Dette dokument er et dokumentationsredskab, og institutionerne påtager sig intet ansvar herfor

►**B**

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2001/82/EF

af 6. november 2001

om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler

(EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1)

Ændret ved:

		Tidende		
		nr.	side	dato
►**M1**	Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/28/EF af 31. marts 2004	L 136	58	30.4.2004
►**M2**	Kommissionens direktiv 2009/9/EF af 10. februar 2009	L 44	10	14.2.2009

▼B

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS DIREKTIV 2001/82/EF

af 6. november 2001

om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler

EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab, særlig artikel 95,

under henvisning til forslag fra Kommissionen,

under henvisning til udtalelse fra Det Økonomiske og Sociale Udvalg ([1]),

efter proceduren i traktatens artikel 251 ([2]), og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Rådets direktiv 81/851/EØF af 28. september 1981 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om veterinærlægemidler ([3]), Rådets direktiv 81/852/EØF af 28. september 1981 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om analytiske, toksiko-farmakologiske og kliniske normer og forskrifter for afprøvning af veterinærlægemidler ([4]), Rådets direktiv 90/677/EØF af 13. december 1990 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 81/851/EØF om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om veterinærlægemidler og om fastsættelse af yderligere bestemmelser for immunologiske veterinærlægemidler ([5]) og Rådets direktiv 92/74/EØF af 22. september 1992 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 81/851/EØF om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om veterinærlægemidler, og om fastsættelse af supplerende bestemmelser for homøopatiske veterinærlægemidler ([6]) har ved flere lejligheder været underkastet omfattende ændringer. Direktiverne bør derfor kodificeres og samles i én enkelt tekst, således at deres bestemmelser kan fremtræde klart og rationelt.

(2) Alle bestemmelser angående fremstilling og distribution af veterinærlægemidler bør have som hovedformål at beskytte den offentlige sundhed.

(3) Dette mål bør dog nås med midler, som ikke kan hæmme udviklingen af industrien og handelen med lægemidler inden for Fællesskabet.

(4) I det omfang, hvor der i medlemsstaterne allerede findes visse administrativt eller ved lov fastsatte bestemmelser om veterinærlægemidler, afviger disse fra hinanden med hensyn til de væsentlige principper. De virker hæmmende på handelen med lægemidler inden for Fællesskabet og har således en umiddelbar indvirkning på det indre markeds funktion.

(5) Det er derfor af betydning, at disse hindringer fjernes. Til dette formål er en indbyrdes tilnærmelse af de pågældende bestemmelser nødvendig.

(6) Af hensyn til folkesundheden og den frie bevægelighed for veterinærlægemidler er det nødvendigt, at de kompetente myndig-

([1]) EFT C 75 af 15.3.2000, s. 11.
([2]) Europa-Parlamentets udtalelse af 3.7.2001 (endnu ikke offentliggjort i EFT) og Rådets afgørelse af 27. september 2001.
([3]) EFT L 317 af 6.11.1981, s. 1. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 2000/37/EF (EFT L 139 af 10.6.2000, s. 25).
([4]) EFT L 317 af 6.11.1981, s. 16. Direktivet er senest ændret ved Kommissionens direktiv 1999/104/EF (EFT L 3 af 6.1.2000, s. 18).
([5]) EFT L 373 af 31.12.1990, s. 26.
([6]) EFT L 297 af 13.10.1992, s. 12.

▼B

heder råder over alle relevante oplysninger om tilladte veterinærlægemidler i form af godkendte resuméer vedrørende produkternes egenskaber.

(7) Med undtagelse af lægemidler, som henhører under Fællesskabets centraliserede godkendelsesprocedure, der er indført ved Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22. juli 1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærlægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering ([1]), bør en markedsføringstilladelse udstedt af en kompetent myndighed i en medlemsstat i princippet anerkendes af myndighederne i de øvrige medlemsstater, medmindre der er tungtvejende grunde til at formode, at godkendelse af det pågældende veterinærlægemiddel kan indebære fare for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet. Hvis der opstår uenighed mellem medlemsstater om et veterinærlægemiddels kvalitet, sikkerhed eller effektivitet, bør der foretages en videnskabelig vurdering af spørgsmålet på fællesskabsniveau for at nå frem til én enkelt afgørelse vedrørende stridsspørgsmålet, som skal være bindende for de berørte medlemsstater. Afgørelsen bør vedtages ved en hurtig procedure, der sikrer et snævert samarbejde mellem Kommissionen og medlemsstaterne.

(8) Med henblik herpå bør der nedsættes et udvalg for veterinærlægemidler, der er underlagt det europæiske agentur for lægemiddelvurdering oprettet ved forordning (EØF) nr. 2309/93.

(9) Dette direktiv udgør kun en etape af virkeliggørelsen af målsætningen vedrørende fri omsætning af veterinærlægemidler. Nye foranstaltninger vil derfor under hensyn til den indvundne erfaring, navnlig i Udvalget for Veterinærlægemidler, vise sig at være nødvendige for eliminationen af fortsat eksisterende hindringer for fri omsætning.

(10) Foderlægemidler falder ikke ind under dette direktivs anvendelsesområde, men det er, såvel af økonomiske grunde som af hensyn til den offentlige sundhed, nødvendigt at forbyde anvendelsen af ikke godkendte lægemidler til fremstilling af foderlægemidler.

(11) Den skadelighed og terapeutiske virkning kan kun undersøges i sammenhæng og har kun en relativ betydning, vurderet ud fra videnskabens nuværende stade og under hensyntagen til lægemidlets bestemmelse. De dokumenter og oplysninger, som skal vedlægges ansøgningen om tilladelse til markedsføring, skal vise, at de fordele, der er forbundet med effektiviteten, opvejer de potentielle risici. I tilfælde af et negativt udfald skal ansøgningen afslås.

(12) Tilladelse til markedsføring bør nægtes, hvis lægemidlets terapeutiske virkning mangler eller er utilstrækkelig godtgjort, og begrebet terapeutisk virkning må forstås som den af fremstilleren lovede virkning.

(13) Tilladelse til markedsføring bør ligeledes nægtes, hvis den angivne ventetid er utilstrækkelig til at fjerne den sundhedsfare, som restkoncentrationerne udgør.

(14) Inden der kan meddeles tilladelse til markedsføring af et immunologisk veterinærlægemiddel, skal fremstilleren kunne godtgøre, at han vil være i stand til at sikre ensartethed mellem fabrikationspartierne.

(15) De kompetente myndigheder bør have beføjelse til at forbyde brugen af et immunologisk veterinærlægemiddel, hvis den immunologiske reaktion hos behandlede dyr vil virke forstyrrende for

([1]) EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1. Forordningen er ændret ved Kommissionens forordning (EF) nr. 649/98 (EFT L 88 af 24.3.1998, s. 7).

▼B

gennemførelsen af nationale eller EF-programmer til diagnosticering, bekæmpelse eller udryddelse af sygdomme hos dyr.

(16) Først og fremmest bør brugerne af homøopatiske lægemidler klart oplyses om, at der er tale om homøopatiske lægemidler, ligesom de bør have tilstrækkelig sikkerhed for disses kvalitet og uskadelighed.

(17) Bestemmelserne om fremstilling af samt kontrol og tilsyn med homøopatiske veterinærlægemidler bør harmoniseres for at muliggøre markedsføring i hele Fællesskabet af sikre lægemidler af god kvalitet.

(18) I betragtning af de homøopatiske lægemidlers særlige kendetegn, såsom deres svage koncentration af virksomme bestanddele, og vanskeligheden ved at anvende den traditionelle statistiske metodologi for kliniske afprøvninger på dem, bør der indføres en særlig, forenklet registreringsordning for traditionelle homøopatiske lægemidler, der markedsføres uden terapeutisk indikation og i en dispenseringsform og en dosering, der ikke udgør en risiko for dyret.

(19) For homøopatiske veterinærlægemidler, der markedsføres med oplysninger om terapeutisk indikation eller i en form, der kan indebære risici i forbindelse med den forventede terapeutiske virkning, bør de sædvanlige regler for tilladelse til markedsføring af veterinærlægemidler anvendes. Medlemsstaterne bør dog, når disse lægemidler er bestemt til at anvendes på selskabsdyr og eksotiske dyrearter, kunne anvende særlige regler til evaluering af afprøvningsresultaterne med henblik på at fastslå disse lægemidlers sikkerhed og effektivitet, under forudsætning af, at Kommissionen underrettes om disse regler.

(20) For at beskytte menneskers og dyrs sundhed bedre og undgå unødigt dobbeltarbejde i forbindelse med behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler bør medlemsstaterne systematisk udarbejde evalueringsrapporter for hvert veterinærlægemiddel, de godkender, og på anmodning udveksle disse rapporter. En medlemsstat bør endvidere kunne indstille behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, som er til behandling i en anden medlemsstat, med henblik på at anerkende sidstnævnte medlemsstats afgørelse.

(21) For at lette omsætningen af veterinærlægemidler og undgå, at de i en medlemsstat gennemførte kontrolforanstaltninger gentages i en anden medlemsstat, bør der på veterinærlægemidler anvendes minimumskrav, hvad angår fremstilling og indførsel fra tredjelande samt udstedelse af tilsvarende tilladelser.

(22) Kvaliteten af veterinærlægemidler, der er fremstillet i Fællesskabet, bør garanteres ved, at principperne for god fremstillingspraksis for disse lægemidler kræves overholdt, uanset disses endelige anvendelsesformål.

(23) Der bør træffes foranstaltninger til, at forhandlere af veterinærlægemidler autoriseres af medlemsstaterne og fører de nødvendige optegnelser.

(24) Normer og forskrifter for gennemførelsen af afprøvninger af veterinærlægemidler som et effektivt middel til kontrol med disse og dermed til bevaring af folkesundheden vil kunne lette den frie bevægelighed af veterinærlægemidler, hvis de fastsætter fælles regler for afprøvningernes udførelse og journalernes udformning, tillader de ansvarlige myndigheder at udtale sig på grundlag af ensartede forsøg og efter fælles kriterier, og bidrager derfor til at hindre divergerende bedømmelser.

(25) Det bør mere nøjagtigt angives, i hvilke tilfælde det ikke er nødvendigt at forelægge resultaterne af farmakologiske og toksikologiske undersøgelser eller kliniske forsøg for at opnå tilladelse

▼B

til markedsføring af et veterinærlægemiddel, der i det væsentlige svarer til et innovativt lægemiddel, samtidig med at det sikres, at innovative virksomheder ikke stilles ringere. I den almene interesse bør det imidlertid undgås, at afprøvninger på dyr gentages, medmindre det er absolut nødvendigt.

(26) Efter oprettelsen af det indre marked kan der kun gives afkald på specifik kontrol med kvaliteten af veterinærlægemidler, der importeres fra tredjelande, hvis Fællesskabet har truffet passende foranstaltninger for at sikre, at den nødvendige kontrol udføres i eksportlandet.

(27) For at kunne garantere, at det fortsat er sikkert at anvende veterinærlægemidler, er det nødvendigt at sikre, at Lægemiddelovervågningssystemerne i Fællesskabet løbende tilpasses for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.

(28) Af hensyn til beskyttelsen af folkesundheden bør relevante data om bivirkninger hos mennesker i forbindelse med anvendelse af veterinærlægemidler indsamles og evalueres.

(29) Lægemiddelovervågningssystemerne bør tage hensyn til de foreliggende data om manglende effekt.

(30) Desuden kan indsamling af oplysninger om bivirkninger, som skyldes anden anvendelse end den foreskrevne, undersøgelser af, om tilbageholdelsestiden er tilstrækkelig, og af potentielle miljøproblemer bidrage til at forbedre den normale kontrol med, at veterinærlægemidlerne anvendes hensigtsmæssigt.

(31) Det er nødvendigt at tage hensyn til ændringer, der er et resultat af international harmonisering af definitioner, terminologi og teknologisk udvikling inden for lægemiddelovervågning.

(32) Den øgede brug af elektroniske kommunikationsmidler til oplysning om bivirkninger ved veterinærlægemidler, der markedsføres i Fællesskabet, har til formål at samle alle oplysninger om bivirkninger på et enkelt sted, samtidig med at det sikres, at oplysningerne også kommer ud til de kompetente myndigheder i alle medlemsstater.

(33) Det er i Fællesskabets interesse at sikre, at der er sammenhæng mellem overvågningssystemerne for veterinærlægemidler for centralt godkendte lægemidler og overvågningssystemerne for lægemidler, der godkendes ved andre procedurer.

(34) Indehavere af markedsføringstilladelser bør være aktivt ansvarlige for den løbende lægemiddelovervågning af de veterinærlægemidler, de markedsfører.

(35) De nødvendige foranstaltninger til gennemførelse af dette direktiv bør vedtages i overensstemmelse med Rådets afgørelse 1999/468/EF af 28. juni 1999 om fastsættelse af de nærmere vilkår for udøvelsen af de gennemførelsesbestemmelser, der tillægges Kommissionen ([1]).

(36) For at forbedre beskyttelsen af folkesundheden er det nødvendigt at fastsætte, at levnedsmidler ikke må hidrøre fra dyr, der har været anvendt til kliniske forsøg med veterinærlægemidler, medmindre der er fastsat et maksimalt niveau for restkoncentrationer af det berørte lægemiddel i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 af 26. juni 1990 om en fælles fremgangsmåde for fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer af veterinærlægemidler i animalske levnedsmidler ([2]).

([1]) EFT L 184 af 17.7.1999, s. 23.
([2]) EFT L 224 af 18.8.1990, s. 1. Forordningen er senest ændret ved Kommissionens forordning (EF) nr. 1274/2001 (EFT L 175 af 28.6.2001, s. 14).

▼B

(37) Kommissionen bør have beføjelse til at vedtage de nødvendige ændringer i bilag I for at tilpasse det til den videnskabelige og tekniske udvikling.

(38) Dette direktiv bør ikke berøre medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til fristerne for gennemførelse af de i bilag II, del B, anførte direktiver —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

AFSNIT I

DEFINITIONER

Artikel 1

I dette direktiv forstås ved:

▼M1

_____

2) *Veterinærlægemiddel*

a) ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der præsenteres som et egnet middel med egenskaber til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos dyr, eller

b) ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der kan anvendes til eller gives til dyr med henblik på enten at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning, eller at stille en medicinsk diagnose.

_____

▼B

4) *Stof*

ethvert stof, uanset dets oprindelse, idet dette kan være:

— menneskeligt, som for eksempel:

menneskeblod og præparater af menneskeblod

— animalsk, som for eksempel:

mikroorganismer, hele dyr, dele af organer, dyriske sekreter, toksiner, stoffer udvundet ved ekstraktion, blodpræparater

— vegetabilsk, som for eksempel:

mikroorganismer, planter, plantedele, plantesekreter, stoffer udvundet ved ekstraktion

— kemisk, som for eksempel:

grundstoffer, naturlige kemiske stoffer, samt kemiske præparater, fremstillet ved omdannelse eller syntese.

5) *Forblandinger til foderlægemidler*

ethvert veterinærlægemiddel, som er tilberedt på forhånd med henblik på senere fremstilling af foderlægemidler.

6) *Foderlægemidler*

enhver blanding af et eller flere veterinærlægemidler og et eller flere foderstoffer, som er tilberedt inden deres markedsføring og bestemt til uden forarbejdning at anvendes til dyr på grund af deres helbredende eller forebyggende egenskaber eller andre af deres egenskaber som omhandlet i nr. 2.

▼B

7) *Immunologisk veterinærlægemiddel*

et veterinærlægemiddel, der indgives dyr for at fremkalde aktiv eller passiv immunitet eller for at bestemme immunitetsgraden.

▼M1

8) *Homøopatisk veterinærlægemiddel*

Et lægemiddel fremstillet af stoffer, kaldet homøopatiske stammer, efter en homøopatisk fremstillingsmetode som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i de farmakopéer, der på nuværende tidspunkt har officiel status i medlemsstaterne. Et homøopatisk veterinærlægemiddel kan indeholde flere aktive stoffer.

9) *Tilbageholdelsestid*

Nødvendig periode, der ved normal forskriftsmæssig brug og i henhold til dette direktivs bestemmelser skal iagttages fra den sidste behandling af dyret med veterinærlægemidlet, til dette dyr må anvendes til fremstilling af fødevarer, for at beskytte folkesundheden ved at sikre, at sådanne fødevarer ikke indeholder restkoncentrationer, der overstiger maksimumsgrænseværdierne for restkoncentrationer af aktive stoffer som fastsat i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90.

10) *Bivirkning*

En skadelig og utilsigtet reaktion på et veterinærlægemiddel, som indtræder ved doser, der normalt anvendes til dyr med henblik på forebyggelse, diagnose eller behandling af sygdom eller til genopbyggelse, ændring eller påvirkning af en fysiologisk funktion.

▼B

11) *Bivirkning hos mennesker*

en skadelig og utilsigtet reaktion, som indtræder hos mennesker efter udsættelse for et veterinærlægemiddel.

12) *Alvorlig bivirkning*

en bivirkning, som er dødelig, livstruende eller medfører betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, er en medfødt anormali eller fødselsskade, eller som resulterer i vedvarende eller langvarige symptomer hos det behandlede dyr.

13) *Uventet bivirkning*

en bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i resuméet af produktegenskaberne.

14) *Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger*

de periodiske indberetninger, som indeholder de registreringer, der er anført i artikel 75.

15) *Overvågningsundersøgelser efter markedsføring*

farmako-epidemiologisk undersøgelse eller et klinisk forsøg, der udføres i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen, og som gennemføres med henblik på at identificere og undersøge en sikkerhedsrisiko i forbindelse med et godkendt veterinærlægemiddel.

16) *Ikke-foreskrevet anvendelse*

anvendelse af et veterinærlægemiddel, som ikke er i overensstemmelse med resuméet af produktegenskaberne, herunder forkert brug og alvorlig misbrug af præparatet.

17) *Engrosforhandling med veterinærlægemidler*

enhver handling, der omfatter køb, salg, indførsel og udførsel eller enhver anden handelstransaktion med veterinærlægemidler, hvad enten det er med økonomisk vinding for øje eller ej, undtagen

— en fremstillers levering af veterinærlægemidler, han selv har fremstillet

▼B

— detailsalg af veterinærlægemidler foretaget af personer, der har tilladelse hertil i overensstemmelse med artikel 66.

▼M1

17a) *Repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen*

Den person, almindeligvis benævnt lokale repræsentant, der er udpeget af indehaveren af markedsføringstilladelsen til at repræsentere denne i den pågældende medlemsstat.

18) *Agentur*

Det Europæiske Lægemiddelagentur oprettet ved forordning (EF) nr. 726/2004 ([1]).

19) *Risici ved lægemidlets anvendelse*

— enhver risiko forbundet med veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning for dyrs eller menneskers sundhed

— enhver risiko for uønskede virkninger på miljøet.

20) *Forholdet mellem fordele og risici*

En vurdering af veterinærlægemidlets positive terapeutiske virkninger i forhold til risikoen for uønskede virkninger som beskrevet ovenfor.

21) *Dyrlægerecept*

Enhver recept på veterinærlægemidler, der er udskrevet af en sagkyndig med beføjelse hertil i henhold til gældende national lovgivning.

22) *Veterinærlægemidlets navn*

Navnet, kan være enten et særnavn, der ikke må kunne forveksles med fællesnavnet, et fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse med tilføjelse af et varemærke eller navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen.

23) *Fællesnavn*

Det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn, eller såfremt et sådant ikke findes det gængse fællesnavn.

24) *Styrke*

Indholdet af virksomme stoffer, udtrykt i mængde pr. doseringsenhed, rumfangsenhed eller vægtenhed alt efter doseringsformen.

25) *Indre emballage*

Den beholder eller enhver anden form for emballage, der er i direkte kontakt med lægemidlet.

26) *Ydre emballage*

Den emballage, der omgiver den indre emballage.

27) *Etikettering*

De oplysninger, der er påført den indre eller den ydre emballage.

28) *Indlægsseddel*

Den oplysningsseddel til brugeren, der indeholder information til brugeren, og som følger med lægemidlet.

([1]) EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

▼B

AFSNIT II

ANVENDELSESOMRÅDE

▼M1

Artikel 2

1. Nærværende direktiv finder anvendelse på veterinærlægemidler, herunder forblandinger til foderlægemidler, som skal markedsføres i medlemsstaterne, og som enten fremstilles industrielt, eller under anvendelse af en industriel proces.

2. I tilfælde af tvivl om, hvorvidt et produkt ud fra en samlet bedømmelse af dets egenskaber kan være omfattet af definitionen af »veterinærlægemiddel« og definitionen af et produkt henhørende under anden fællesskabslovgivning, finder dette direktiv anvendelse.

