé (se ovenfor).

### **6.3. Uddannelsesmateriale**

Hvis der er krav til uddannelsesmateriale for det direkte forhandlede lægemiddel er parallelimportøren ansvarlig for at udarbejde og fremsende uddannelsesmateriale mm., når det direkte forhandlede lægemiddel ikke har været markedsført eller tages af markedet. Se yderligere information om uddannelsesmateriale og distribution på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Hvis der er krav til uddannelsesmateriale vil det være angivet i resumé af risikostyringsplanen for lægemidlet, som er publiceret på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, eller være nævnt i fx Kommissionsbeslutninger eller periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter.

### **6.4. Tilbagekaldelse**

Lægemiddelstyrelsen kan tilbagekalde en tilladelse til parallelimport, hvis det efterfølgende konstateres, at forudsætningerne for udstedelse af tilladelsen ikke er opfyldt, jf. § 37, stk. 2, i bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.

#### ***6.4.1. Tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for det direkte forhandlede lægemiddel***

Såfremt markedsføringstilladelsen til det direkte forhandlede lægemiddel kaldes tilbage af sikkerhedsmæssige årsager vil tilladelser til parallelimport blive kaldt tilbage samtidig hermed.

Såfremt markedsføringstilladelsen til det direkte forhandlede lægemiddel kaldes tilbage af ikke-sikkerhedsmæssige årsager vil tilladelsen til parallelimport som følge af afgørelserne i C-15/01 og C-113/01 (Paranovadommene) ikke blive kaldt tilbage, medmindre der i det konkrete tilfælde er hensyn til beskyttelsen af folkesundheden, der kan begrunde en tilbagekaldelse.

## **7. GEBYRER**

Lægemiddelstyrelsen opkræver gebyr i henhold til den til enhver tid gældende bekendtgørelse om gebyrer. På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside findes information om opkrævning af gebyr. Informationen på hjemmesiden bliver løbende opdateret, og det anbefales at gøre sig bekendt med de relevante oplysninger.

## **8. FORHOLDET TIL ANDEN LOVGIVNING**

Lægemiddelstyrelsen påser ikke ved udstedelse af en tilladelse til parallelimport om varemærke- eller patentrettigheder eller lignende krænkes. Sådanne spørgsmål er overladt til civile søgsmål.

Med hensyn til produktansvar henvises til de almindelige regler herom, jf. produktansvarsloven, hvorefter der kan rejses erstatningssøgsmål mod producenten og enhver mellemhandler efter nærmere angivne regler i loven.

## **9. OPHÆVELSE AF TIDLIGERE VEJLEDNING**

Lægemiddelstyrelsens vejledning nr. 9107 af 27. februar 2018 om parallelimport af lægemidler ophæves.

*Lægemiddelstyrelsen, den xx. xx 2025*

Mette Aaboe Hansen

## Bilag 1: Referencer

*Lægemiddelloven:* Lov om lægemidler, jf. lovbekendtgørelse nr. 339 af 15. marts 2023.

*Produktansvarsloven:* Lov om produktansvar, jf. lovbekendtgørelse nr. 261 af 20. marts 2007.

*Bekendtgørelse om markedsføringstilladelse til lægemidler m.m.:* Bekendtgørelse nr. 1239 af 12. december 2005 med senere ændringer.

*Bekendtgørelse om euforiserende stoffer:* Bekendtgørelse nr. 2446 af 12. december 2021 med senere ændringer.

*Mærkningsbekendtgørelsen:* Bekendtgørelse nr. 869 af 21. juli 2011 om mærkning m.m. af lægemidler til mennesker med senere ændringer.

*Bekendtgørelse om ilægning og indsendelse af indlægssedler for lægemidler til mennesker og dyr:* Bekendtgørelse nr. 2429 af 14. december 2021.

*Bekendtgørelse om distribution af lægemidler:* Bekendtgørelse nr. 1541 af 18. december 2019 med senere ændringer.

*Bekendtgørelse om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter:* Bekendtgørelse nr. 1358 af 18. december 2012 med senere ændringer.

*Bivirkningsovervågningsbekendtgørelsen:* Bekendtgørelse nr. 1191 af 6. november 2017 om bivirkningsovervågning af lægemidler med senere ændringer.

*Vejledning til bekendtgørelse om mærkning m.m. af lægemidler til mennesker:* Lægemiddelstyrelsens vejledning nr. 9203 af 4. marts 2022.

*Lægemiddeldirektivet:* Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler.

*Forordning nr. 726/2004:* Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af EU-procedurer for godkendelse og overvågning af humanmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur.

*Variationsforordningen:* Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 med senere ændringer om behandling af ændringer i betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler.

*Klassificeringsguidelinen:* Kommissionens retningslinjer for de forskellige kategorier af ændringer samt retningslinjer for anvendelsen af procedurerne i kapitel II, IIa, III og IV i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler og for den dokumentation, der skal indgives i henhold til disse procedurer 2013/C 223/01).

*Lægemiddelstyrelsens vejledning om variationer:* Vejledning nr. 10037 af 9. december 2024 om variationer af markedsføringstilladelser til lægemidler til mennesker.

*Kommissionens meddelelse af 30. december 2003 om parallelimport af medicinske specialiteter, for hvilke der allerede foreligger markedsføringstilladelse:* KOM/2003/0839 endelig udgave.

*EU-Kommissionens spørgsmål og svar om sikkerhedselementer på lægemidlers emballage:* Safety features for medicinal products for human use - questions and answers. Nyeste version kan findes på EU-Kommissionens hjemmeside.

*EU GDP-vejledningen:* Vejledning af 5. november 2013 i god distributionspraksis for humanmedicinske lægemidler (2013/C 343/01).

*EU GMP:* Eudralex - volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines.

*QRD-skabelonen:* Gældende version af Quality Review of Documents template. Nyeste version kan findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

*"Blå boks"-krav:* de danske nationale krav til mærkning af lægemidler. Kravene kan ses i gældende version af "Guideline on the packaging information of medicinal product for human use", Eudralex, Notice to Applicants, Volume 2C.

*"Excipients Guidelinen":* "Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use", Eudralex, Notice to Applicants, Volume 2C, inkl. Anneks, der findes i opdateret version med nationale tekster på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

*"MRI Product Index":* findes på Heads of Medicines Agencies' hjemmeside (Human Medicines).