3. Uanset stk. 1 finder dette direktiv anvendelse på aktive stoffer, der anvendes som råvarer i det omfang, der er fastsat i artikel 50, 50a, 51 og 80, og derudover på visse stoffer, der kan anvendes som veterinærlægemidler, og som frembyder stofskiftestimulerende, antiinfektiøse, antiparasitære, antiinflammatoriske, hormonale eller psykotrope egenskaber i det omfang, der er fastsat i artikel 68.

Artikel 3

1. Dette direktiv finder ikke anvendelse på:

a) foderlægemidler som defineret i Rådets direktiv 90/167/EØF af 26. marts 1990 om fastsættelse af betingelserne for tilberedning, markedsføring og anvendelse af foderlægemidler i Fællesskabet ([1])

b) inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der fremstilles af patogene organismer og antigener udvundet fra et dyr eller et husdyrhold og anvendt til behandling af dette dyr eller dette husdyrhold på samme sted

c) veterinærlægemidler, fremstillet på basis af radioaktive isotoper

d) tilsætningsstoffer, som omhandlet i Rådets direktiv 70/524/EØF af 23. november 1970 om tilsætningsstoffer til foderstoffer ([2]), som er iblandet foderstoffer, og tilskudsfoderblandinger på de i nævnte direktiv fastsatte betingelser, og

e) med forbehold af artikel 95 lægemidler til veterinær brug bestemt til forsknings- eller udviklingsforsøg.

Foderlægemidler, som omhandlet under litra a), må dog kun fremstilles på grundlag af forblandinger til foderlægemidler, der er blevet godkendt i henhold til dette direktiv.

2. Med forbehold for bestemmelserne vedrørende besiddelse, ordination, udlevering og indgivelse af veterinærlægemidler finder dette direktiv ikke anvendelse på:

a) lægemidler, der tilberedes på et apotek efter dyrlægerecept til et bestemt dyr eller en lille gruppe af dyr, almindeligvis benævnt magistrelle lægemidler

b) lægemidler, der tilberedes på et apotek ifølge forskrifterne i en farmakopé og er bestemt til direkte udlevering til den endelige bruger, almindeligvis benævnt officinelle lægemidler.

▼B

Artikel 4

1. Medlemsstaterne kan fastsætte, at dette direktiv ikke finder anvendelse på ikke-inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler frem-

([1]) EFT L 92 af 7.4.1990, s. 42.
([2]) EFT L 270 af 14.12.1970, s. 1. Senest ændret ved forordning (EF) nr. 1756/2002 (EFT L 265 af 3.10.2002, s. 1).

▼B

stillet af patogene organismer og antigener udvundet fra et dyr eller et husdyrhold og anvendt til behandling af dette dyr eller dette husdyrhold på samme sted.

▼M1

2. Medlemsstaterne kan på deres eget område for så vidt angår veterinærlægemidler, der udelukkende er beregnet til akvariefisk, prydfugle, brevduer, terrariedyr, smågnavere, fritter og selskabskaniner, fravige bestemmelserne i artikel 5-8, såfremt de pågældende lægemidler ikke indeholder stoffer, hvis anvendelse kræver dyrlægekontrol, og der træffes de nødvendige foranstaltninger til at undgå misbrug af de pågældende lægemidler til andre dyrearter.

▼B

AFSNIT III

MARKEDSFØRING

KAPITEL 1

Markedsføringstilladelse

▼M1

Artikel 5

1. Intet veterinærlægemiddel må markedsføres i en medlemsstat, uden at den kompetente myndighed i denne medlemsstat har givet tilladelse til markedsføring i henhold til dette direktiv, eller der er givet godkendelse dertil i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004.

Når et lægemiddel har fået en første tilladelse i henhold til første afsnit, skal eventuelle yderligere arter, styrker, lægemiddelformer, administrationsveje, pakningsstørrelser samt alle ændringer og udvidelser også have en tilladelse i henhold til første afsnit eller omfattes af den oprindelige markedsføringstilladelse. Alle disse markedsføringstilladelser anses for at høre ind under samme samlede markedsføringstilladelse, især med henblik på anvendelsen af artikel 13, stk. 1.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for markedsføringen af lægemidlet. Udpegningen af en repræsentant fritager ikke indehaveren af markedsføringstilladelsen for dennes retlige ansvar.

Artikel 6

1. Der må ikke gives tilladelse til markedsføring af et veterinærlægemiddel med henblik på indgivelse til en eller flere fødevareproducerende dyrearter, medmindre de farmakologisk aktive stoffer, som lægemidlet indeholder, er opført i bilag I, II eller III til forordning (EØF) nr. 2377/90.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen eller i givet fald de kompetente myndigheder skal, såfremt det er berettiget som følge af en ændring af bilagene til forordning (EØF) nr. 2377/90, iværksætte alle de nødvendige foranstaltninger for at ændre eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen senest 60 dage efter offentliggørelsen af den pågældende ændring af bilagene til nævnte forordning i *Den Europæiske Unions Tidende*.

3. Uanset stk. 1 kan et veterinærlægemiddel, der indeholder farmakologisk aktive stoffer, som ikke er opført i bilag I, II eller III til forordning (EØF) nr. 2377/90, godkendes til de specifikke dyr af hesteslægten, som i henhold til Kommissionens beslutning 93/623/EØF af 20. oktober 1993 om et identifikationsdokument (pas), der skal ledsage registrerede hovdyr ([1]) og Kommissionens beslutning 2000/68/EØF af

([1]) EFT L 298 af 3.12.1993, s. 45. Ændret ved Kommissionens beslutning 2000/68/EF (EFT L 23 af 28.1.2000, s. 72).

▼M1

22. december 1999 om ændring af beslutning 93/623/EØF og om identifikation af hovdyr til opdræt og som brugsdyr ([1]) er blevet erklæret for uegnet til slagtning til konsum. Sådanne veterinærlægemidler må ikke indeholde aktive stoffer, der er opført i bilag IV til forordning (EØF) nr. 2377/90, eller være beregnet til behandling af tilstande, jf. det godkendte resumé af produktegenskaber, for hvilke der findes et veterinærlægemiddel, der er tilladt for dyr af hesteslægten.

▼B

Artikel 7

Når sundhedssituationen kræver det, kan en medlemsstat tillade markedsføring af eller behandling af dyr med veterinærlægemidler, der er tilladt af en anden medlemsstat i overensstemmelse med bestemmelserne i dette direktiv.

▼M1

Artikel 8

I tilfælde af alvorlige epizootiske sygdomme kan medlemsstaterne midlertidigt tillade anvendelse af immunologiske veterinærlægemidler uden markedsføringstilladelse, hvis der ikke findes noget egnet lægemiddel, og efter at de har underrettet Kommissionen om de detaljerede anvendelsesbetingelser.

Kommissionen kan anvende den i første afsnit omhandlede mulighed, når den udtrykkeligt følger af fællesskabsbestemmelser om visse alvorlige epizootiske sygdomme.

En medlemsstat kan, når et dyr er genstand for import fra eller eksport til et tredjeland og er underlagt specifikke obligatoriske sundhedsbestemmelser, tillade anvendelse af et immunologisk veterinærlægemiddel for det pågældende dyr, selv om der i denne medlemsstat ikke er udstedt nogen tilladelse til markedsføring af dette lægemiddel, men det er godkendt i henhold til lovgivningen i det pågældende tredjeland. Medlemsstaterne træffer alle nødvendige foranstaltninger med henblik på kontrol af importen og anvendelsen af et sådant immunologisk lægemiddel.

▼B

Artikel 9

Intet veterinærlægemiddel må gives til dyr, uden at markedsføringstilladelse dertil er givet, medmindre det drejer sig om afprøvning af veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 12, stk. 3, litra j), der er godkendt af de kompetente nationale myndigheder, efter at der er givet meddelelse herom eller tilladelse hertil i overensstemmelse med gældende national lovgivning.

▼M1

Artikel 10

1. Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at når der i en medlemsstat ikke findes noget veterinærlægemiddel, som er godkendt til behandling af en tilstand hos en ikke-fødevareproducerende dyreart, kan den ansvarlige dyrlæge undtagelsesvis under sit direkte, personlige ansvar til behandling af det pågældende dyr, herunder især for at undgå uacceptable lidelser, anvende:

a) et veterinærlægemiddel, som i den pågældende medlemsstat er godkendt i kraft af nærværende direktiv eller i kraft af forordning (EF) nr. 726/2004 for en anden dyreart eller for samme dyreart, men for en anden tilstand, eller

([1]) EFT L 23 af 28.1.2000, s. 72.

▼M1

b) hvis det lægemiddel, der er nævnt i litra a), ikke findes, enten

i) et humanmedicinsk lægemiddel, som i den pågældende medlemsstat er godkendt i kraft af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF eller i kraft af forordning (EF) nr. 726/2004, eller

ii) i overensstemmelse med specifikke nationale foranstaltninger et veterinærlægemiddel, som i en anden medlemsstat er godkendt i kraft af nærværende direktiv til samme dyreart eller til en anden dyreart og for den pågældende tilstand eller mod en anden tilstand, eller

c) hvis det lægemiddel, der er nævnt i litra b) ikke findes og med de begrænsninger, der følger af den pågældende medlemsstats lovgivning, et veterinærlægemiddel, som tilberedes på bestilling efter dyrlægerecept af en person, der er bemyndiget hertil i henhold til national lovgivning.

Dyrlægen kan indgive lægemidlet personligt eller lade en anden gøre det under sit ansvar.

2. Uanset artikel 11 finder bestemmelserne i stk. 1 ligeledes anvendelse på en dyrlæges behandling af et dyr af hesteslægten, såfremt dette dyr i overensstemmelse med Kommissionens beslutning 93/623/EØF og 2000/68/EF er erklæret for uegnet til slagtning til konsum.

3. Uanset artikel 11 og efter proceduren i artikel 89, stk. 2, fastlægger Kommissionen en liste over stoffer, som er uundværlige til behandlingen af dyr af hesteslægten, og for hvilke tilbageholdelsestiden er på mindst seks måneder i henhold til kontrolproceduren i Kommissionens beslutning 93/623/EØF og 2000/68/EF.

Artikel 11

1. Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger til at sikre, at når der i en medlemsstat ikke findes noget veterinærlægemiddel, som er godkendt til behandling af en tilstand hos en fødevareproducerende dyreart, kan den ansvarlige dyrlæge undtagelsesvis under sit direkte personlige ansvar, især for at undgå uacceptable lidelser, behandle de pågældende dyr på en bestemt bedrift med:

a) et veterinærlægemiddel, som i den pågældende medlemsstat er godkendt i kraft af nærværende direktiv eller i kraft af forordning (EF) nr. 726/2004 til en anden dyreart eller til samme dyreart, men mod en anden tilstand, eller

b) hvis det lægemiddel, der er nævnt i litra a) ikke findes, med:

i) et humanmedicinsk lægemiddel, som i den pågældende medlemsstat er godkendt i kraft af direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004, eller

ii) et veterinærlægemiddel, som i en anden medlemsstat er godkendt i kraft af nærværende direktiv til samme dyreart eller til en anden fødevareproducerende dyreart og for den pågældende tilstand eller mod en anden tilstand, eller

c) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i litra b), med et veterinærlægemiddel, som tilberedes i overensstemmelse med en dyrlægerecept af en person, der er bemyndiget hertil i henhold til national lovgivning og med de begrænsninger, der følger af den pågældende medlemsstats lovgivning.

Dyrlægen kan indgive lægemidlet personligt eller lade en anden gøre det under sit ansvar.

2. Stk. 1 finder anvendelse, såfremt lægemidlets farmakologisk aktive stoffer er opført i bilag I, II eller III til forordning (EØF) nr. 2377/90, og såfremt dyrlægen fastsætter en passende tilbageholdelsestid.

▼M1

Hvis der ikke på det anvendte lægemiddel er angivet nogen tilbageholdelsestid for de pågældende dyrearter, må den specificerede tilbageholdelsestid ikke være kortere end:

— 7 dage for æg

— 7 dage for mælk

— 28 dage for kød af fjerkræ og pattedyr, herunder fedt og slagteaffald

— 500 graddage for fiskekød.

Disse specifikke tilbageholdelsestider kan dog ændres efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

3. For så vidt angår den ventetid, der er omhandlet i stk. 2, andet afsnit, sættes denne til nul, når der er tale om et homøopatisk veterinærlægemiddel, hvis virksomme stof er optaget i bilag II til forordning (EØF) nr. 2377/90.

4. I forbindelse med dyrlægens behandling i henhold til stk. 1 og 2 skal denne føre fortegnelser over alle relevante oplysninger, herunder datoen for undersøgelsen af dyrene, angivelse af ejeren, antallet af behandlede dyr, diagnosen, de ordinerede lægemidler, de givne doser, behandlingens varighed samt de anbefalede tilbageholdelsestider. Dyrlægen skal i kontroløjemed opbevare disse fortegnelser til rådighed for de kompetente myndigheder i mindst fem år.

5. Medlemsstaterne træffer, uden at det berører nærværende direktivs øvrige bestemmelser, alle nødvendige foranstaltninger med henblik på import, forhandling, udlevering og information om de lægemidler, som de tillader anvendt til indgivelse til fødevareproducerende dyr i overensstemmelse med stk. 1, litra b), nr. ii).

Artikel 12

1. For at opnå en markedsføringstilladelse til et veterinærlægemiddel, der ikke henhører under den procedure, der er omfattet af forordning (EF) nr. 726/2004, skal en ansøgning indgives til den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

For så vidt angår veterinærlægemidler beregnet til en eller flere dyrearter bestemt til fødevareproduktion, hvis farmakologisk aktive stoffer, for den eller de pågældende dyrearter, endnu ikke er blevet optaget på bilag I, II eller III til forordning (EØF) nr. 2377/90, kan der først ansøges om markedsføringstilladelse, når der er indgivet en gyldig ansøgning om fastsættelse af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer i henhold til ovennævnte forordning. Ansøgningen om markedsføringstilladelse må tidligst indgives seks måneder efter ansøgningen om fastsættelse af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer.

For de i artikel 6, stk. 3, omhandlede veterinærlægemidler kan der dog indgives ansøgning om markedsføringstilladelse, uden at der er indgivet en gyldig ansøgning i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90. Der fremlægges den videnskabelige dokumentation, der er nødvendig for at påvise veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning, jf. stk. 3.

2. En markedsføringstilladelse kan kun udstedes til en ansøger, der er etableret i Fællesskabet.

3. Dokumentationen, der vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal omfatte samtlige administrative oplysninger samt al videnskabelig og teknisk materiale, der kan påvise veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning. Denne dokumentation skal fremlægges i overensstemmelse med bilag I og især indeholde følgende oplysninger:

a) navn eller firmanavn og bopæl eller hjemsted for den for markedsføringen ansvarlige person, og i givet fald for den eller de pågæl-

▼M1

dende fremstillere samt angivelse af de steder, hvor fremstillingen finder sted

b) veterinærlægemidlets navn

c) den kvalitative og kvantitative sammensætning af alle veterinærlægemidlets bestanddele, herunder det internationale fællesnavn, der anbefales af Verdenssundhedsorganisationen, såfremt et sådan fællesnavn for lægemidlet findes, eller det kemiske navn

d) beskrivelse af fremstillingsmetoden

e) terapeutiske indikationer, kontraindikationer og bivirkninger

f) doseringen for de forskellige dyrearter, som veterinærlægemidlet er bestemt for, lægemiddelform, administrationsvej og -metode samt foreslået holdbarhed

g) angivelse af eventuelle forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger, som skal træffes ved oplagring af veterinærlægemidlet, ved behandling af dyr dermed og ved bortskaffelse af affaldsprodukter, samt angivelse af eventuelle risici, som veterinærlægemidlet kan frembyde for miljøet samt menneskers, dyrs og planters sundhed

h) angivelse af tilbageholdelsestiden for lægemidler, der er beregnet til fødevareproducerende dyrearter

i) beskrivelse af de kontrolmetoder, som fremstilleren har anvendt

j) resultaterne af:

— (fysiskkemiske, biologiske eller mikrobiologiske) farmaceutiske prøver

— sikkerhedsundersøgelser og undersøgelserne for restkoncentrationer

— prækliniske og kliniske forsøg

— undersøgelser, der vurderer de risici, som lægemidlet kan indebære for miljøet. Indvirkningen undersøges, og det overvejes i konkrete tilfælde at indføre særlige bestemmelser med henblik på at begrænse den

k) en detaljeret beskrivelse af det lægemiddelovervågningssystem og i givet fald det risikostyringssystem, som ansøgeren agter at indføre

l) et produktresumé i overensstemmelse med artikel 14, en model af veterinærlægemidlets indre emballage og ydre emballage samt indlægsseddel i overensstemmelse med artikel 58-61

m) et dokument, hvoraf det fremgår, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af veterinærlægemidler i sit hjemland

n) genparter af en enhver tilladelse til markedsføring af det pågældende veterinærlægemiddel i en anden medlemsstat eller i et tredjeland sammen med en liste over de medlemsstater, hvor en ansøgning om tilladelse, der er indgivet i overensstemmelse med dette direktiv, er til behandling, genparter af produktresuméet, som foreslået af ansøgeren i henhold til artikel 14 eller godkendt af medlemsstatens kompetente myndighed i henhold til artikel 25, og genparter af den foreslåede indlægsseddel samt nærmere oplysninger om alle afgørelser om nægtelse af tilladelse, det være sig i Fællesskabet eller i et tredjeland, og begrundelserne for disse. Alle disse oplysninger ajourføres regelmæssigt

o) dokumentation for, at ansøgeren råder over en sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågningen, samt det nødvendige udstyr til at rapportere om enhver formodet bivirkning i Fællesskabet eller et tredjeland

p) i tilfælde af veterinærlægemidler, der er beregnet til en eller flere fødevareproducerende dyrearter, og hvis farmakologisk aktive stoffer for den pågældende dyreart eller for de pågældende dyrearter

▼M1

endnu ikke er blevet optaget på bilag I, II eller III til forordning (EØF) nr. 2377/90, en attest for indlevering af en gyldig ansøgning om fastsættelse af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer til agenturet i henhold til ovennævnte forordning.

Dokumenter og oplysninger vedrørende resultaterne af prøver, undersøgelser og forsøg, som omhandlet under litra j), skal ledsages af udførlige og kritiske resuméer, der er udarbejdet i henhold til artikel 15.

Artikel 13

1. Uanset artikel 12, stk. 3, første afsnit, litra j), og med forbehold af lovgivningen vedrørende beskyttelse af industriel og kommerciel ejendomsret er ansøgeren ikke forpligtet til at forelægge resultaterne af sikkerhedsforsøg, undersøgelser for restkoncentrationer eller af de prækliniske eller kliniske forsøg, hvis han kan godtgøre, at lægemidlet er en generisk udgave af et referencelægemiddel, der i henhold til artikel 5 er eller har været godkendt i mindst otte år i en medlemsstat eller i Fællesskabet.

Et generisk veterinærlægemiddel, som har opnået godkendelse i medfør af denne bestemmelse, må ikke markedsføres før, den tiårige periode efter den oprindelige markedsføringstilladelse for referencelægemidlet er udløbet.

Stk. 1 gælder ligeledes, hvis referencelægemidlet ikke har været godkendt i den medlemsstat, hvor ansøgningen for det generiske lægemiddel er indgivet. I så fald skal ansøgeren i ansøgningsformularen angive navnet på den medlemsstat, hvor referencelægemidlet er eller har været godkendt. Efter anmodning fra den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor ansøgningen er indgivet, skal den kompetente myndighed i den anden medlemsstat inden en måned videresende en bekræftelse af, at referencelægemidlet er eller har været godkendt, samt referenceproduktets fulde sammensætning og om nødvendigt anden relevant dokumentation.

For så vidt angår veterinærlægemidler, der er beregnet til fisk og bier eller andre arter, der udpeges efter fremgangsmåden i artikel 89, stk. 2, forlænges den tiårige periode, jf. andet afsnit, dog til tretten år.

2. I denne artikel forstås ved:

a) »referencelægemiddel«: et lægemiddel, der er godkendt i henhold til artikel 5 og i overensstemmelse med artikel 12

b) »generisk lægemiddel«: et lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af aktive stoffer og samme lægemiddelform som referencelægemidlet, og hvis bioækvivalens med referencelægemidlet er påvist ved relevante biotilgængelighedsundersøgelser. De forskellige salte, estere, ætere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et aktivt stof betragtes som samme aktive stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning. Er dette tilfældet, forelægger ansøgeren yderligere oplysninger, der godtgør, at de forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt aktivt stof er sikre og/eller virkningsfulde. Forskellige orale lægemiddelformer med øjeblikkelig frigivelse betragtes som en og samme lægemiddelform. Ansøgeren kan fritages for at gennemføre biotilgængelighedsundersøgelser, hvis han kan påvise, at det generiske lægemiddel opfylder de relevante kriterier som defineret i de relevante detaljerede retningslinjer.

3. Hvis veterinærlægemidlet ikke er omfattet af definitionen af et generisk lægemiddel i stk. 2, litra b), eller bioækvivalensen ikke kan påvises ved biotilgængelighedsundersøgelser, eller i tilfælde af ændringer, set i forhold til referencelægemidlet, af de aktive stoffer, de terapeutiske indikationer, styrken, lægemiddelformen eller administrationsvejen, skal resultaterne af de relevante sikkerhedsundersøgelser,

▼M1

undersøgelser for restkoncentrationer og prækliniske eller kliniske forsøg fremlægges.

4. Hvis et biologisk veterinærlægemiddel, der svarer til et biologisk referenceveterinærlægemiddel, ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk lægemiddel, navnlig på grund af forskelle som følge af råvaren eller fordi fremstillingsprocesserne for det biologiske lægemiddel og det biologiske referenceprodukt er forskellige, skal der forelægges resultater af hensigtsmæssige prækliniske eller kliniske forsøg med relation til disse betingelser. De supplerende data, der skal forelægges, skal med hensyn til art og mængde opfylde de relevante kriterier i bilag I og de relevante detaljerede retningslinjer. Resultaterne af andre prøver og forsøg fra referencelægemidlets sag skal ikke forelægges.

5. For veterinærlægemidler, der er beregnet til en eller flere fødevareproducerende dyrearter, og som indeholder et nyt aktivt stof, der den 30. april 2004 endnu ikke var godkendt i Fællesskabet, forlænges perioden på 10 år i stk. 1, andet afsnit, med et år for enhver udvidelse af markedsføringstilladelsen til at omfatte en anden fødevareproducerende dyreart, hvis det godkendes senest fem år efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse.

Denne periode kan dog ikke overstige tretten år i alt for en markedsføringstilladelse, som vedrører mindst fire fødevareproducerende dyrearter.

Den tiårige periode kan kun forlænges til elleve, tolv eller tretten år for et veterinærlægemiddel beregnet til en fødevareproducerende dyreart, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ligeledes oprindeligt har ansøgt om fastsættelse af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer for de dyrearter, der er omfattet af tilladelsen.

6. Gennemførelsen af de nødvendige undersøgelser og forsøg med henblik på anvendelsen af stk. 1-5 og de deraf følgende praktiske krav anses ikke for at være i strid med rettighederne vedrørende patenter og supplerende beskyttelsescertifikater for lægemidler.

Artikel 13a

1. Uanset artikel 12, stk. 3, første afsnit, litra j), og med forbehold af lovgivningen vedrørende beskyttelse af industriel og kommerciel ejendomsret er ansøgeren ikke forpligtet til at forelægge resultaterne af sikkerhedsforsøg, undersøgelser for restkoncentrationer eller af prækliniske eller kliniske forsøg, hvis denne kan godtgøre, at de aktive stoffer, som indgår i veterinærlægemidlet, har fundet almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin i Fællesskabet i mindst ti år og er anerkendt som effektive og tilstrækkeligt sikre i overensstemmelse med kravene i bilag I. I så fald skal ansøgeren forelægge relevant bibliografisk videnskabelig dokumentation.

2. Evalueringsrapporten, der offentliggøres af agenturet efter en evaluering af en ansøgning om fastsættelse af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90, kan på passende vis anvendes som videnskabelig dokumentation, især hvad angår sikkerhedsundersøgelserne.

3. Hvis en ansøger gør brug af videnskabelig dokumentation med henblik på at opnå en tilladelse vedrørende en fødevareproducerende dyreart og for så vidt angår samme lægemiddel fremlægger nye undersøgelser for restkoncentrationer i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90 og nye kliniske forsøg med henblik på at opnå en tilladelse vedrørende en anden fødevareproducerende dyreart, kan tredjemand ikke henvise til sådanne undersøgelser og forsøg indenfor rammerne af artikel 13 i en periode på tre år efter datoen for udstedelse af den tilladelse, som undersøgelserne har givet grundlag for.

▼M1

Artikel 13b

For veterinærlægemidler, der indeholder aktive stoffer, der indgår i godkendte veterinærlægemidlers sammensætning, som hidtil ikke har været kombineret til terapeutiske formål, skal der i henhold til bestemmelserne i artikel 12, stk. 3, første afsnit, litra j), om nødvendigt forelægges resultater af sikkerhedsundersøgelser, af undersøgelser for restkoncentrationer og nye prækliniske eller kliniske forsøg vedrørende den nye kombination, uden at det dog er nødvendigt at fremlægge dokumentation vedrørende hvert enkelt aktivt stof.

Artikel 13c

Indehaveren af en markedsføringstilladelse kan efter udstedelsen af denne tilladelse give tilladelse til anvendelse af den farmaceutiske dokumentation, sikkerhedsundersøgelser, undersøgelserne for restkoncentrationer, de prækliniske og kliniske forsøg, der fremgår af sagsakterne vedrørende det pågældende veterinærlægemiddel, med henblik på behandling af en senere ansøgning for et veterinærlægemiddel med samme kvalitative og kvantitative sammensætning af aktive stoffer og samme dispenseringsform.

Artikel 13d

Uanset artikel 12, stk. 3, første afsnit, litra j), og under særlige omstændigheder med hensyn til immunologiske veterinærlægemidler, er ansøgeren ikke forpligtet til at fremlægge resultaterne af visse feltundersøgelser af den dyreart, lægemidlet er beregnet til, hvis disse undersøgelser af velbegrundede årsager ikke kan gennemføres, navnlig på grund af andre fællesskabsbestemmelser.

Artikel 14

Produktresuméet skal indeholde følgende oplysninger i denne rækkefølge:

1) veterinærlægemidlets navn efterfulgt af styrke og lægemiddelform

2) den kvalitative og kvantitative sammensætning af de aktive stoffer og hjælpestoffer, som skal være bekendt med henblik på forsvarlig brug af veterinærlægemidlet, idet det almindelige fællesnavn eller den kemiske betegnelse finder anvendelse

3) lægemiddelform

4) kliniske oplysninger:

   4.1. arter, præparatet er beregnet for

   4.2. anvendelsesindikationer for de arter, præparatet er beregnet for

   4.3. kontraindikationer

   4.4. særlige advarsler for de enkelte dyrearter, lægemidlet er beregnet til

   4.5. særlige forsigtighedsregler, herunder særlige forsigtighedsregler, som den person, der behandler dyr med lægemidlet, skal følge

   4.6. bivirkninger (hyppighed og grad)

   4.7. anvendelse under drægtighed, mælkeydelse eller ægproduktion

   4.8. medikamentelle interaktioner og andre interaktioner

   4.9. dosering og administrationsvej

▼M1

4.10. overdosering (evt. symptomer, nødhjælpsbehandling, modgift)

4.11. tilbageholdelsestid for de forskellige fødevarer, herunder fødevarer uden tilbageholdelsestid.

5) farmakologiske egenskaber

5.1. farmakodynamiske egenskaber

5.2. farmakokinetiske egenskaber

6) farmaceutiske oplysninger:

6.1. liste over hjælpestoffer

6.2. væsentlige uforligeligheder

6.3. holdbarhed, i givet fald efter lægemidlets rekonstitution, eller efter at den indre emballage er åbnet for første gang

6.4. særlige forsigtighedsregler ved opbevaring

6.5. den indre emballages art og sammensætning

6.6. i givet fald særlige forholdsregler, der skal træffes ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affald, der stammer fra anvendelsen af disse

7) indehaveren af markedsføringstilladelsen

8) markedsføringstilladelsesnummer/-numre

9) dato for første tilladelse eller fornyelse af tilladelsen

10) dato for tekstændring.

Hvad angår godkendelser i henhold til artikel 13, er det ikke nødvendigt at indbefatte de dele af produktresuméet for referencelægemidlet, der henviser til terapeutiske indikationer eller doseringsanvisninger, som stadig er omfattet af patentlovgivningen på det tidspunkt, hvor det generiske lægemiddel markedsførtes.

Artikel 15

1. Ansøgeren skal sørge for, at de udførlige og kritiske resuméer, der er omhandlet i artikel 12, stk. 3, andet afsnit, udfærdiges og underskrives af personer med de nødvendige tekniske eller faglige kvalifikationer, som anføres i en kortfattet levnedsbeskrivelse, inden de forelægges de kompetente myndigheder.

2. Personer med de i stk. 1 anførte tekniske eller faglige kvalifikationer skal begrunde en eventuel anvendelse af den i artikel 13a, stk. 1, nævnte bibliografiske videnskabelige dokumentation i henhold til bilag I.

3. En kortfattet levnedsbeskrivelse for de i stk. 1 nævnte personer skal vedlægges som bilag til det eller de udførlige og kritiske resuméer.

▼B

KAPITEL 2

Særlige bestemmelser for homøopatiske veterinærlægemidler

▼M1

Artikel 16

1. Medlemsstaterne påser, at de homøopatiske veterinærlægemidler, der fremstilles og markedsføres i Fællesskabet, registreres eller godkendes i overensstemmelse med artikel 17, 18 og 19, bortset fra veterinærlægemidler, som er registreret eller godkendt i overensstemmelse med national lovgivning senest den 31. december 1993. Artikel 32 og artikel 33, stk. 1-3, finder anvendelse for så vidt

▼M1

angår homøopatiske lægemidler, der registreres i overensstemmelse med artikel 17.

2. Medlemsstaterne indfører en særlig forenklet registreringsprocedure for de homøopatiske veterinærlægemidler, nævnt i artikel 17.

3. Uanset artikel 10 kan homøopatiske veterinærlægemidler under en dyrlæges ansvar indgives til ikke-fødevareproducerende dyr.

4. Uanset artikel 11, stk. 1 og 2, tillader medlemsstaterne, at der under en dyrlæges ansvar anvendes homøopatiske veterinærlægemidler, der er beregnet til fødevareproducerende dyrearter, og hvis aktive stoffer er optaget på bilag II til forordning (EØF) nr. 2377/90. Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at kontrollere anvendelsen af homøopatiske veterinærlægemidler, som i en anden medlemsstat er registreret eller godkendt i kraft af nærværende direktiv for samme dyreart.

▼B

Artikel 17

▼M1

1. Der kan med forbehold for bestemmelserne i forordning (EØF) nr. 2377/90 om fastsættelsen af maksimumsgrænseværdier for restkoncentrationer med hensyn til farmakologisk aktive stoffer, der er beregnet til fødevareproducerende dyr, kun anvendes en særlig forenklet registreringsprocedure for homøopatiske veterinærlægemidler, som opfylder alle nedenstående betingelser:

a) administrationsvejen er som beskrevet i den europæiske farmakopé eller de farmakopéer, der på nuværende tidspunkt har officiel status i medlemsstaterne

b) der findes ingen særlige terapeutiske indikationer på etiketten eller i informationen om veterinærlægemidlet

c) fortyndingsgraden skal sikre, at lægemidlet er uskadeligt. Især må det ikke indeholde mere end en del pr. 10 000 af grundtinkturen.

Såfremt der foreligger nye videnskabelige oplysninger, kan bestemmelserne i første afsnit, litra b) og c), tilpasses efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

Ved registreringen fastlægger medlemsstaterne en klassifikation for udleveringen af lægemidlet.

▼B

2. De kriterier og procedureregler, der er fastsat i kapitel 3, undtagen artikel 25, finder tilsvarende anvendelse på den særlige, forenklede registreringsprocedure for homøopatiske veterinærlægemidler, som omhandlet i stk. 1, dog ikke på beviset for terapeutisk virkning.

▼M1

———————

▼B

Artikel 18

Den særlige, forenklede ansøgning om registrering kan omfatte en række lægemidler fremstillet af samme homøopatiske stamme(r). Ansøgningen vedlægges følgende dokumenter for især at påvise disse lægemidlers farmaceutiske kvalitet og de fremstillede partiers ensartethed:

— de(n) homøopatiske stamme(r)s videnskabelige benævnelse eller en anden benævnelse fra en farmakopé med angivelse af de forskellige indgiftsmåder, dispenseringsformer og fortyndingsgrader, der skal registreres

— dokumentation med beskrivelse af fremstillingen af og kontrollen med stammen (stammerne), som beviser midlets homøopatiske karakter ved hjælp af en fyldestgørende bibliografi; for homøopa-

▼B

tiske veterinærlægemidler, der indeholder biologiske stoffer, tillige en beskrivelse af de nødvendige forholdsregler til forebyggelse af enhver patogen agens

— dokumentation for fremstilling og kontrol for hver dispenseringsform og beskrivelse af fortyndings- og potenseringsmetoder

— tilladelsen til fremstilling af de pågældende lægemidler

— kopi af eventuelle registreringer eller godkendelser for samme lægemidler i andre medlemsstater

▼M1

— en eller flere modeller af den ydre og den indre emballage af de lægemidler, der skal registreres

▼B

— oplysninger vedrørende lægemidlets holdbarhed

▼M1

— anbefalet tilbageholdelsestid ledsaget af alle nødvendige oplysninger.

Artikel 19

1. Andre homøopatiske veterinærlægemidler end dem, der er omhandlet i artikel 17, stk. 1, godkendes i overensstemmelse med artikel 12, 13a, 13b, 13c, 13d og 14.

2. En medlemsstat kan på sit område indføre eller bibeholde særlige bestemmelser vedrørende sikkerhedsundersøgelser, prækliniske og kliniske forsøg af homøopatiske veterinærlægemidler, som er beregnet til selskabsdyr eller ikke-fødevareproducerende eksotiske dyrearter, og som ikke er omfattet af artikel 17, stk. 1, i overensstemmelse med de principper og den særlige praksis, der gælder for homøopati i denne medlemsstat. I så fald underretter medlemsstaten Kommissionen om de gældende særregler.

▼B

Artikel 20

Dette kapitel gælder ikke for immunologiske veterinærlægemidler.

Bestemmelserne i afsnit VI og VII finder også anvendelse på homøopatiske veterinærlægemidler.

KAPITEL 3

Sagsbehandling vedrørende udstedelse af markedsføringstilladelse

▼M1

Artikel 21

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige foranstaltninger for at sikre, at sagsbehandlingen vedrørende udstedelse af en markedsføringstilladelse ikke varer længere end højst 210 dage regnet fra indgivelsen af en gyldig ansøgning.

Hvis der ønskes udstedt markedsføringstilladelser af samme veterinærlægemiddel i mere end én medlemsstat skal ansøgningerne indgives i overensstemmelse med artikel 31-43.

2. Hvis en medlemsstat konstaterer, at en ansøgning om tilladelse til markedsføring af samme lægemiddel allerede er under behandling i en anden medlemsstat, afviser den at behandle ansøgningen og underretter ansøgeren om, at artikel 31-43 finder anvendelse.

▼M1

Artikel 22

Hvis en medlemsstat i henhold til artikel 12, stk. 3, litra n), underrettes om, at en anden medlemsstat har godkendt et veterinærlægemiddel, som er genstand for en ansøgning om markedsføringstilladelse i den berørte medlemsstat, afviser den ansøgningen, hvis den ikke er blevet indgivet i overensstemmelse med artikel 31-43.

Artikel 23

Ved behandlingen af en i henhold til artikel 12-13d indgiven ansøgning skal medlemsstatens kompetente myndighed:

1) kontrollere, at det indgivne materiale er i overensstemmelse med artikel 12-13d, og undersøge, om betingelserne for udstedelse af markedsføringstilladelse er opfyldt

2) have mulighed for at lade veterinærlægemidlet, dets råvarer, samt om nødvendigt dets mellemprodukter og andre bestanddele kontrollere af et officielt lægemiddelkontrollaboratorium eller et laboratorium, der er udpeget af en medlemsstat til dette formål, og sikre sig, at de kontrolmetoder, der er benyttet af fremstilleren og beskrevet i ansøgningsmaterialet i overensstemmelse med artikel 12, stk. 3, første afsnit, litra i), er tilfredsstillende

3) på samme måde kunne sikre sig, navnlig i samråd med det nationale referencelaboratorium eller EF-referencelaboratoriet, at analysemetoden til påvisning af restkoncentrationer, som er foreslået af ansøgeren i overensstemmelse med artikel 12, stk. 3, litra j), andet led, er tilfredsstillende

4) i givet fald kunne kræve, at ansøgeren supplerer materialet med yderligere oplysninger om de i artikel 12-13d nævnte punkter. Når den kompetente myndighed gør brug af denne mulighed, suspenderes de i artikel 21 angivne frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er givet. Disse frister suspenderes ligeledes i den tid, der i påkommende tilfælde gives ansøgeren til at afgive mundtlig eller skriftlig forklaring.

▼B

Artikel 24

Medlemsstaterne træffer alle de bestemmelser, der er nødvendige for, at

a) de kompetente myndigheder kontrollerer, at fremstillerne og de, der indfører veterinærlægemidler fra tredjelande, er i stand til at gennemføre fremstillingen under overholdelse af de i artikel 12, stk. 3, litra d), indeholdte angivelser og/eller foretage kontrol efter de metoder, der er beskrevet i materialet i henhold til artikel 12, stk. 3, litra i)

b) de kompetente myndigheder i begrundede tilfælde kan give fremstillerne og de, der indfører veterinærlægemidler fra tredjelande, tilladelse til at lade visse dele af fremstillingen og/eller af den i litra a) fastsatte kontrol udføre af tredjemand; i så fald foretages de kompetente myndigheders kontrol også i disse virksomheder.

▼M1

Artikel 25

1. Ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen sender den kompetente myndighed indehaveren meddelelse om det produktresumé, der er godkendt.

2. Den kompetente myndighed træffer alle nødvendige foranstaltninger til at sikre, at oplysningerne vedrørende veterinærlægemidlet, herunder etikettering og indlægsseddel, er i overensstemmelse med de oplysninger, der blev godkendt i produktresuméet ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen eller senere.

▼M1

3. Den kompetente myndighed gør straks markedsføringstilladelsen sammen med produktresuméet for ethvert veterinærlægemiddel, den har godkendt, tilgængelig for offentligheden.

4. Den kompetente myndighed udarbejder en evalueringsrapport og bemærkninger til ansøgningsmaterialet, for så vidt angår resultaterne af de farmaceutiske prøver, sikkerhedsundersøgelser, undersøgelserne for restkoncentrationer samt de prækliniske og kliniske forsøg af det pågældende veterinærlægemiddel. Evalueringsrapporten ajourføres, så snart der foreligger nye oplysninger af betydning for evalueringen af det berørte veterinærlægemiddels kvalitet, sikkerhed eller virkning.

Den kompetente myndighed gør straks evalueringsrapporten ledsaget af begrundelsen for sin udtalelse direkte tilgængelig for offentligheden efter at have fjernet enhver oplysning af kommerciel fortrolig karakter.

▼B

Artikel 26

▼M1

1. Markedsføringstilladelse kan gøres betinget af, at indehaveren af markedsføringstilladelsen på den indre og/eller den ydre emballage samt på indlægssedlen, såfremt den kræves, angiver andre vigtige oplysninger til sikring eller beskyttelse af sundheden, herunder særlige forsigtighedsregler, der skal iagttages under brugen, og andre advarsler, som følger af de i artikel 12, stk. 3, litra j), og artikel 13-13d omhandlede undersøgelser og forsøg eller af den erfaring, der er opnået ved brugen af veterinærlægemidlet, efter at det er markedsført.

———————

3. Under særlige omstændigheder og efter samråd med ansøgeren kan udstedelsen af tilladelsen gøres betinget af, at ansøgeren indfører særlige mekanismer, navnlig for så vidt angår veterinærlægemidlets sikkerhed, orientering af de kompetente myndigheder om enhver hændelse i tilknytning til anvendelsen og om de foranstaltninger, der skal træffes. En sådan tilladelse udstedes kun af objektive og bevislige grunde. Fortsat tilladelse til markedsføring afhænger af en fornyet årlig vurdering af disse betingelser.

▼B

Artikel 27

1. Indehaveren, skal efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, for så vidt angår de i artikel 12, stk. 3, litra d) og i), omhandlede fremstillings- og kontrolmetoder, tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og indføre de ændringer, der er nødvendige for, at veterinærlægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

Disse ændringer skal godkendes af den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat.

▼M1

2. Den kompetente myndighed kan kræve, at ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen leverer stoffer i tilstrækkelige mængder til, at der kan foretages kontrol med henblik på påvisning af restkoncentrationer af de pågældende veterinærlægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter anmodning fra den kompetente myndighed bistå med sin tekniske sagkundskab for at gøre det lettere for det nationale referencelaboratorium, der er udpeget i medfør af Rådets direktiv 96/23/EF af 29. april 1996 om de kontrolforanstaltninger, der skal iværksættes for visse stoffer og restkoncentrationer heraf i levende dyr og produkter heraf ([1]), at iværksætte analysemetoden til påvisning af restkoncentrationer af veterinærlægemidler.

———————

([1]) EFT L 125 af 23.5.1996, s. 10. Ændret ved forordning (EF) nr. 806/2003 (EUT L 122 af 16.5.2003, s. 1).

▼M1

3. Indehaveren af tilladelsen fremlægger straks nye oplysninger for den kompetente myndighed, hvis de kan indebære ændringer af de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 12, stk. 3, 13, 13a, 13b og 14 eller i bilag I.

Indehaveren af tilladelsen er navnlig forpligtet til straks at underrette den kompetente myndighed om ethvert forbud eller enhver begrænsning, der pålægges af de kompetente myndigheder i de lande, hvor veterinærlægemidlet markedsføres, og om andre nye oplysninger, som vil kunne påvirke bedømmelsen af forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende veterinærlægemiddel.

For at forholdet mellem fordele og risici skal kunne vurderes kontinuerligt, kan de kompetente myndigheder til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge oplysninger, som godtgør, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt.

———————

5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal med henblik på at få meddelt en tilladelse straks underrette de kompetente myndigheder om enhver påtænkt ændring i de i artikel 12-13d omhandlede oplysninger eller dokumenter.

Artikel 27a

Når en markedsføringstilladelse er udstedt, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen den kompetente myndighed i den medlemsstat, som har udstedt tilladelsen, om, hvornår markedsføringen af veterinærlægemidlet faktisk påbegyndes i denne medlemsstat, under hensyntagen til de forskellige godkendte præsentationsmåder.

Indehaveren underretter endvidere den kompetente myndighed, hvis veterinærlægemidlet midlertidigt eller permanent ikke længere markedsføres i medlemsstaten. En sådan underretning skal, medmindre der foreligger særlige omstændigheder, ske mindst to måneder før afbrydelsen af markedsføringen.

Efter anmodning fra den kompetente myndighed, navnlig som led i lægemiddelovervågning, forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen den kompetente myndighed alle oplysninger om salgsmængden for veterinærlægemidlet, og alle oplysninger, som han er i besiddelse af om ordinationsmængden.

Artikel 28

1. Markedsføringstilladelsen er gyldig i fem år, jf. dog stk. 4 og 5.

2. Tilladelsen kan fornyes efter fem år på grundlag af en fornyet vurdering af forholdet mellem fordele og risici.

Med henblik herpå forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen en konsolideret liste over alle forelagte dokumenter med hensyn til kvalitet, sikkerhed og effektivitet, herunder alle ændringer, der er indført efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen, mindst seks måneder før gyldigheden af denne udløber i overensstemmelse med stk. 1. Den kompetente myndighed kan til enhver tid kræve, at ansøgeren forelægger de anførte dokumenter.

3. En markedsføringstilladelse, der er blevet fornyet, har ubegrænset gyldighed, medmindre den kompetente myndighed af berettigede grunde med relation til lægemiddelovervågning beslutter at forny den i endnu én femårsperiode i overensstemmelse med stk. 2.

4. Hvis en tilladelse ikke fører til faktisk markedsføring af det godkendte veterinærlægemiddel i den udstedende medlemsstat, bortfalder tilladelsen senest tre år efter udstedelsen.

5. Hvis et godkendt veterinærlægemiddel, der tidligere er blevet markedsført i den medlemsstat, der har udstedt tilladelsen, ikke

▼M1

længere markedsføres i denne medlemsstat i tre på hinanden følgende år, bortfalder tilladelsen til dette lægemiddel.

6. Under særlige omstændigheder og af hensyn til menneskers eller dyrs sundhed kan den kompetente myndighed fravige fra stk. 4 og 5. Sådanne fravigelser skal begrundes behørigt.

▼B

Artikel 29

Tilladelsen berører ikke det ansvar efter almindelige retsregler, der påhviler fremstilleren og eventuelt indehaveren af markedsføringstilladelsen.

▼M1

Artikel 30

Markedsføringstilladelse nægtes, hvis den dokumentation, der forelægges de kompetente myndigheder, ikke er i overensstemmelse med artikel 12-13d og 15.

Markedsføringstilladelse nægtes ligeledes, hvis det efter kontrol af de i artikel 12 og artikel 13, stk. 1, anførte dokumenter og oplysninger er klart,

a) at vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet ved forskriftsmæssig brug er negativ, idet der især tages højde for fordelene med hensyn til dyrenes sundhed og velfærd samt forbrugersikkerheden, når ansøgningen vedrører veterinærlægemidler til zooteknisk brug, eller

b) at veterinærlægemidlet ikke har nogen terapeutisk virkning eller lægemidlets terapeutiske virkning af ansøgeren er utilstrækkelig godtgjort for den dyreart, som skal være genstand for behandlingen, eller

c) at veterinærlægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning, eller

d) at den tilbageholdelsestid, som er angivet af ansøgeren er utilstrækkelig til, at fødevarer fremstillet af det behandlede dyr ikke indeholder restkoncentrationer, som kan være til fare for forbrugernes sundhed, eller er utilstrækkelig godtgjort, eller

e) at den etikettering eller indlægsseddel, der foreslås af ansøgeren, ikke er i overensstemmelse med nærværende direktiv, eller

f) at veterinærlægemidlet udbydes til salg til en anvendelse, som er forbudt i henhold til andre fællesskabsbestemmelser.

De kompetente myndigheder kan dog, så længe fællesskabsretlige forskrifter på området fortsat er under udarbejdelse, nægte at udstede en tilladelse til markedsføring af et veterinærlægemiddel, hvis dette er nødvendigt for at sikre beskyttelse af folkesundheden, forbrugerne eller dyrs sundhed.

Ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen har ansvaret for, at de indsendte dokumenter og data er korrekte.

KAPITEL 4

Procedure for gensidig anerkendelse og decentraliseret godkendelsesprocedure

Artikel 31

1. Der nedsættes en koordinationsgruppe med henblik på undersøgelse af alle spørgsmål vedrørende markedsføringstilladelser til et veterinærlægemiddel i to eller flere medlemsstater efter de i dette kapitel fastlagte procedurer. Agenturet varetager sekretariatsfunktionen for koordinationsgruppen.

▼M1

2. Koordineringsgruppen består af en repræsentant for hver medlemsstat, som udnævnes for en periode på tre år, der kan forlænges. Medlemmerne af koordinationsgruppen kan lade sig ledsage af sagkyndige.

3. Koordinationsgruppen fastsætter selv sin forretningsorden, der træder i kraft, efter at Kommissionen har afgivet positiv udtalelse. Forretningsordenen offentliggøres.

Artikel 32

1. For at opnå en markedsføringstilladelse til et veterinærlægemiddel i mere end en medlemsstat skal ansøgeren forelægge en ansøgning baseret på en identisk dokumentation i de berørte medlemsstater. Dokumentationen, der vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal omfatte samtlige administrative oplysninger samt det videnskabelige og tekniske materiale, der er omhandlet i artikel 12-14. Dokumentationen, der fremlægges, skal indeholde en liste over de medlemsstater, der er omfattet af ansøgningen.

Ansøgeren anmoder en af disse medlemsstater om at fungere som referencemedlemsstat og om at udarbejde en evalueringsrapport vedrørende veterinærlægemidlet i overensstemmelse med stk. 2 eller 3.

Evalueringsrapporten skal i givet fald indeholde en analyse i henhold til artikel 13, stk. 5, eller artikel 13a, stk. 3.

2. Hvis der på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, allerede er udstedt en markedsføringstilladelse til det pågældende veterinærlægemiddel, anerkender de berørte medlemsstater den tilladelse, der er udstedt af referencemedlemsstaten. Til dette formål anmoder indehaveren af markedsføringstilladelsen referencemedlemsstaten om at udarbejde en evalueringsrapport eller i givet fald ajourføre den eksisterende evalueringsrapport. Referencemedlemsstaten udarbejder eller ajourfører evalueringsrapporten senest 90 dage efter modtagelsen af den gyldige anmodning herom. Den godkendte evalueringsrapport, det godkendte produktresumé, den godkendte etikettering og den godkendte indlægsseddel fremsendes til de berørte medlemsstater og ansøgeren.

3. Hvis der på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, ikke foreligger en markedsføringstilladelse til det pågældende veterinærlægemiddel, anmoder ansøgeren referencemedlemsstaten om at udarbejde et udkast til evalueringsrapport, et udkast til produktresumé og et udkast til etikettering og indlægsseddel. Referencemedlemsstaten udarbejder disse udkast senest 120 dage efter modtagelsen af den gyldige anmodning herom og fremsender dem til de berørte medlemsstater og ansøgeren.

4. Senest 90 dage efter modtagelsen af dokumenterne omhandlet i stk. 2 og 3 godkender de berørte medlemsstater evalueringsrapporten, produktresuméet samt etiketteringen og indlægssedlen, og underretter referencemedlemsstaten herom. Sidstnævnte registrerer, at der er enighed, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom.

5. Senest 30 dage efter, at der er fastslået enighed, vedtager alle de medlemsstater, i hvilke der er indgivet en ansøgning i henhold til stk. 1, en afgørelse, som stemmer overens med evalueringsrapporten, produktresuméet samt etiketteringen og indlægssedlen, således som de er blevet godkendt.

Artikel 33

1. Hvis en medlemsstat på grund af en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet ikke kan godkende evalueringsrapporten, produktresuméet, etiketteringen eller indlægssedlen inden for fristen fastsat i artikel 32, stk. 4, sender den en detaljeret begrundelse herfor til referencemedlemsstaten, de øvrige berørte

▼M1

medlemsstater og ansøgeren. De omstridte punkter forelægges straks koordinationsgruppen.

Hvis en medlemsstat, hvori en ansøgning er blevet indgivet, henviser til begrundelserne i artikel 71, stk. 1, skal denne medlemsstat med hensyn til dette kapitel ikke længere betragtes som en berørt medlemsstat.

2. Kommissionen vedtager retningslinjer, hvori det defineres, hvad der forstås ved en potentiel alvorlig risiko for menneskers og dyrs sundhed eller for miljøet.

3. I koordinationsgruppen gør alle de i stk. 1 omhandlede medlemsstater deres yderste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes. De giver ansøgeren mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt. Hvis medlemsstaterne når til enighed inden for en frist på 60 dage regnet fra tidspunktet for meddelelsen af de omstridte punkter i koordinationsgruppen, registrerer referencemedlemsstaten, at der er opnået enighed, afslutter proceduren og underretter ansøgeren herom. Artikel 32, stk. 5, finder anvendelse.

4. Hvis medlemsstaterne ikke når til enighed inden for fristen på 60 dage, underrettes agenturet straks med henblik på anvendelse af proceduren fastsat i artikel 36, 37 og 38. Der fremsendes en detaljeret beskrivelse af de omstridte spørgsmål og af grundene til uenigheden til agenturet. Ansøgeren får udleveret en genpart af disse oplysninger.

5. Så snart ansøgeren har fået meddelelse om, at sagen er forelagt agenturet, sender han straks dette en genpart af de i artikel 32, stk. 1, første afsnit, omhandlede oplysninger og dokumenter.

6. I det i stk. 4 omhandlede tilfælde kan de medlemsstater, der har godkendt referencemedlemsstatens evalueringsrapport og produktresuméet, efter anmodning fra ansøgeren tillade markedsføring af veterinærlægemidlet uden at afvente resultatet af den i artikel 36 fastsatte procedure. I så fald foregriber tilladelsen ikke udfaldet af denne procedure.

Artikel 34

1. Er et veterinærlægemiddel genstand for flere ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er indgivet i henhold til artikel 12-14, og har medlemsstaterne vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser om godkendelse, suspension eller tilbagetrækning af denne, kan en medlemsstat, Kommissionen eller indehaveren af markedsføringstilladelsen indbringe sagen for Udvalget for Veterinærlægemidler, i det efterfølgende benævnt »udvalget«, for at få den behandlet efter proceduren i artikel 36, 37 og 38.

2. Med henblik på at fremme harmoniseringen af veterinærlægemidler, som er godkendt i Fællesskabet, og at forbedre virkningen af artikel 10 og 11, fremsender medlemsstaterne senest den 30. april 2005 en liste over lægemidler, for hvilke der skal udarbejdes harmoniserede produktresuméer til koordinationsgruppen.

Koordinationsgruppen udarbejder en liste over lægemidler på baggrund af medlemsstaternes forslag og fremsender denne til Kommissionen.

Lægemidlerne på denne liste er omfattet af stk. 1 i overensstemmelse med den tidsplan, der er fastsat i samarbejde med agenturet.

Kommissionen fastsætter den endelige liste og tidsplanen i samråd med agenturet og efter høring af de berørte parter.

Artikel 35

1. Medlemsstaterne eller Kommissionen eller ansøgeren eller indehaveren af en markedsføringstilladelse skal i særlige tilfælde, hvor Fællesskabets interesser er berørt, indbringe spørgsmålet for udvalget for at få det behandlet efter proceduren i artikel 36, 37 og 38, inden der træffes

▼M1

afgørelse om en ansøgning, en suspension eller en tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om en hvilken som helst anden ændring i betingelserne for en markedsføringstilladelse, der forekommer påkrævet, navnlig under hensyntagen til oplysninger, der er indsamlet i henhold til afsnit VII.

Den berørte medlemsstat eller Kommissionen angiver klart, hvilket spørgsmål der er forelagt udvalget til behandling, og underretter ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

Medlemsstaterne og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sender udvalget alle tilgængelige oplysninger om den pågældende sag.

2. Hvis indbringelsen for udvalget vedrører en række lægemidler eller en terapeutisk gruppe, kan agenturet begrænse proceduren til bestemte dele af tilladelsen.

I så fald finder artikel 39 kun anvendelse på disse lægemidler, hvis de er omfattet af proceduren for markedsføringstilladelse omhandlet i dette kapitel.

Artikel 36

1. Når der henvises til proceduren i denne artikel, behandler udvalget den forelagte sag og afgiver begrundet udtalelse senest 60 dage efter, at det har fået sagen forelagt.

I de tilfælde, der forelægges udvalget i henhold til artikel 34 og 35, kan udvalget dog forlænge denne frist med i alt 90 dage under hensyntagen til de synspunkter, som de berørte indehavere af markedsføringstilladelse måtte fremsætte.

I hastetilfælde kan udvalget på forslag af formanden fastsætte en kortere frist.

2. Til behandling af sagen udpeger udvalget et af sine medlemmer til rapportør. Udvalget kan ligeledes udpege uafhængige eksperter, som skal rådgive det om bestemte spørgsmål. Når udvalget udpeger sådanne eksperter, definerer det deres opgaver og fastsætter en frist for udførelsen heraf.

3. Inden udvalget afgiver sin udtalelse, giver det ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at fremsætte skriftlige eller mundtlige bemærkninger inden for en frist, som denne fastsætter.

Udvalgets udtalelse ledsages af udkastet til produktresumé og forslagene til etikettering og indlægsseddel.

Hvis udvalget finder det hensigtsmæssigt, kan det opfordre en hvilken som helst anden person til at fremlægge oplysninger om den sag, det har til behandling.

Udvalget kan suspendere fristen omhandlet i stk. 1 for at give ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at forberede sine bemærkninger.

4. Agenturet underretter straks ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen herom, hvis udvalget i sin udtalelse fastslår:

— at ansøgningen ikke opfylder godkendelseskriterierne, eller

— at produktresuméet som foreslået af ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen i henhold til artikel 14 bør ændres, eller

— at tilladelsen bør gøres afhængig af visse betingelser, dvs. betingelser, der anses for at være af afgørende betydning for en sikker og virkningsfuld brug af veterinærlægemidlet, herunder lægemiddelovervågning, eller

▼M1

— at en markedsføringstilladelse bør suspenderes, ændres eller tilbagekaldes.

Senest 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen kan ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen skriftligt meddele agenturet, at han ønsker afgørelsen taget op til fornyet overvejelse. I så fald sender han agenturet en detaljeret begrundelse for sin anmodning senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen.

Senest 60 dage efter modtagelsen af begrundelsen for anmodningen tager udvalget sin udtalelse op til fornyet overvejelse i overensstemmelse med artikel 62, stk. 1, andet afsnit, i forordning (EF) nr. 726/2004. Udvalgets konklusioner vedrørende anmodningen vedlægges den evalueringsrapport, der er omhandlet i stk. 5 i nærværende artikel.

5. Senest 15 dage efter, at udvalget har vedtaget sin endelige udtalelse, sender agenturet denne til medlemsstaterne, Kommissionen og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med en rapport med en redegørelse for vurderingen af veterinærlægemidlet og begrundelsen for dets konklusioner.

Hvis en udtalelse støtter udstedelse eller forlængelse af en markedsføringstilladelse, vedlægges udtalelsen følgende dokumenter:

a) et udkast til produktresumé som omhandlet i artikel 14; dette afspejler om nødvendigt forskellene i de veterinære forhold i medlemsstaterne

b) eventuelle betingelser for udstedelse af tilladelsen som omhandlet i stk. 4

c) nærmere angivelse af eventuelle anbefalede betingelser eller begrænsninger med hensyn til en sikker og virkningsfuld anvendelse af veterinærlægemidlet, og

d) forslag til etikettering og indlægsseddel.

Artikel 37

Senest 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen udarbejder Kommissionen et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen, under hensyn til fællesskabsretten.

Hvis der i henhold til udkastet til afgørelse skal udstedes en markedsføringstilladelse, vedlægges dokumenterne omhandlet i artikel 36, stk. 5, andet afsnit, som bilag.

Hvis udkastet til afgørelse undtagelsesvis ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, vedlægger Kommissionen som bilag en nøje redegørelse for grundene til forskellene.

Udkastet til afgørelse fremsendes til medlemsstaterne og ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen.

▼B

Artikel 38

▼M1

1. Kommissionen træffer endelig afgørelse i overensstemmelse med og senest 15 dage efter afslutning af proceduren i artikel 89, stk. 3.

▼B

2. Forretningsordenen for det stående udvalg, der nedsættes ved artikel 89, stk. 1, tilpasses for at tage hensyn til de opgaver, der påhviler det i henhold til dette kapitel.

Disse tilpasninger indebærer følgende:

— bortset fra de tilfælde, der er omhandlet i artikel 37, tredje afsnit, afgiver det stående udvalg skriftlig udtalelse

▼M1

— den enkelte medlemsstat har en frist på 22 dage til at sende Kommissionen sine skriftlige bemærkninger vedrørende udkastet til afgørelse. Hvis afgørelsen er af hastende karakter, kan formanden dog fastsætte en kortere frist, afhængigt af hvor meget spørgsmålet haster. Bortset fra helt ekstraordinære omstændigheder må fristen ikke være kortere end fem dage

— den enkelte medlemsstat har mulighed for skriftligt at indgive anmodning om, at udkastet til afgørelse tages op på et plenarmøde i det stående udvalg.

▼B

Når de skriftlige bemærkninger fra en medlemsstat efter Kommissionens opfattelse rejser vigtige nye videnskabelige eller tekniske spørgsmål, som ikke er berørt i agenturets udtalelse, afbryder formanden proceduren og sender ansøgningen tilbage til agenturet til yderligere overvejelse.

Kommissionen vedtager de nødvendige gennemførelsesbestemmelser til dette stykke efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

▼M1

3. Den i stk. 1 omhandlede afgørelse fremsendes til samtlige medlemsstater og meddeles ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen til orientering. De berørte medlemsstater og referencemedlemsstaten udsteder eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen eller foretager de ændringer i markedsføringstilladelsen, der måtte være nødvendige med henblik på at efterkomme afgørelsen, senest 30 dage efter, at denne er meddelt, og henviser i den forbindelse til afgørelsen. De underretter Kommissionen og agenturet herom.

▼B

Artikel 39

1. Enhver ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ændre en markedsføringstilladelse, som er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette kapitel, forelægges alle de medlemsstater, som tidligere har godkendt det pågældende veterinærlægemiddel.

Kommissionen vedtager i samråd med agenturet de nødvendige foranstaltninger for gennemgang af ændringer i betingelserne i en markedsføringstilladelse.

▼M1

_____

▼B

Disse foranstaltninger vedtages af Kommissionen i form af en gennemførelsesforordning efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

2. I tilfælde hvor Kommissionen forelægges en voldgifts sag, finder proceduren i artikel 36, 37 og 38 tilsvarende anvendelse på ændringer i markedsføringstilladelser.

Artikel 40

1. Finder en medlemsstat det nødvendigt at ændre betingelserne i en markedsføringstilladelse, der er udstedt i henhold til bestemmelserne i dette afsnit, eller at suspendere eller tilbagekalde den for at beskytte menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, indbringer den straks sagen for agenturet for at få den behandlet efter procedurerne i artikel 36, 37 og 38.

2. Uanset bestemmelserne i artikel 35 kan medlemsstaterne undtagelsesvis, når det af hensyn til menneskers eller dyrs sundhed eller til miljøet er påkrævet, at der handles hurtigt, indtil en endelig afgørelse er vedtaget, suspendere markedsføringen og anvendelsen af det pågældende lægemiddel på deres område. De underretter senest den følgende

▼B

arbejdsdag Kommissionen og de øvrige medlemsstater om begrundelsen herfor.

Artikel 41

Artikel 39 og 40 finder tilsvarende anvendelse på veterinærlægemidler, der er godkendt af medlemsstater på grundlag af en udtalelse fra udvalget, som er afgivet i henhold til artikel 4 i direktiv 87/22/EØF inden den 1. januar 1995.

Artikel 42

1. Agenturet offentliggør en årsrapport om anvendelsen af procedurerne i dette kapitel og sender Europa-Parlamentet og Rådet denne rapport til underretning.

▼M1

2. Mindst hvert tiende år offentliggør Kommissionen en rapport om erfaringerne med anvendelsen af de procedurer, der er beskrevet i dette kapitel, og foreslår alle de ændringer, som måtte være nødvendige for at forbedre disse procedurer. Kommissionen fremsender denne rapport til Europa-Parlamentet og Rådet.

Artikel 43

Artikel 33, stk. 4, 5 og 6, og artikel 34-38 finder ikke anvendelse på de homøopatiske veterinærlægemidler omhandlet i artikel 17.

Artikel 32-38 finder ikke anvendelse på de homøopatiske veterinærlægemidler omhandlet i artikel 19, stk. 2.

▼B

AFSNIT IV

FREMSTILLING OG INDFØRSEL

Artikel 44

1. Medlemsstaterne træffer de nødvendige forholdsregler til, at fremstillingen af veterinærlægemidler på deres område gøres betinget af en tilladelse. Denne tilladelse til fremstilling kræves, selv om de fremstillede veterinærlægemidler er beregnet til udførsel.

2. Den i stk. 1 omhandlede tilladelse kræves både for den fuldstændige og for den delvise fremstilling, samt for processerne i forbindelse med opdeling, indpakning og præsentation.

Denne tilladelse kræves dog ikke for forarbejdning, opdelinger og ændringer af indpakning eller præsentation, for så vidt disse processer udelukkende udføres med henblik på detailudlevering ved farmaceuter på et apotek eller ved andre personer, der i henhold til loven i medlemsstaterne har tilladelse til at udføre de omtalte processer.

3. Den i stk. 1 omhandlede tilladelse kræves også for indførsler fra tredjelande til en medlemsstat, og med henblik herpå finder dette afsnit og artikel 83 anvendelse på sådanne indførsler på samme måde, som de finder anvendelse på fremstilling.

Medlemsstaterne træffer de nødvendige forholdsregler til, at veterinærlægemidler, der indføres på deres område fra tredjelande, og som er bestemt for en anden medlemsstat, ledsages af en kopi af den i stk. 1 omtalte tilladelse.

▼M1

4. Medlemsstaterne sender en genpart af fremstillingstilladelsen omhandlet i stk. 1 til agenturet. Agenturet indfører disse oplysninger i den fællesskabsdatabase, der er omhandlet i artikel 80, stk. 6.

▼B

Artikel 45

For at opnå fremstillingstilladelsen skal ansøgeren godtgøre, at han mindst opfylder følgende krav:

a) nærmere angive, hvilke veterinærlægemidler og dispenseringsformer, der skal fremstilles og/eller indføres, samt stedet for deres fremstilling og/eller kontrol

b) til fremstilling eller indførsel af dem råde over lokaler, teknisk udstyr og kontrolmuligheder, der er egnede og tilstrækkelige, og som opfylder de lovmæssige krav, som den pågældende medlemsstat stiller, såvel med hensyn til fremstilling og kontrol som med hensyn til opbevaring af lægemidlerne, alt under hensyntagen til artikel 24

c) have mindst én person, der er sagkyndig i henhold til artikel 52, til rådighed.

Ansøgeren skal forsyne sin ansøgning med beviser for, at han opfylder disse krav.

Artikel 46

1. Medlemsstatens kompetente myndighed meddeler først fremstillingstilladelsen efter at have sikret sig, ved en undersøgelse foretaget af dens repræsentanter, at de i henhold til artikel 45 givne oplysninger er korrekte.

2. For at sikre overholdelsen af de i artikel 45 fastsatte betingelser kan der til tilladelsen knyttes visse forpligtelser, der pålægges enten ved dens udstedelse eller på et senere tidspunkt.

3. Tilladelsen gælder kun for de i ansøgningen anførte lokaler samt for de i samme ansøgning anførte veterinærlægemidler og dispenseringsformer.

Artikel 47

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at sagsbehandlingen vedrørende fremstillingstilladelsen ikke overskrider 90 dage regnet fra datoen for den kompetente myndigheds modtagelse af ansøgningen.

Artikel 48

Såfremt indehaveren af fremstillingstilladelsen anmoder om ændring af en af de i artikel 45, stk. 1, litra a) og b), omhandlede oplysninger, må sagsbehandlingen vedrørende denne anmodning ikke vare længere end 30 dage. Denne frist kan i særlige tilfælde forlænges til 90 dage.

Artikel 49

Medlemsstatens kompetente myndighed kan af ansøgeren kræve yderligere oplysninger for så vidt angår de i henhold til artikel 45 indhentede oplysninger samt for så vidt angår den i artikel 52 omhandlede sagkyndige person; når den kompetente myndighed gør brug af denne mulighed, suspenderes de i artikel 47 og 48 fastsatte frister, indtil de krævede yderligere oplysninger er tilvejebragt.

Artikel 50

Indehaveren af fremstillingstilladelsen er forpligtet til mindst:

a) at råde over personale, der opfylder de i den pågældende medlemsstat gældende lovmæssige krav, både med hensyn til fremstilling og kontrol

▼B

b) kun at udlevere de tilladte veterinærlægemidler i overensstemmelse med de pågældende medlemsstaters lovgivning

c) på forhånd at underrette de kompetente myndigheder om enhver ændring, han måtte ønske at foretage i en af de i henhold til artikel 45 givne oplysninger; de kompetente myndigheder underrettes dog omgående i tilfælde af uforudset udskiftning af den i artikel 52 omhandlede sagkyndige person

d) til enhver tid at give repræsentanter for den pågældende medlemsstats kompetente myndigheder adgang til sine lokaler

e) at sætte den i artikel 52 omhandlede sagkyndige person i stand til at udføre sin opgave, navnlig ved at stille alle nødvendige midler til hans rådighed

▼M1

f) at overholde principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for lægemidler og kun anvende aktive stoffer som råvarer, der er fremstillet i overensstemmelse med de udførlige retningslinjer for god fremstillingspraksis for råvarer

▼B

g) at føre nøjagtige optegnelser over alle veterinærlægemidler, som han har leveret, herunder prøver, i overensstemmelse med lovgivningen i bestemmelseslandet. Mindst følgende oplysninger skal noteres for hver transaktion, hvad enten den sker mod vederlag eller ej:

— dato

— veterinærlægemidlets benævnelse

— leveret mængde

— modtagerens navn og adresse

— partiets nummer.

Disse optegnelser skal i kontroløjemed holdes til rådighed for de kompetente myndigheder i mindst tre år.

▼M1

Artikel 50a

1. I dette direktiv forstås ved fremstilling af aktive stoffer, der anvendes som råvarer, fuldstændig eller delvis fremstilling eller import af et aktivt stof, der anvendes som råvare, som defineret i bilag I, 2. del, afdeling C, samt de forskellige processer i forbindelse med opdeling, indpakning eller præsentation forud for dets anvendelse i et veterinærlægemiddel, herunder ompakning og nyetikettering foretaget bl.a. af en forhandler af råstoffer.

2. Alle ændringer, der måtte være nødvendige for at ajourføre bestemmelserne i stk. 1 af hensyn til de videnskabelige fremskridt, vedtages efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

▼B

Artikel 51

De principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler, som er omhandlet i artikel 50, litra f), vedtages i form af et direktiv i overensstemmelse med proceduren i artikel 89, stk. 2.

Detaljerede retningslinjer, som er i overensstemmelse med de nævnte principper, offentliggøres af Kommissionen og revideres efter behov for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling.

▼M1

De i artikel 50, litra f), omhandlede principper for god fremstillingspraksis for aktive stoffer, der anvendes som råvarer, vedtages i form af udførlige retningslinjer.

▼M1

Kommissionen offentliggør desuden retningslinjer om form og indhold af tilladelsen omhandlet i artikel 44, stk. 1, af rapporterne omhandlet i artikel 80, stk. 3, og af attesten for god fremstillingspraksis omhandlet i artikel 80, stk. 5.

▼B

Artikel 52

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at indehaveren af fremstillingstilladelsen til stadighed råder over mindst en sagkyndig person, der opfylder de i artikel 53 fastsatte betingelser, og som især er ansvarlig for udførelsen af de i artikel 55 definerede opgaver.

2. Hvis indehaveren af tilladelsen personlig opfylder de i artikel 53 fastlagte betingelser, kan han selv påtage sig det i stk. 1 omhandlede ansvar.

Artikel 53

▼M1

1. Medlemsstaterne drager omsorg for, at den sagkyndige person omhandlet i artikel 52, stk. 1, opfylder de i stk. 2 og 3 i nærværende artikel omhandlede krav til kvalifikationer.

▼B

2. Den sagkyndige skal være i besiddelse af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for et universitetsstudium — eller et studium, som af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — omfattende mindst fire års teoretisk og praktisk undervisning i en af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, lægevidenskab, veterinærvidenskab, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi samt biologi.

Dog kan minimumsvarigheden af universitetsstudiet være på tre et halvt år, hvis det efterfølges af en teoretisk og praktisk uddannelse, afsluttet med en eksamen på universitetsniveau, af en varighed på mindst et år og omfattende en praktikanttid på mindst seks måneder i et apotek, der er åbent for offentligheden.

Hvis der i en medlemsstat samtidig findes to universitetsuddannelser eller to studier, som af den pågældende stat anerkendes som dækkende hinanden, hvoraf den ene strækker sig over fire år og den anden over tre år, anses eksamensbeviset, certifikatet eller andet kvalifikationsbevis for den treårige universitetsuddannelse — eller den uddannelse, der anerkendes som svarende hertil — for at opfylde det i første afsnit omhandlede krav om varighed, for så vidt eksamensbeviserne, certifikaterne eller andre kvalifikationsbeviser for de to studier af den pågældende stat anerkendes som havende samme værdi.

Studiet omfatter teoretisk og praktisk undervisning, der mindst omfatter følgende grundfag:

— eksperimentalfysik

— almen og uorganisk kemi

— organisk kemi

— analytisk kemi

— farmaceutisk kemi, herunder lægemiddelanalyse

— almindelig og anvendt biokemi (medicinsk)

— fysiologi

— mikrobiologi

— farmakologi

— farmaceutisk teknologi

— toksikologi

▼B

— farmakognosi (studiet af sammensætningen og virkningerne af de virksomme stoffer i naturprodukter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse).

Undervisningen i disse fag skal gives på en sådan måde, at den pågældende bliver i stand til at opfylde de i artikel 55 nærmere angivne forpligtelser.

I det omfang visse eksamensbeviser, certifikater eller andre kvalifikationsbeviser, som er nævnt i første afsnit, ikke opfylder de i dette stykke nævnte kriterier, sikrer medlemsstatens kompetente myndigheder sig, at den pågældende i disse fag aflægger bevis for fyldestgørende kundskaber for så vidt angår fremstilling og kontrol af veterinærlægemidler.

3. Den sagkyndige person skal have praktisk erfaring i mindst to år i en eller flere virksomheder med fremstillingstilladelse omfattende kvalitativ analyse af lægemidler, kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige afprøvning og kontrol til sikring af lægemidlernes kvalitet.

Varigheden af den praktiske erfaring kan afkortes med et år, hvis universitetsuddannelsen strækker sig over mindst fem år, og med halvandet år, hvis studiet strækker sig over mindst seks år.

Artikel 54

▼M1

1. En person, der i en medlemsstat udøver den i artikel 52, stk. 1, omhandlede persons virksomhed på tidspunktet for iværksættelsen af direktiv 81/851/EØF uden at opfylde de i artikel 53 omhandlede krav til kvalifikationer, er kvalificeret til fortsat at udøve denne virksomhed i Fællesskabet.

▼B

2. Indehaveren af et eksamensbevis, certifikat eller andet kvalifikationsbevis for fuldført universitetsstudium — eller et studium, der af den pågældende medlemsstat anerkendes som svarende hertil — inden for en videnskabelig disciplin, som kvalificerer den pågældende til at udøve den i artikel 52 omhandlede persons virksomhed i overensstemmelse med denne stats lovgivning, kan — når han har begyndt sin uddannelse før den 9. oktober 1981 — anses for kvalificeret til i denne medlemsstat at påtage sig den i artikel 52 omhandlede persons hverv, forudsat at han tidligere, før den 9. oktober 1991, i mindst to år direkte under den i artikel 52 omhandlede persons ledelse har udøvet tilsynsvirksomhed for fremstilling og/eller udført kvalitativ og kvantitativ analyse af de virksomme stoffer samt de prøver og den kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af veterinærlægemidlerne, i en eller flere virksomheder, der har opnået fremstillingstilladelse.

Når den pågældende har opnået den praktiske erfaring, der er omhandlet i første afsnit, før den 9. oktober 1971, forlanges der et ekstra års praktisk erfaring svarende til de betingelser, der er omhandlet i første afsnit; denne supplerende praktiske erfaring skal være opnået umiddelbart inden udøvelsen af disse aktiviteter.

Artikel 55

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at den i artikel 52 omhandlede sagkyndige person, uanset hans forhold til indehaveren af fremstillingstilladelsen, inden for rammerne af de i artikel 56 omhandlede procedurer er ansvarlig for overvågelsen af:

a) at ethvert parti veterinærlægemidler, der er fremstillet i den pågældende medlemsstat, er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med den gældende lovgivning i denne medlemsstat og under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen godkendte betingelser

▼M1

b) at ethvert særskilt parti af veterinærlægemidler, der er importeret fra tredjelande, uanset om de er fremstillet i Fællesskabet, i en medlemsstat har været underkastet en fuldstændig kvalitativ analyse, en kvantitativ analyse af i det mindste alle aktive stoffer og enhver anden prøve eller kontrol, der er nødvendig for at sikre kvaliteten af veterinærlægemidlerne under iagttagelse af de ved meddelelsen af markedsføringstilladelsen fastsatte betingelser.

▼B

Partier af veterinærlægemidler, som således er kontrolleret i en medlemsstat, fritages for ovennævnte kontrol, når de markedsføres i en anden medlemsstat ledsaget af kontrolbeviser, underskrevet af den sagkyndige person.

2. I de tilfælde, hvor veterinærlægemidler importeres fra et tredjeland, og Fællesskabet har truffet egnede foranstaltninger med eksportlandet for at sikre, at fremstilleren af veterinærlægemidlet anvender standarder for god fremstillingspraksis, der mindst svarer til de af Fællesskabet fastsatte standarder, og for at sikre, at den under stk. 1, første afsnit, litra b), omhandlede kontrol er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person fritages for ansvar for at udøve denne kontrol.

3. I alle tilfælde, og navnlig når veterinærlægemidlerne udbydes til salg, skal den sagkyndige person i en dertil bestemt journal eller et tilsvarende dokument attestere, at hvert særskilt fremstillet parti opfylder bestemmelserne i denne artikel; denne journal eller det tilsvarende dokument skal ajourføres, efterhånden som arbejdsprocesserne afsluttes, og stilles til rådighed for de kompetente myndigheders repræsentanter i en periode, der er i overensstemmelse med den pågældende medlemsstats bestemmelser, dog i mindst fem år.

Artikel 56

Medlemsstaterne sikrer ved egnede administrative foranstaltninger eller ved bestemmelser for faglig adfærd, at den i henhold til artikel 52 sagkyndige person overholder sine forpligtelser.

Medlemsstaterne kan bestemme, at denne person midlertidigt suspenderes, hvis der indledes en administrativ eller disciplinær procedure imod ham for pligtforsømmelse.

Artikel 57

Bestemmelserne i nærværende afsnit gælder for homøopatiske veterinærlægemidler.

AFSNIT V

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Artikel 58

1. ►M1 Veterinærlægemidlernes indre og ydre emballage skal, medmindre de er omfattet af artikel 17, stk. 1, godkendes af de kompetente myndigheder. Emballagen skal være forsynet med følgende letlæselige oplysninger, som skal være i overensstemmelse med de oplysninger og dokumenter, der er forelagt i henhold til artikel 12-13d, og produktresuméet: ◄

▼M1

a) lægemidlets navn fulgt af styrke og dispenseringsform. Fællesnavnet medtages, såfremt lægemidlet kun indeholder et enkelt aktivt stof, og såfremt navnet er et særnavn

b) den kvalitative og kvantitative sammensætning af aktive stoffer angivet pr. enhed eller alt efter indgivelsesform for en bestemt mængde eller vægt, under anvendelse af fællesnavne

▼B

c) fabrikationspartiets nummer

d) markedsføringstilladelsens nummer

▼M1

e) navn eller firmanavn og bopæl eller hjemsted for indehaveren af markedsføringstilladelsen og for den repræsentant, der måtte være udpeget af indehaveren af markedsføringstilladelsen

f) de dyrearter, til hvilke veterinærlægemidlet er bestemt, samt anvendelsesmåde og om nødvendigt indgiftsmåde. Der afsættes plads på emballagen til angivelse af den ordinerede dosering

g) tilbageholdelsestiden for veterinærlægemidler til behandling af fødevareproducerende dyrearter for alle de berørte dyrearter og for de forskellige berørte fødevarer (kød og slagteaffald, æg, mælk og honning), herunder for fødevarer uden tilbageholdelsestid

▼B

h) angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog

i) eventuelle særlige forsigtighedsregler ved opbevaring

▼M1

j) eventuelle særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra veterinærlægemidler, samt en henvisning til eksisterende egnede indsamlingssystemer

▼B

k) eventuelt de i henhold til artikel 26, stk. 1, påbudte oplysninger

▼M1

l) påskriften »til veterinær brug«, eller for så vidt angår de lægemidler omhandlet i artikel 67 påskriften »til veterinær brug — udlevering kræver dyrlægerecept«.

▼B

2. Dispenseringsformen og indholdsangivelsen efter vægt, rumfang eller dosisenhed behøver kun at være angivet på den ydre emballage.

3. For så vidt de vedrører den kvalitative og kvantitative sammensætning af virksomme stoffer i veterinærlægemidler, finder bestemmelserne i bilag I, 1. del, afdeling A, anvendelse på de under stk. 1, litra b), omhandlede oplysninger.

4. De i henhold til stk. 1, litra f) til l), foreskrevne oplysninger skal på den ydre emballage og på beholderen være affattet på det eller de sprog, som anvendes i det land, hvor lægemidlet bringes i handelen.

▼M1

5. Medlemsstaterne kan for så vidt angår lægemidler, hvortil der er udstedt en markedsføringstilladelse i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, tillade eller kræve, at den ydre emballage forsynes med supplerende oplysninger med hensyn til forhandling, besiddelse, salg eller eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, såfremt disse oplysninger ikke er i strid med fællesskabsretten eller markedsføringstilladelsen og ikke har karakter af reklame.

Disse supplerende oplysninger skal stå i en blå ramme, således at de klart adskilles fra oplysningerne omhandlet i stk. 1.

▼B

Artikel 59

▼M1

1. For så vidt angår ampuller skal oplysningerne anført i artikel 58, stk. 1, påføres den ydre emballage. Den indre emballage behøver derimod kun at være forsynet med følgende oplysninger:

▼B

— veterinærlægemidlets benævnelse

▼B

— mængden af virksomme stoffer

— indgiftsvejen

— fabrikationspartiets nummer

— seneste anvendelsesdato

— påskriften »til veterinær brug«.

▼M1

2. Med hensyn til andre mindre indre emballageenheder end ampuller, som kun indeholder en enkelt dosis, og på hvilke det er umuligt at anføre de i stk. 1 omhandlede oplysninger, gælder artikel 58, stk. 1, 2 og 3, kun for den ydre emballage.

3. De i henhold til stk. 1, tredje og sjette led, foreskrevne oplysninger skal på den ydre emballage og indre emballage være affattet på det eller de sprog, som anvendes i det land, hvor lægemidlet markedsføres.

Artikel 60

Såfremt der ikke findes nogen ydre emballage, skal oplysningerne foreskrevet for den ydre emballage, jf. artikel 58 og 59, være anført på den indre emballage.

▼B

Artikel 61

▼M1

1. Et veterinærlægemiddels pakning skal indeholde en indlægsseddel, medmindre alle de i denne artikel krævede oplysninger er angivet på den indre og den ydre emballage. Medlemsstaterne træffer de nødvendige forholdsregler til at sikre, at indlægssedlen kun vedrører det veterinærlægemiddel, som den er vedføjet. Indlægssedlen skal affattes på et letforståeligt sprog på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres.

Første afsnit er ikke til hinder for, at indlægssedlen kan være affattet på flere forskellige sprog, under forudsætning af at de samme oplysninger anføres på alle sprog.

De kompetente myndigheder kan fravige kravet om, at visse oplysninger skal opføres på etiketten og indlægssedlen for bestemte veterinærlægemidler, og at indlægssedlen skal affattes på det eller de officielle sprog i den medlemsstat, hvor veterinærlægemidlet markedsføres, når det pågældende veterinærlægemiddel kun er tiltænkt indgivet af en dyrlæge.

2. De kompetente myndigheder skal godkende indlægssedlen. Den skal mindst, i denne rækkefølge, indeholde følgende oplysninger, som skal være i overensstemmelse med de oplysninger og dokumenter, der er forelagt i henhold til artikel 12-13d, og med det godkendte produktresumé:

a) navn eller firmanavn og bopæl eller hjemsted for indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald for fremstilleren og i givet fald for repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen

b) veterinærlægemidlets navn fulgt af styrke og dispenseringsform. Fællesnavnet medtages, såfremt lægemidlet kun indeholder et enkelt aktivt stof, og såfremt navnet er et særnavn. Er lægemidlet godkendt efter proceduren i artikel 31-43 under forskellige navne i de berørte medlemsstater, anføres en liste over de godkendte navne for hver enkelt medlemsstat

▼B

c) terapeutiske indikationer

d) kontraindikationer og bivirkninger, i det omfang sådanne oplysninger er nødvendige for anvendelsen af veterinærlægemidlet

▼B

e) de dyrearter, for hvilke veterinærlægemidlet er bestemt, dosering i forhold til disse arter, anvendelsesområde, herunder indgiftsvej og eventuelt angivelser for korrekt anvendelse

f) ventetiden, også selv om denne er lig nul, for veterinærlægemidler, som gives til levnedsmiddelproducerende dyr

g) eventuelt særlige forsigtighedsregler ved opbevaring

h) eventuelt de i henhold til artikel 26, stk. 1, påbudte oplysninger

i) i givet fald særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald, der stammer fra lægemidler.

▼M1

_____

Artikel 62

Overholdes bestemmelserne i dette afsnit ikke, kan medlemsstaternes kompetente myndigheder, såfremt en opfordring til rette vedkommende har været uden resultat, suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen.

▼B

Artikel 63

Medlemsstaternes forskrifter om betingelserne for udlevering til publikum, om angivelse af priser på veterinærlægemidler og om industriel ejendomsret berøres ikke af bestemmelserne i dette afsnit.

Artikel 64

1. Med forbehold af stk. 2, skal homøopatiske veterinærlægemidler etiketteres i overensstemmelse med bestemmelserne i dette afsnit og på etiketten med klar og læselig skrift bære påskriften »homøopatisk lægemiddel til veterinær brug«.

2. ►M1 Etiketteringen og en eventuel indlægsseddel til de lægemidler, der omhandles i artikel 17, stk. 1, skal på meget synlig måde bære påskriften »homøopatisk veterinærlægemiddel uden godkendte terapeutiske indikationer« og derudover kun indeholde følgende oplysninger: ◄

▼M1

— stammens/stammernes videnskabelige benævnelse fulgt af fortyndingsgraden ved anvendelse af symbolerne i den anvendte farmakopé som omhandlet i artikel 1, nr. 8); hvis det homøopatiske veterinærlægemiddel består af flere stammer, kan der ud over stammernes videnskabelige benævnelse anføres et særnavn på etiketteringen

▼B

— navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald på fabrikanten

— anvendelsesmåde og, om nødvendigt, indgiftsmåde

— angivelse af sidste anvendelsesdato i klart sprog (måned/år)

— dipenseringsform

— indholdet af salgsemballagen

— eventuelle særlige forsigtighedsregler, der skal iagttages ved opbevaringen

— målarter

— en særlig advarsel, hvis lægemidlet kræver det

— fabrikationspartiets nummer

— registreringsnummer.

▼M1

AFSNIT VI

BESIDDELSE, FORHANDLING OG UDLEVERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

▼B

Artikel 65

1. Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger til, at engrosforhandling af veterinærlægemidler gøres betinget af en tilladelse, og til at sikre, at den tid, der medgår til behandling af en ansøgning om tilladelse, ikke overstiger 90 dage regnet fra den dag, hvor den kompetente myndighed modtager ansøgningen.

Medlemsstaterne kan undtage levering af små mængder af veterinærlægemidler fra én detailhandler til en anden fra definitionen af engrosforhandling.

2. For at opnå forhandlingstilladelsen skal ansøgeren råde over personale med tekniske kvalifikationer, egnede og tilstrækkelige lokaler og egnet og tilstrækkeligt udstyr, der opfylder de krav, der i den pågældende medlemsstat stilles til oplagring og håndtering af veterinærlægemidlerne.

3. Indehaveren af forhandlingstilladelsen skal føre og opbevare nøjagtige optegnelser, som for alle ind- og udgående transaktioner skal omfatte mindst følgende oplysninger:

a) dato

b) præcis angivelse af veterinærlægemidlet

c) fabrikationspartiets nummer, sidste anvendelsesdato

d) modtagne eller leverede mængder

e) navn og adresse på leverandør eller modtager.

Mindst én gang årligt skal der foretages en nøjagtig gennemgang, hvor fortegnelsen over ind- og udgåede lægemidler skal sammenholdes med lagerbeholdningen og en rapport udarbejdes om eventuelle uoverensstemmelser.

Denne opgørelse skal i kontroløjemed holdes til rådighed for de kompetente myndigheder i mindst tre år.

▼M1

3a. Indehaveren af en forhandlingstilladelse skal være i besiddelse af en nødplan, der sikrer en effektiv gennemførelse af enhver foranstaltning til tilbagekaldelse af et lægemiddel fra markedet, der iværksættes efter ordre fra de kompetente myndigheder eller i samarbejde med fremstilleren af det pågældende lægemiddel eller indehaveren af markedsføringstilladelsen.

▼B

4. Medlemsstaterne træffer de nødvendige forholdsregler til at sikre, at engrosforhandlere kun leverer veterinærlægemidler til personer, som har tilladelse til detailforhandling i overensstemmelse med artikel 66, eller til andre personer, der har behørig tilladelse til at modtage veterinærlægemidler fra engrosforhandlere.

▼M1

5. En distributør, der ikke er indehaver af markedsføringstilladelsen, og som importerer et lægemiddel fra en anden medlemsstat, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen og den kompetente myndighed i importmedlemsstaten om, at han agter at foretage denne import. Med hensyn til produkter, for hvilke der ikke er udstedt en tilladelse i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, underrettes den kompetente myndighed med forbehold af yderligere procedurer, der måtte være fastsat i denne medlemsstats lovgivning.

▼B

Artikel 66

1. Medlemsstaterne træffer de nødvendige forholdsregler til at sikre, at detailsalg af veterinærlægemidler kun foretages af personer, der ifølge lovgivningen i den pågældende medlemsstat har tilladelse til at foretage et sådant salg.

2. ►M1 Enhver person, der i henhold til stk. 1 har tilladelse til at forhandle veterinærlægemidler, skal for alle receptpligtige veterinærlægemidler føre nøjagtige fortegnelser, og for alle ind- og udgående transaktioner skal følgende oplysninger noteres: ◄

a) dato

b) præcis angivelse af veterinærlægemidlet

c) fabrikationspartiets nummer

d) modtagne eller leverede mængder

e) navn og adresse på leverandør eller modtager

f) den eventuelle ordinerende dyrlæges navn og adresse og en kopi af recepten.

Mindst én gang årligt skal der foretages en nøjagtig gennemgang, hvor ind- og udgåede lægemidler skal afstemmes med lagerbeholdningen og en rapport udarbejdes om eventuelle uoverensstemmelser.

▼M1

Disse fortegnelser skal i kontroløjemed holdes til rådighed for de kompetente myndigheder i fem år.

3. Medlemsstaterne kan på deres område tillade, at der udleveres veterinærlægemidler, som er beregnet til fødevareproducerende dyr, og som kræver dyrlægerecept, enten af eller under opsyn af en registreret person, der i overensstemmelse med den nationale lovgivning har passende kvalifikationer med hensyn til at kunne føre fortegnelser og afgive indberetning. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om relevante bestemmelser i national lovgivning. Denne bestemmelse finder ikke anvendelse på udlevering af veterinærlægemidler til oral eller parenteral behandling af bakterieinfektioner.

———————

▼B

Artikel 67

▼M1

Uden at det berører strengere fællesskabsregler eller nationale regler for udlevering af veterinærlægemidler og for at beskytte menneskers og dyrs sundhed kræves der dyrlægerecept for, at følgende veterinærlægemidler kan udleveres til offentligheden:

▼B

a) lægemidler, for hvilke der gælder officielle begrænsninger for leveringen eller anvendelsen, f.eks.

— begrænsninger på grund af gennemførelsen af de relevante FN-konventioner om ulovlig handel med euforiserende og psykotrope stoffer

— begrænsninger på grund af EF-bestemmelser

▼M1

aa) veterinærlægemidler, som er beregnet til fødevareproducerende dyr. Medlemsstaterne kan dog fastsætte undtagelser fra dette krav i overensstemmelse med kriterier, der fastsættes efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

Medlemsstaterne kan fortsat anvende nationale bestemmelser enten indtil:

▼M1

i) anvendelsesdatoen for en afgørelse, der er vedtaget i henhold til første afsnit, eller

ii) den 1. januar 2007, såfremt der ikke er vedtaget en sådan afgørelse inden den 31. december 2006

▼B

b) lægemidler, med hensyn til hvilke dyrlægen skal træffe særlige forholdsregler for at undgå enhver unødig risiko for:

— de arter, præparatet er beregnet for

— den person, som indgiver dyret lægemidlet, og

▼M1

_____

▼B

— miljøet

c) lægemidler, som er beregnet til behandling af sygdomsforløb, som forudsætter en nøjagtig forudgående diagnose, eller hvis brug kan give virkninger, som vanskeliggør eller griber ind i senere diagnoser eller behandlinger

▼M1

d) officinel tilberedning, som beskrevet i artikel 3, stk. 2, litra b), som er beregnet til fødevareproducerende dyr.

Medlemsstaterne træffer alle de nødvendige foranstaltninger for, at det for så vidt angår de lægemidler, der kun udleveres på recept, sikres, at den ordinerede og udleverede mængde begrænses til det, der er nødvendigt for den pågældende behandling eller behandlingsform.

Desuden kræves der recept for nye veterinærlægemidler, der indeholder et aktivt stof, hvis anvendelse i veterinærlægemidler har været godkendt i mindre end fem år.

▼B

Artikel 68

1. Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger til at sikre, at kun personer, der er bemyndiget dertil i henhold til deres nationale lovgivning, er i besiddelse af eller råder over veterinærlægemidler eller stoffer, der kan anvendes som veterinærlægemidler, og som frembyder stofskiftestimulerende, antiinfektiøse, antiparasitære, antiinflammatoriske, hormonale eller psykotrope egenskaber.

2. Medlemsstaterne opretter et register over fremstillere og forhandlere, som har tilladelse til at ligge inde med virksomme stoffer, der kan bruges i fremstillingen af veterinærlægemidler med de i stk. 1 omtalte egenskaber. Sådanne personer skal føre nøjagtige optegnelser over alle transaktioner med stoffer, som kan anvendes i fremstillingen af veterinærlægemidler, og i kontroløjemed holde disse optegnelser til rådighed for de kompetente myndigheder i mindst tre år.

3. Ændringer til listen over de stoffer, der er nævnt i stk. 1, vedtages efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

Artikel 69

▼M1

Medlemsstaterne sørger for, at en person, der ejer eller er ansvarlig for fødevareproducerende dyr, kan dokumentere at have købt og opbevaret veterinærlægemidler eller at have behandlet sådanne dyr hermed, i en periode på fem år efter behandlingen, herunder tilfælde, hvor dyret er blevet slagtet i løbet af femårsperioden.

▼B

De kan bl.a. kræve, at der føres optegnelser, der mindst indeholder følgende oplysninger:

a) dato

b) veterinærlægemidlets navn

c) mængde

d) navn og adresse på leverandøren af lægemidlet

e) angivelse af de behandlede dyr.

Artikel 70

▼M1

Uanset artikel 9 og med forbehold for artikel 67 sikrer medlemsstaterne, at dyrlæger, der præsterer tjenesteydelser i en anden medlemsstat, kan medbringe små mængder, der ikke overskrider det daglige behov af veterinærlægemidler, bortset fra immunologiske veterinærlægemidler, når disse lægemidler ikke er godkendt i den medlemsstat, hvor tjenesteydelsen præsteres (herefter benævnt »værtsmedlemsstaten«), og behandle dyr hermed, forudsat at:

▼B

a) de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor dyrlægen er etableret, har givet den i artikel 5, 7 og 8 omhandlede markedsføringstilladelse

b) veterinærlægemidlerne transporteres af dyrlægen i den originale emballage

c) veterinærlægemidlerne til behandling af levnedsmiddelproducerende dyr, har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af virksomme stoffer som lægemidler, der er tilladt i værtsmedlemsstaten i henhold til artikel 5, 7 og 8

d) en dyrlæge, der præsterer tjenesteydelser i en værtsmedlemsstat, gør sig bekendt med god dyrlægepraksis i den pågældende medlemsstat og sikrer, at den ventetid, der er anført i mærkningen af det pågældende veterinærlægemiddel, overholdes, medmindre han med rimelighed kan forventes at være klar over, at der ifølge god dyrlægepraksis i værtsmedlemsstaten skal foreskrives en længere ventetid

e) dyrlægen ikke udleverer veterinærlægemidler til personer, som ejer eller er ansvarlig for dyr, der behandles i værtsmedlemsstaten, medmindre det er tilladt efter forskrifterne i denne stat; i så fald udleverer dyrlægen kun et veterinærlægemiddel for de dyr, han har til opgave at behandle, og udelukkende så små mængder af lægemidlet, som er nødvendige for at afslutte behandlingen af de pågældende dyr

f) dyrlægen fører nøjagtige optegnelser over de behandlede dyr, diagnosen, de indgivne veterinærlægemidler, den givne dosis, behandlingens varighed samt den praktiserede ventetid. Disse optegnelser skal i kontroløjemed holdes til rådighed for værtsmedlemsstatens kompetente myndigheder i mindst tre år

g) udvalget og mængden af veterinærlægemidler, som dyrlægen medbringer, ikke overstiger det, der ved god dyrlægepraksis i almindelighed kræves til opfyldelse af det daglige behov.

Artikel 71

1. Hvis der ikke findes specifikke fællesskabsbestemmelser vedrørende anvendelsen af immunologiske veterinærlægemidler til bekæmpelse eller udryddelse af sygdomme hos dyr, kan en medlemsstat i henhold til national lovgivning forbyde fremstilling, indførsel, besiddelse, salg, levering og/eller anvendelse af immunologiske veterinærlægemidler på hele eller en del af sit område, hvis det godtgøres

▼B

a) at behandling af dyr med lægemidlet griber forstyrrende ind i gennemførelsen af et nationalt program til diagnosticering, bekæmpelse eller udryddelse af sygdomme hos dyr eller gør det vanskeligt at bekræfte, at levende dyr eller levnedsmidler eller andre produkter hidrørende fra behandlede dyr ikke er kontamineret

b) at den sygdom, som lægemidlet er beregnet til at fremkalde immunitet mod, stort set ikke forekommer i det pågældende område.

▼M1

Medlemsstaten kan ligeledes under henvisning til første afsnit nægte at udstede en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med en decentraliseret procedure som foreskrevet i artikel 31-43.

▼B

2. De kompetente myndigheder i medlemsstaterne underretter Kommissionen, hver gang bestemmelserne i stk. 1 bringes i anvendelse.

AFSNIT VII

LÆGEMIDDELOVERVÅGNING

Artikel 72

1. Medlemsstaterne træffer alle passende foranstaltninger for at tilskynde til, at formodede bivirkninger ved veterinærlægemidler indberettes til den kompetente myndighed.

▼M1

2. Medlemsstaterne kan fastsætte specifikke krav til dyrlæger og andre sundhedspersoner i forbindelse med indberetning af formodede alvorlige eller uventede bivirkninger og bivirkninger hos mennesker.

▼B

Artikel 73

▼M1

For at sikre, at der vedtages passende og harmoniserede afgørelser om veterinærlægemidler, der er godkendt i Fællesskabet, under hensyntagen til oplysninger om formodede bivirkninger ved veterinærlægemidler ved normal forskriftsmæssig brug, opretter medlemsstaterne en veterinærlægemiddelovervågning. Dette system skal indsamle oplysninger, der er nyttige for overvågningen af veterinærlægemidler, navnlig om bivirkninger hos dyr og hos mennesker, og at foretage en videnskabelig vurdering af sådanne oplysninger.

▼B

Oplysningerne sammenholdes med de foreliggende oplysninger om salg og ordinering af veterinærlægemidler.

▼M1

Medlemsstaterne drager omsorg for, at de relevante oplysninger, der indsamles ved hjælp af dette system, fremsendes til de øvrige medlemsstater og til agenturet. Oplysningerne indføres i databasen omhandlet i artikel 57, stk. 1, andet afsnit, litra k), i forordning (EF) nr. 726/2004 omhandlede database og kan til stadighed konsulteres af alle medlemsstater og skal straks gøres tilgængelige for offentligheden.

▼B

I systemet tages der ligeledes hensyn til foreliggende oplysninger om manglende forventet effekt, ikke-foreskrevet anvendelse, undersøgelse af, hvorvidt tilbageholdelsestiden er tilstrækkelig lang, og af potentielle miljøproblemer i forbindelse med brug af præparatet, fortolket i overensstemmelse med Kommissionens vejledning som anført i artikel 77, stk. 1, som kunne have betydning for vurderingen af fordele og ulemper ved lægemidlerne.

▼M1

Artikel 73a

Forvaltningen af midler afsat til aktiviteter i tilknytning til lægemiddelovervågning, kommunikationsnettenes funktionsmåde og markedsovervågningen kontrolleres til stadighed af de kompetente myndigheder for at sikre deres uafhængighed.

▼B

Artikel 74

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal til stadighed have en person, der er tilstrækkeligt sagkyndig inden for lægemiddelovervågning, til sin rådighed.

▼M1

Denne sagkyndige person skal være bosiddende i Fællesskabet og er ansvarlig for:

▼B

a) oprettelse og drift af et system, der sikrer, at alle oplysninger om formodede bivirkninger, som indberettes til virksomhedens ansatte, herunder salgspersonale og konsulenter, samles og registreres så de er tilgængelige mindst ét sted i Fællesskabet

b) udarbejdelse af de i artikel 75 omhandlede fortegnelser til de kompetente myndigheder i den form, som disse måtte fastsætte, i overensstemmelse med den i artikel 77, stk. 1, nævnte vejledning

c) sikring af, at eventuelle anmodninger fra de kompetente myndigheder om tilvejebringelse af yderligere oplysninger til vurdering af fordele og risici ved et veterinærlægemiddel besvares hurtigt og fuldstændigt, herunder oplysninger om, hvor stor salget er, eller hvor mange recepter der er udstedt for det pågældende veterinærlægemiddel

d) fremsendelse til de kompetente myndigheder af enhver oplysning, der er relevant for vurderingen af fordele og ulemper ved et veterinærlægemiddel, herunder relevante oplysninger om overvågningsundersøgelser efter markedsføringen.

▼M1

Artikel 75

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal føre detaljerede fortegnelser over alle formodede bivirkninger, som viser sig i Fællesskabet eller et tredjeland.

Medmindre der foreligger usædvanlige omstændigheder, meddeles disse oplysninger om bivirkninger elektronisk i form af en rapport i henhold til vejledningen nævnt i artikel 77, stk. 1.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal registrere alle formodede alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker i forbindelse med brug af veterinærlægemidler, som meddeles ham, og straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger indberette dem til den kompetente myndighed i den medlemsstat, på hvis område de har vist sig.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ligeledes registrere alle formodede alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker i forbindelse med brug af veterinærlægemidler, som han med rimelighed må formodes at have kendskab til, og straks og senest 15 dage efter modtagelsen af disse oplysninger indberette dem til den kompetente myndighed i den medlemsstat, på hvis område de har vist sig.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle formodede alvorlige uventede bivirkninger, bivirkninger hos mennesker og enhver formodning om overførsler via veterinærlægemidler af infektioner, der har vist sig på et tredjelands område, straks og senest 15 dage efter modtagelsen af oplysningerne indberettes i overensstemmelse med den i artikel 77, stk. 1, nævnte vejledning, så de er tilgængelige for

▼M1

agenturet og de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor veterinærlægemidlet er godkendt.

4. Uanset stk. 2 og 3 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen i forbindelse med veterinærlægemidler, der er omfattet af direktiv 87/22/EØF, eller som har været underkastet procedurerne vedrørende markedsføringstilladelse i artikel 31 og 32 i nærværende direktiv, eller lægemidler, som har været underkastet procedurerne i artikel 36, 37 og 38 i nærværende direktiv, yderligere sikre, at alle formodede alvorlige bivirkninger og formodede bivirkninger hos mennesker, der viser sig i Fællesskabet, indberettes, således at disse oplysninger er tilgængelige for referencemedlemsstaten eller en kompetent myndighed, der er udpeget som referencemedlemsstat. Referencemedlemsstaten påtager sig ansvaret for undersøgelse og opfølgning af sådanne bivirkninger.

5. Medmindre der er fastsat andre krav som betingelse for meddelelse af markedsføringstilladelsen, eller efterfølgende som anført i den vejledning, der er omhandlet i artikel 77, stk. 1, forelægges fortegnelserne over alle bivirkninger for de kompetente myndigheder i form af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, så snart der anmodes herom, eller mindst hver sjette måned efter udstedelsen af tilladelsen, og indtil markedsføringen påbegyndes. Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger forelægges, så snart der anmodes herom, eller mindst hver sjette måned i de første to år efter den første markedsføring og én gang om året i de følgende to år. Herefter forelægges indberetningerne hvert tredje år, eller så snart der anmodes herom.

Den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning skal omfatte en videnskabelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet.

6. Ændringer i stk. 5 kan vedtages efter proceduren i artikel 89, stk. 2, på baggrund af erfaringerne med anvendelsen.

7. Efter udstedelse af markedsføringstilladelsen kan indehaveren af denne anmode om ændring af de perioder, der er nævnt i denne artikels stk. 5, efter den procedure, der er fastsat i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 ([1]).

8. Indehaveren af markedsføringstilladelsen må ikke uden forudgående eller samtidig underretning af den kompetente myndighed offentliggøre oplysninger om forhold vedrørende veterinærlægemiddelovervågning i forbindelse med det godkendte veterinærlægemiddel.

Under alle omstændigheder skal indehaveren af en markedsføringstilladelse sørge for, at sådanne oplysninger fremlægges på en objektiv og ikke vildledende måde.

Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at en indehaver af en markedsføringstilladelse, der ikke overholder disse betingelser, pålægges sanktioner, der er effektive, står i rimeligt forhold til overtrædelsen og har afskrækkende virkning.

▼B

Artikel 76

▼M1

1. Agenturet opretter i samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen et edb-netværk for at lette udveksling af lægemiddelovervågningsoplysninger vedrørende veterinærlægemidler, der markedsføres i Fællesskabet, således at de kompetente myndigheder kan få oplysningerne på samme tid.

▼B

2. Ved anvendelse af det i stk. 1 nævnte netværk sikrer medlemsstaterne, at indberetninger i overensstemmelse med den i artikel 77, stk. 1, nævnte vejledning om formodede alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker, som har fundet sted på deres område, straks og

([1]) EUT L 159 af 27.6.2003, s. 1.

▼B

under alle omstændigheder senest 15 dage efter meddelelsen stilles til rådighed for agenturet og de andre medlemsstater.

3. Medlemsstaterne sikrer, at indberetninger om formodede alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker, som har fundet sted på deres område, straks og under alle omstændigheder senest 15 dage efter indberetningen, stilles til rådighed for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Artikel 77

1. For at fremme udvekslingen af oplysninger om lægemiddelovervågning i Fællesskabet opstiller Kommissionen i samråd med agenturet og medlemsstaterne og de berørte parter en detaljeret vejledning i indsamling, kontrol og udformning af fortegnelser over bivirkninger, herunder tekniske krav til elektronisk udveksling af oplysninger om veterinærlægemiddelovervågning i overensstemmelse med internationalt anerkendt terminologi.

▼M1

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender i overensstemmelse med vejledningen den veterinærmedicinske terminologi, der er godkendt på internationalt niveau, ved fremsendelse af fortegnelser over bivirkninger.

Kommissionen offentliggør denne vejledning, hvori der tages hensyn til det internationale harmoniseringsarbejde inden for lægemiddelovervågning.

▼B

2. Ved fortolkning af definitionerne i artikel 1, nr. 10 til 16, og principperne i dette afsnit henholder indehaveren af markedsføringstilladelsen og de kompetente myndigheder sig til den vejledning, der er nævnt i stk. 1.

Artikel 78

1. Hvis en medlemsstat som følge af overvågningsdata for veterinærlægemidler overvejer at suspendere, tilbagekalde eller ændre en markedsføringstilladelse for at begrænse indikationerne eller tilrådighedsstillelsen, ændre doseringen, tilføje en kontraindikation eller tilføje en ny forsigtighedsregel, underretter den straks agenturet, de andre medlemsstater og indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

▼M1

2. Hvis det for at beskytte menneskers eller dyrs sundhed er påkrævet, at der handles hurtigt, kan den pågældende medlemsstat suspendere markedsføringstilladelsen til et veterinærlægemiddel, forudsat at agenturet, Kommissionen og de andre medlemsstater underrettes derom senest den følgende hverdag.

3. Når agenturet er underrettet i overensstemmelse med stk. 1 eller 2, skal det afgive udtalelse så hurtigt som muligt under hensyntagen til, hvor meget sagen haster.

Kommissionen kan på grundlag af denne udtalelse anmode de medlemsstater, hvor veterinærlægemidlet markedsføres, om straks at træffe midlertidige foranstaltninger.

Endelige foranstaltninger vedtages efter proceduren i artikel 89, stk. 3.

▼B

Artikel 79

Ændringer, som måtte være nødvendige for at ajourføre bestemmelserne i artikel 72-78 for at tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling, skal vedtages efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

▼B

AFSNIT VIII

OVERVÅGNING OG SANKTIONER

Artikel 80

▼M1

1. Den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat sikrer sig ved gentagne, om nødvendigt uanmeldte inspektionsbesøg og i givet fald ved at anmode et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som er udpeget til dette formål, om at udføre stikprøvekontrol, at forskrifterne vedrørende veterinærlægemidler overholdes.

Den kompetente myndighed kan også aflægge uanmeldte inspektionsbesøg hos fremstillere af aktive stoffer, der anvendes som råvarer til veterinærlægemidler, eller hos indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis den har en begrundet formodning om, at kravene omhandlet i artikel 51 ikke er overholdt. Disse inspektionsbesøg kan ligeledes finde sted efter anmodning fra en anden medlemsstat, Kommissionen eller agenturet.

For at efterprøve om de oplysninger, der fremlægges for at opnå en overensstemmelsesattest med hensyn til monografierne i den europæiske farmakopé, kan organet til standardisering af nomenklaturer og standarder for kvalitet som omhandlet i konventionen om udarbejdelse af en europæisk farmakopé ([1]) (Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet) henvende sig til Kommissionen eller agenturet og anmode om et sådant inspektionsbesøg, hvis den pågældende råvare er omfattet af en monografi i den europæiske farmakopé.

Den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat kan aflægge inspektionsbesøg hos en fremstiller, der fremstiller råvarer, på anmodning af fremstilleren selv.

Disse inspektionsbesøg foretages af repræsentanter for de kompetente myndigheder, som skal have bemyndigelse til at:

a) foretage inspektionsbesøg på fremstillings- og handelsvirksomheder samt på de laboratorier, der af indehaverne af fremstillingstilladelsen har fået overdraget kontrolopgaver i medfør af artikel 24

b) udtage stikprøver bl.a. med henblik på en uafhængig analyse i et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som en medlemsstat har udpeget til dette formål

c) gøre sig bekendt med samtlige dokumenter vedrørende inspektionsbesøgenes genstand med forbehold for de i medlemsstaterne på den 9. oktober 1981 gældende bestemmelser, som begrænser adgangen hertil for så vidt angår beskrivelse af fremstillingsmåden

d) foretage inspektion af lokaler, fortegnelser og dokumenter hos indehavere af markedsføringstilladelser og hos fremstillere, der af indehaveren af markedsføringstilladelsen har fået til opgave at udføre de i afsnit VII, særlig artikel 74 og 75, omhandlede aktiviteter.

▼B

2. Medlemsstaterne træffer alle nødvendige forholdsregler til sikring af, at de processer, der anvendes ved fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, valideres fuldstændigt og garanterer ensartethed mellem fabrikationspartierne.

▼M1

3. Repræsentanterne for den kompetente myndighed udarbejder efter hvert af de i stk. 1 omhandlede inspektionsbesøg rapport om, hvorvidt principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis, der er omhandlet i artikel 51, eller i givet fald de i afsnit VII fastlagte krav, er blevet overholdt. Indholdet af disse rapporter meddeles den af inspek-

([1]) EFT L 158 af 25.6.1994, s. 19.

▼M1

tionsbesøget berørte fremstiller eller indehaver af markedsføringstilladelse.

4. Med forbehold af eventuelle aftaler mellem Fællesskabet og et tredjeland, kan en medlemsstat, Kommissionen eller agenturet kræve, at en fremstiller i et tredjeland underkaster sig et inspektionsbesøg som omhandlet i stk. 1.

5. Senest 90 dage efter et inspektionsbesøg som omhandlet i stk. 1 udstedes der en attest for god fremstillingspraksis til fremstilleren, hvis konklusionen af besøget er, at pågældende overholder de i fællesskabslovgivningen fastsatte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis.

Hvis inspektionsbesøget er foretaget efter anmodning fra Den Europæiske Farmakopé, udstedes i givet fald en attest for overholdelse af monografien.

6. Medlemsstaterne lader de attester, de udsteder for god fremstillingspraksis, indføre i en fællesskabsdatabase, som agenturet administrerer på Fællesskabets vegne.

7. Hvis konklusionen af et inspektionsbesøg som omhandlet i stk. 1 er, at fremstilleren ikke overholder de i fællesskabslovgivningen fastsatte principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, indføres denne oplysning i den i stk. 6 omhandlede fællesskabsdatabase.

▼B

Artikel 81

1. Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for at sikre, at indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald indehaveren af fremstillingstilladelsen godtgør, at der føres kontrol med veterinærlægemidlet og/eller med bestanddelene og mellemprodukterne ved fremstillingen efter de metoder, der lægges til grund for markedsføringstilladelsen.

2. Med henblik på gennemførelsen af stk. 1 kan medlemsstaterne kræve, at indehaverne af markedsføringstilladelsen for immunologiske veterinærlægemidler, skal forelægge de kompetente myndigheder genpart af alle kontrolbeviser, underskrevet af den sagkyndige, i overensstemmelse med artikel 55.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for immunologiske veterinærlægemidler skal sikre sig, at der findes repræsentative prøver af hvert parti af veterinærlægemidler på lager i tilstrækkelig mængde mindst indtil seneste anvendelsesdato, og på anmodning hurtigt fremlægge dem for de kompetente myndigheder.

▼M1

Artikel 82

1. Når en medlemsstat for at beskytte menneskers eller dyrs sundhed finder det nødvendigt, kan den kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen for et immunologisk veterinærlægemiddel, inden det bringes i omsætning, indsender prøver af partierne af præparatet i bulk og/eller af lægemidlet til kontrol på et officielt lægemiddelkontrollaboratorium.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal på anmodning fra de kompetente myndigheder hurtigst muligt levere de i stk. 1 omhandlede prøver sammen med de i artikel 81, stk. 2, omhandlede kontrolbeviser.

Den kompetente myndighed underretter alle de øvrige medlemsstater, hvor veterinærlægemidlet er godkendt, og Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet (EDQM) om, at den agter at kontrollere partier eller det pågældende parti.

De kompetente myndigheder i en anden medlemsstat må i så fald ikke anvende bestemmelserne i stk. 1.

▼M1

3. Det laboratorium, der er ansvarligt for kontrollen, skal efter at have undersøgt de i artikel 81, stk. 2, omhandlede kontrolbeviser gentage alle de analyser, som fremstilleren har foretaget på det færdige produkt, på de afgivne prøver i overensstemmelse med de relevante bestemmelser anført i dokumentationen til ansøgningen om markedsføringstilladelsen.

Listen over analyser, der skal gentages af det laboratorium, der er ansvarlig for kontrollen, kan begrænses til de mest nødvendige, såfremt dette aftales mellem samtlige berørte medlemsstater og i givet fald i samråd med Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet (EDQM).

For immunologiske veterinærlægemidler, som er genstand for en markedsføringstilladelse i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, kan listen over analyser, der skal gentages af det laboratorium, der er ansvarlig for kontrollen, kun gøres kortere efter positiv udtalelse fra agenturet.

4. Resultaterne af analyserne skal godkendes af samtlige berørte medlemsstater.

5. Bortset fra de tilfælde, hvor Kommissionen underrettes om, at det er nødvendigt med en længere tidsfrist for at gennemføre analyserne, sørger medlemsstaterne for, at undersøgelsen afsluttes senest 60 dage efter datoen for modtagelsen af prøverne.

Den kompetente myndighed fremsender inden for samme frist resultaterne af disse analyser til de øvrige berørte medlemsstater, Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald fremstilleren.

Hvis en kompetent myndighed konstaterer, at et parti af et immunologisk veterinærlægemiddel ikke er i overensstemmelse med fremstillerens kontrolbeviser eller de specifikationer, der er fastsat for markedsføringstilladelsen, skal den træffe alle nødvendige foranstaltninger over for indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald fremstilleren samt underrette de øvrige medlemsstater, hvor det pågældende veterinærlægemiddel er godkendt.

▼B

Artikel 83

1. ►M1 Medlemsstaternes kompetente myndigheder suspenderer, tilbagekalder, inddrager eller ændrer markedsføringstilladelsen, hvis det vurderes: ◄

▼M1

a) vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet ved forskriftsmæssig brug er negativ, idet der især tages højde for fordelene med hensyn til dyrenes sundhed og velfærd samt fordelene og sikkerheden for forbrugerne, når tilladelsen vedrører veterinærlægemidler til zooteknisk brug

▼B

b) veterinærlægemidlet er uden terapeutisk virkning på den dyreart, som er genstand for behandlingen

c) lægemidlet ikke har den angivne kvantitative og kvalitative sammensætning

d) den angivne ventetid er utilstrækkelig til, at levnedsmidler fremstillet af det behandlede dyr ikke indeholder rester, som kan være til fare for forbrugerens sundhed

e) veterinærlægemidlet udbydes til salg til en anvendelse, som er forbudt i henhold til andre fællesskabsbestemmelser

▼M1

_____

f) oplysningerne i dokumentationen i henhold til artikel 12-13d og 27 er urigtige

▼B

g) den i artikel 81, stk. 1, omhandlede kontrol ikke er foretaget.

▼M1

_____

De kompetente myndigheder kan, så længe fællesskabsretlige forskrifter på området er under udarbejdelse, nægte markedsføringstilladelse til et veterinærlægemiddel, hvis dette skridt er nødvendigt for at sikre beskyttelse af folkesundheden, forbrugernes eller dyrs sundhed.

▼B

2. ►M1 Markedsføringstilladelsen kan suspenderes, tilbagekaldes, inddrages eller ændres, hvis det vurderes at: ◄

▼M1

a) de oplysninger, der i henhold til artikel 12-13d foreligger i dokumentationen, ikke er ændret i overensstemmelse med artikel 27, stk. 1 og 5

▼B

b) de kompetente myndigheder ikke har fået tilsendt alle nye data som nævnt i artikel 27, stk. 3.

Artikel 84

1. Med forbehold af bestemmelserne i artikel 83 træffer medlemsstaterne alle hensigtsmæssige forholdsregler for at udlevering af veterinærlægemidlet forbydes, og for at dette lægemiddel tilbagekaldes fra markedet, hvis det viser sig, at

▼M1

a) vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet ved forskriftsmæssig brug er negativ, idet der især tages højde for fordelene med hensyn til dyrenes sundhed og velfærd samt til fordelene med hensyn til forbrugernes sikkerhed og sundhed, når tilladelsen vedrører veterinærlægemidler til zooteknisk brug

▼B

b) veterinærlægemidlet er uden terapeutisk virkning på den dyreart, som er genstand for behandlingen

c) veterinærlægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning

d) den anførte ventetid er utilstrækkelig til, at levnedsmidler fremstillet af det behandlede dyr ikke indeholder restkoncentrationer, som kan være til fare for forbrugerens sundhed

e) den i artikel 81, stk. 1, omhandlede kontrol ikke er foretaget, eller at andre krav og forpligtelser i forbindelse med udstedelse af fremstillingstilladelsen ikke er opfyldt.

2. Den kompetente myndighed kan begrænse udleveringsforbudet og tilbagekaldelsen fra markedet til kun at omfatte de fabrikationspartier, mod hvilke der er rejst indsigelse.

Artikel 85

1. Den kompetente myndighed i en medlemsstat suspenderer eller tilbagekalder fremstillingstilladelsen for en kategori af produkter eller for dem alle, når et af de i artikel 45 fastsatte vilkår ikke længere et overholdt.

2. Den kompetente myndighed i en medlemsstat kan, foruden at træffe de i artikel 84 fastsatte foranstaltninger, enten suspendere frem-

▼B

stilling eller indførsel af veterinærlægemidler fra tredjelande eller suspendere eller tilbagekalde fremstillingstilladelsen for en kategori af præparater eller for dem alle, dersom bestemmelserne vedrørende fremstilling eller indførsel fra tredjelande ikke overholdes.

▼M1

3. Medlemsstaterne forbyder reklame over for offentligheden for veterinærlægemidler, der

a) i henhold til artikel 67 kun kan udleveres på recept, eller

b) indeholder psykotrope eller euforiserende stoffer som dem, der er omhandlet i FN-konventionerne fra 1961 og 1971.

▼B

Artikel 86

Bestemmelserne i nærværende afsnit gælder for homøopatiske veterinærlægemidler.

Artikel 87

Medlemsstaterne træffer passende foranstaltninger til at tilskynde dyrlæger og andre berørte fagfolk til at underrette de kompetente myndigheder om enhver bivirkning af et veterinærlægemiddel.

AFSNIT IX

STÅENDE UDVALG

Artikel 88

De ændringer, der er nødvendige for tilpasningen af bilag I til den tekniske udvikling, vedtages efter proceduren i artikel 89, stk. 2.

Artikel 89

1. Kommissionen bistås af et stående udvalg for veterinærlægemidler for tilpasning til den tekniske udvikling af direktiverne om fjernelse af tekniske hindringer for handelen med veterinærlægemidler, i det følgende benævnt »det stående udvalg«.

▼M1

2. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5 og 7 i afgørelse 1999/468/EF, jf. dennes artikel 8.

Perioden i artikel 5, stk. 6, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til tre måneder.

3. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 4 og 7 i afgørelse 1999/468/EF jf. dennes artikel 8.

Perioden i artikel 4, stk. 3, i afgørelse 1999/468/EF fastsættes til en måned.

4. Det stående udvalg vedtager selv sin forretningsorden. Denne forretningsorden offentliggøres.

▼B

AFSNIT X

GENERELLE BESTEMMELSER

▼M1

Artikel 90

Medlemsstaterne træffer alle hensigtsmæssige foranstaltninger for at sikre, at de pågældende kompetente myndigheder udveksler relevante

▼M1

oplysninger, navnlig for at sikre, at de fastlagte krav for de i artikel 44 omhandlede tilladelser, de i artikel 80, stk. 5, omhandlede attester eller for markedsføringstilladelsen bliver overholdt.

Efter begrundet anmodning fremsender medlemsstaterne straks de i artikel 80, stk. 3, omhandlede rapporter til de kompetente myndigheder i en anden medlemsstat.

Konklusionerne af de i artikel 80, stk. 1, omhandlede inspektioner, der foretages af inspektører fra den pågældende medlemsstat, gælder i hele Fællesskabet.

Hvis en medlemsstat imidlertid på grund af tungtvejende hensyn til menneskers eller dyrs sundhed undtagelsesvis ikke er enig i konklusionerne af en inspektion, der foretages i henhold til artikel 80, stk. 1, skal denne medlemsstat straks underrette Kommissionen og agenturet. Agenturet underretter de berørte medlemsstater.

Når Kommissionen underrettes om disse tungtvejende hensyn, kan den efter høring af de berørte medlemsstater anmode om, at inspektøren fra den kompetente tilsynsmyndighed foretager en ny inspektion. Denne inspektør kan være ledsaget af to inspektører fra medlemsstater, som ikke er part i tvisten.

▼B

Artikel 91

1. Enhver medlemsstat træffer alle hensigtsmæssige forholdsregler for, at afgørelser om markedsføringstilladelse samt enhver afgørelse om nægtelse eller tilbagekaldelse af en sådan tilladelse, om annullering af en afgørelse om nægtelse eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse, om udleveringsforbud og om tilbagekaldelse fra markedet tillige med begrundelserne herfor, omgående bringes til agenturets kendskab.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har pligt til straks at underrette de berørte medlemsstater om eventuelle forholdsregler, han træffer med hensyn til suspension af markedsføringen eller tilbagekaldelse af veterinærlægemidlet fra markedet tilligemed begrundelsen herfor, hvis denne vedrører dette lægemiddels effektivitet eller beskyttelse af folkesundheden. Medlemsstaterne sørger for, at sådanne oplysninger bringes til agenturets kendskab.

3. Medlemsstaterne sikrer sig, at fyldestgørende oplysninger om forholdsregler, der træffes i medfør af stk. 1 og 2, og som kan påvirke sundhedsbeskyttelsen i tredjelande, straks meddeles de relevante internationale organisationer, og at en kopi af meddelelsen tilstilles agenturet.

Artikel 92

Medlemsstaterne giver gensidigt hinanden de nødvendige oplysninger, især de oplysninger, der er omhandlet i artikel 90 og 91, for at sikre kvaliteten og uskadeligheden af de homøopatiske veterinærlægemidler, der fremstilles og markedsføres i Fællesskabet.

Artikel 93

1. Efter anmodning fra fremstilleren eller eksportøren af veterinærlægemidler, eller myndighederne i et importtredjeland, skal medlemsstaterne attestere, at fremstilleren er i besiddelse af fremstillingstilladelsen. Ved udstedelse af sådanne attester skal følgende betingelser overholdes:

a) medlemsstaterne skal tage hensyn til Verdenssundhedsorganisationens gældende administrative bestemmelser

b) for så vidt angår veterinærlægemidler beregnet til udførsel, som allerede er tilladt på deres område, skal medlemsstaterne fremlægge resuméet af produktets egenskaber, således som det er godkendt i

▼B

overensstemmelse med artikel 25 eller, hvis et sådant ikke findes, et tilsvarende dokument.

2. Hvis fremstilleren ikke er i besiddelse af en markedsføringstilladelse, skal han med henblik på udstedelse af den i stk. 1 omhandlede attest give de kompetente myndigheder en erklæring om, hvorfor der ikke foreligger en markedsføringstilladelse.

Artikel 94

De i dette direktiv omhandlede afgørelser, der træffes af medlemsstaternes kompentente myndigheder, må ikke træffes med andre end de begrundelser, der er opregnet i nærværende direktiv, og skal nøje begrundes.

Afgørelserne skal meddeles den pågældende med oplysning om den i gældende ret hjemlede adgang til klager og fristen for klagens iværksættelse.

▼M1

Afgørelser om at udstede eller tilbagekalde en markedsføringstilladelse gøres tilgængelige for offentligheden.

Artikel 95

Medlemsstaterne tillader ikke, at fødevarer hidrører fra dyr, der har været anvendt til kliniske forsøg, medmindre de kompetente myndigheder har fastsat en passende tilbageholdelsestid. En sådan tilbageholdelsestid skal enten

a) mindst svare til den, der er omhandlet i artikel 11, stk. 2, eventuelt kombineret med en sikkerhedsfaktor, der tager højde for arten af det stof, som afprøves, eller

b) hvis der er fastsat maksimale grænseværdier for restkoncentrationer i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90, sikre, at denne maksimumsgrænse ikke overskrides i de pågældende fødevarer.

Artikel 95a

Medlemsstaterne sikrer, at der etableres hensigtsmæssige ordninger for indsamling af veterinærlægemidler, der ikke er anvendt, eller hvor fristen for sidste anvendelse er overskredet.

Artikel 95b

Når et veterinærlægemiddel skal godkendes i henhold til forordning (EF) 726/2004, og det videnskabelige udvalg i sin udtalelse henviser til anbefalede betingelser eller restriktioner med hensyn til sikker og effektiv anvendelse af veterinærlægemidlet i henhold til artikel 34, stk. 4, litra d), i nævnte forordning, vedtages der en beslutning rettet til medlemsstaterne efter proceduren i nærværende direktivs artikel 37 og 38 om gennemførelsen af disse betingelser eller restriktioner.

▼B

AFSNIT XI

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 96

Direktiv 81/851/EØF, 81/852/EØF, 90/677/EØF og 92/74/EØF, sådan som de er ændret ved de i bilag II, del A, anførte direktiver, ophæves, dog uden at medlemsstaternes forpligtelser med hensyn til gennemførelsesfristerne i bilag II, del B, berøres heraf.

▼B

Henvisninger til de ophævede direktiver gælder som henvisninger til nærværende direktiv og læses i henhold til den i bilag III anførte sammenligningstabel.

Artikel 97

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende*.

Artikel 98

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

▼M2

BILAG I

KEMISKE, FARMACEUTISKE OG ANALYTISKE NORMER, UNDERSØGELSER AF SIKKERHED OG RESTKONCENTRATION, PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG I FORBINDELSE MED AFPRØVNING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDLEDNING OG OVERORDNEDE PRINCIPPER

AFSNIT I

KRAV VEDRØRENDE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

DEL 1: RESUMÉ AF ANSØGNINGSMATERIALET

A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER

DEL 2: FARMACEUTISKE (FYSISK-KEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) OPLYSNINGER (KVALITET)

Grundlæggende principper og krav

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE

1. Kvalitativ sammensætning

2. Almindeligt benyttede betegnelser

3. Kvantitativ sammensætning

4. Farmaceutisk udviklingsarbejde

B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

C. KONTROL AF UDGANGSMATERIALER

1. Generelle krav

1.1. Virksomme stoffer

1.1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer

1.1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé

1.1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden

1.2. Hjælpestoffer

1.3. Lukkemekanismer for beholdere

1.3.1. Virksomt stof

1.3.2. Færdigprodukt

1.4. Stoffer af biologisk oprindelse

D. KONTOLAFPRØVNINGER, DER GENNEMFØRES MIDT I FREMSTILLINGSPROCESSEN

E. KONTROL AF FÆRDIGPRODUKTET

1. Generelle egenskaber ved færdigproduktet

▼**M2**

2. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer

3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

4. Sikkerhedsundersøgelse

F. STABILITETSUNDERSØGELSER

1. Virksomme stoffer

2. Færdigprodukt

G. ANDRE OPLYSNINGER

DEL 3: UNDERSØGELSER VEDRØRENDE SIKKERHED OG RESTSTOFFER

A. Sikkerhedsundersøgelse

KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF UNDERSØGELSER

1. Præcis identifikation af produktet og dets virksomme stof/stoffer

2. Farmakologi

2.1. Farmakodynamik

2.2. Farmakokinetik

3. Toksikologi

3.1. Toksicitet ved enkeltindgift

3.2. Toksicitet ved gentagen indgift

3.3. Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for

3.4. Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

3.4.1. Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

3.4.2. Undersøgelse af udviklingstoksicitet

3.5. Genotoksicitet

3.6. Kræftfremkaldende egenskaber

3.7. Undtagelser

4. Andre bestemmelser

4.1. Særlige undersøgelser

4.2. Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber

4.2.1. Mulig virkning på menneskets tarmflora

4.2.2. Potentielle virkninger på mikroorganismer, som anvendes ved industriel fødevareforarbejdning

4.3. Iagttagelser på mennesker

4.4. Udvikling af resistens

5. Brugernes sikkerhed

6. Miljørisikovurdering

6.1. Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke

▼M2

indeholder eller består af genetisk modificerede organismer

6.2. Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer

KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

B. Undersøgelser for restkoncentrationer

KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF AFPRØVNINGER

1. Indledning

2. Metabolisme og restkinetik

2.1. Farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme, udskillelse)

2.2. Nedbrydning af restkoncentrationer

3. Metode til analyse af restkoncentration

KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

1. Identifikation af produktet

DEL 4: PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG

KAPITEL I: PRÆKLINISKE KRAV

A. Farmakologi

A.1. Farmakodynamik

A.2. Udvikling af resistens

A.3. Farmakokinetik

B. Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for

KAPITEL II: KLINISKE KRAV

1. Generelle principper

2. Udførelse af kliniske forsøg

KAPITEL III: OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

1. Resultater af prækliniske forsøg

2. Resultater af kliniske forsøg

AFSNIT II

BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

DEL 1: RESUMÉ AF MATERIALET

A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER

DEL 2: KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE/MIKROBIOLOGISKE OPLYSNINGER (KVALITET)

▼**M2**

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE

1. Kvalitativ sammensætning

2. »Almindeligt benyttede betegnelser«

3. Kvantitativ sammensætning

4. Produktudvikling

B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

C. FREMSTILLING OG KONTROL AF UDGANGSMATERIALER

1. Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer

2. Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé

2.1. Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse

2.2. Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse

D. KONTROLAFPRØVNINGER VED FREMSTILLINGSPROCESSEN

E. KONTROLAFPRØVNING AF FÆRDIGPRODUKTET

1. Generelle egenskaber ved færdigproduktet

2. Identifikation af det/de virksomme stof/stoffer

3. Titer eller styrke for partiet

4. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter

5. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

6. Sikkerhedsundersøgelser

7. Sterilitets- og renhedsforsøg

8. Restfugtighed

9. Inaktivering

F. ENSARTETHED MELLEM PARTIER

G. STABILITETSUNDERSØGELSER

H. ANDRE OPLYSNINGER

DEL 3: SIKKERHEDSUNDERSØGELSER

A. INDLEDNING OG GENERELLE KRAV

B. LABORATORIEFORSØG

1. Sikkerhed ved enkeltindgift

2. Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis

3. Sikkerhed ved gentagen indgift af en dosis

4. Undersøgelse af forplantningsevne

5. Undersøgelse af immunologiske funktioner

6. Særlige bestemmelser for levende vacciner

6.1. Spredning af vaccinestammer

▼M2

6.2. Spredning i det vaccinerede dyr

6.3. Svækkede vacciners tilbagevenden til virulens

6.4. Vaccinestammens biologiske egenskaber

6.5. Rekombination eller genom resortering af stammer

7. Brugernes sikkerhed

8. Undersøgelse af restkoncentration

9. Interaktion

C. FELTUNDERSØGELSER

D. MILJØRISIKOVURDERING

E. PÅKRÆVET VURDERING VED VETERINÆRLÆGEMIDLER, DER INDEHOLDER ELLER BESTÅR AF GENETISK MODIFICEREDE ORGANISMER

DEL 4: EFFEKTIVITETSFORSØG

KAPITEL I

1. Generelle principper

2. Udførelse af forsøgene

KAPITEL II

A. Generelle krav

B. Laboratorieforsøg

C. Feltforsøg

DEL 5: OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

A. INDLEDNING

B. LABORATORIEUNDERSØGELSER

C. FELTUNDERSØGELSER

DEL 6: BIBLIOGRAFISKE OPLYSNINGER

AFSNIT III

KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGTILLADELSE

1. Generiske veterinærlægemidler

2. Biologiske veterinærlægemidler, der svarer til allerede godkendte veterinærlægemidler

3. Almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin

4. Kombination af veterinærlægemidler

5. Ansøgninger med informeret samtykke

6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder

7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse

AFSNIT IV

KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER

1. IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

2. HOMØOPATISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

▼M2

INDLEDNING OG OVERORDNEDE PRINCIPPER

1) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 12-13d, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and content of the Dossier.

2) Ved udarbejdelsen af ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til den aktuelle veterinærmedicinske viden og de videnskabelige retningslinjer for veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og effektivitet, der offentliggøres af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMEA), og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af *The rules governing medicinal products in the European Community*.

3) For så vidt angår ansøgningsmaterialets (farmaceutiske) punkter om kvalitet (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske prøver) gælder alle relevante monografier, herunder de generelle monografier og de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé. For så vidt angår ansøgningens punkter om immunologiske veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet gælder alle relevante monografier, herunder de generelle monografier og de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé.

4) Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i Kommissionens direktiv 91/412/EØF ([1]) om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer om god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 4.

5) Alle oplysninger af betydning for evalueringen af det pågældende veterinærlægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er gunstige eller ugunstige for det pågældende lægemiddel. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte afprøvninger eller forsøg vedrørende veterinærlægemidlet anføres.

6) Farmakologiske og toksikologiske undersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer og sikkerhed gennemføres i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis (GLP), der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF ([2]) og 2004/9/EF ([3]).

7) Medlemsstaterne skal sikre, at alle dyreforsøg gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF ([4]).

8) Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle oplysninger om veterinærlægemiddelovervågning indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i oplysningerne i sagen indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 ([5]) eller (EF) nr. 1085/2003 ([6]) for så vidt angår veterinærlægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 1 i nævnte forordninger.

9) Ansøgningsmaterialet skal indeholde en miljørisikovurdering i forbindelse med udsætning i miljøet af veterinærlægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF ([7]). Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 ([8]) under hensyn til de vejledninger, der er offentliggjort af Kommissionen.

10) I forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse til veterinærlægemidler, bestemt til dyrearter og indikationer, der kun repræsenterer mindre markedssegmenter, kan der anvendes en mere fleksibel tilgang. I sådanne tilfælde bør relevante videnskabelige retningslinjer og/eller videnskabelig rådgivning følges.

([1]) EFT L 228 af 17.8.1991, s. 70.
([2]) EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44.
([3]) EUT L 50 af 20.2.2004, s. 28.
([4]) EFT L 358 af 18.12.1986, s. 1.
([5]) EUT L 159 af 27.6.2003, s. 1.
([6]) EUT L 159 af 27.6.2003, s. 24.
([7]) EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.
([8]) EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

▼M2

Dette bilag er inddelt i fire afsnit:

I afsnit I beskrives de standardiserede krav vedrørende veterinærlægemidler bortset fra immunologiske veterinærlægemidler.

I afsnit II beskrives de standardiserede krav vedrørende ansøgninger om immunologiske veterinærlægemidler.

I afsnit III beskrives særlige typer af ansøgningsmateriale vedrørende markedsføringstilladelse og krav.

I afsnit IV beskrives krav til ansøgningsmateriale vedrørende særlige typer af veterinærlægemidler.

AFSNIT I

KRAV VEDRØRENDE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende krav finder anvendelse på veterinærlægemidler bortset fra immunologiske veterinærlægemidler, med mindre andet er angivet i afsnit III.

DEL 1: *RESUMÉ AF ANSØGNINGSMATERIALET*

A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

Det veterinærlægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved dets navn og navnet på dets virksomme stof(fer) samt styrke og lægemiddelform, administrationsvej og -metode (jf. direktivets artikel 12, stk. 3, litra f)) og beskrivelse af endelig præsentationsmåde, herunder emballage, etikettering og indlægsseddel (jf. direktivets artikel 12, stk. 3, litra l)).

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

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

Ud over de administrative oplysninger skal der vedlægges dokumentation for, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af de pågældende veterinærlægemidler, som defineret i artikel 44, og en liste over lande, hvor der er udstedt tilladelse, kopier af alle resuméer af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 14 som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over lande, hvor der er indgivet ansøgning, eller hvor markedsføringstilladelse er blevet nægtet.

B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med dette direktivs artikel 14.

Der skal fremlægges forslag til teksten på den indre og ydre emballage i overensstemmelse med dette direktivs afsnit V samt til en indlægsseddel, såfremt en sådan kræves i henhold til artikel 61. Derudover skal ansøgeren vedlægge en eller flere prøver eller modeller af den endelige præsentationsmåde for veterinærlægemidlet på mindst ét af EU's officielle sprog. Modellen kan leveres i sort-hvid og elektronisk, hvis der opnået forhåndsgodkendelse fra den kompetente myndighed.

C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER

I overensstemmelse med artikel 12, stk. 3, skal der indsendes udførlige og kritiske resuméer af resultaterne af farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) prøver, undersøgelser af sikkerhed og restkoncentration, af prækliniske og kliniske forsøg og af afprøvninger, der vurderer veterinærlægemidlets potentielle miljørisiko.

De udførlige og kritiske resuméer udarbejdes, så de afspejler den videnskabelige viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives. De skal indeholde en evaluering af de forskellige afprøvninger og forsøg, som udgør ansøgningsmaterialet for markedsføringstilladelse, og skal omfatte alle emner, der er relevante for vurderingen af veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og effektivitet. Resuméerne skal angive udførlige resultater af de indsendte afprøvninger og forsøg og præcise bibliografiske henvisninger.

▼M2

Alle væsentlige oplysninger skal resumeres i et tillæg, om muligt i tabelform eller grafisk form. De udførlige og kritiske resuméer og tillæggene skal indeholde præcise krydshenvisninger til oplysningerne i den oprindelige dokumentation.

De udførlige og kritiske resuméer skal være underskrevet og dateret, og der skal vedlægges oplysninger om forfatterens uddannelse, efteruddannelse og erhvervserfaring. Forfatterens erhvervsmæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

Hvis det virksomme stof indgår i et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med kravene i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF ([1]), kan det kvalitetsrelaterede generelle resumé i modul 2, punkt 2.3, i nævnte bilag erstatte resuméet vedrørende dokumentation om det virksomme stof eller eventuelt produktet.

Hvis den kompetente myndighed offentligt har bekendtgjort, at de kemiske, farmaceutiske og biologiske/mikrobiologiske oplysninger vedrørende færdigproduktet kun må medtages i materialet i cdt-format (Common Technical Document), kan det udførlige og kritiske resumé af resultaterne af farmaceutiske forsøg fremlægges i det kvalitetsrelaterede generelle resuméformat.

Hvis ansøgningen vedrører en dyreart eller indikationer, der repræsenterer mindre markedssegmenter, kan det kvalitetsrelaterede generelle resuméformat anvendes uden de kompetente myndigheders forhåndsgodkendelse.

DEL 2: *FARMACEUTISKE (FYSISK-KEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) OPLYSNINGER (KVALITET)*

Grundlæggende principper og krav

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra j), første led, skal vedlægges ansøgningen om tilladelse til markedsføring, afgives i overensstemmelse med følgende krav:

De farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) data skal for så vidt angår det/de virksomme stof(fer) og det færdige veterinærlægemiddel indeholde oplysninger om fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolforanstaltninger og -krav, stabilitet samt en beskrivelse af det færdige veterinærlægemiddels sammensætning, udvikling og form.

Alle monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats nationale farmakopé, finder anvendelse.

Alle afprøvningsprocedurer skal opfylde kriterierne for analyse og kontrol af udgangsmaterialets og færdigproduktets kvalitet og bør være i overensstemmelse med gældende retningslinjer og krav. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges.

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

Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

Hvis det virksomme stof indgår i et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med kravene i bilag I til direktiv 2001/83/EF, kan de kemiske, farmaceutiske og biologiske/mikrobiologiske oplysninger i modul 3 i nævnte direktiv erstatte dokumentationen om det virksomme stof eller eventuelt færdigproduktet.

De kemiske, farmaceutiske og biologiske/mikrobiologiske oplysninger om det virksomme stof eller færdigproduktet må kun medtages i materialet i ctd-format, hvis den kompetente myndighed offentligt har bekendtgjort denne mulighed.

Hvis der er tale om en ansøgning, der vedrører en dyreart eller indikationer, der repræsenterer mindre markedssegmenter, kan cdt-formatet anvendes uden de kompetente myndigheders forhåndsgodkendelse.

([1]) EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

▼M2

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE

1. **Kvalitativ sammensætning**

Ved »kvalitativ sammensætning« af veterinærlægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

— de/det virksomme stof(fer)

— hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, adjuvanter, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

— de stoffer, der indgår i veterinærlægemidlets ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde til dyr, som f.eks. kapsler, gelatinekapsler.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om den indre og i givet fald den ydre emballage og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

2. **Almindeligt benyttede betegnelser**

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af veterinærlægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser fastsat i artikel 12, stk. 3, litra c):

— for de indholdsstoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé

— for andre indholdsstoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn (INN) samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse for indholdsstoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

— for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de har fået i Rådets direktiv 78/25/EØF ([1]).

3. **Kvantitativ sammensætning**

3.1. For den »kvantitative sammensætning« af alle virksomme stoffer i veterinærlægemidler er det nødvendigt, afhængigt af dispenseringsformen, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed for hvert af de virksomme stoffer.

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

Når det er muligt, skal der anføres biologisk aktivitet pr. masse- eller volumenenhed. Disse angivelser suppleres:

— for præparater, som kun indeholder en enkelt dosis, med masse eller biologiske enheder for hvert virksomt stof pr. enkeltdosisbeholder under hensyntagen til det kvantum af produktet, der kan udnyttes, eventuelt efter opløsning

— for veterinærlægemidler, der skal indgives dråbevis, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. dråbe eller i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af produktet

— for miksturer, emulsioner, granulater og andre dispenseringsformer, der skal indgives i afmålte mængder, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. afmålt mængde.

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

3.3. For veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i en medlemsstat, skal den kvan-

([1]) EFT L 11 af 14.1.1978, s. 18.

▼M2

titative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte veterinærlægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

4. **Farmaceutisk udviklingsarbejde**

Der skal redegøres for valg af sammensætning, indholdsstoffer, hjælpestoffernes påtænkte funktion i færdigproduktet samt af dets indre emballage, eventuel yderligere emballage og ydre emballage. Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Overdosering i forhold til deklarationen skal angives og begrundes. Det skal godtgøres, at de mikrobiologiske egenskaber (mikrobiologisk renhed og antimikrobiel aktivitet) og brugervejledningen for anvendelsen er egnet til den anvendelse af veterinærlægemidlet, der er angivet i ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse.

B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

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

Den »beskrivelse af fremstillingsmåden«, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

— en opregning af de forskellige faser i fremstillingen, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af dispenseringsformen har kunnet fremkalde uønskede ændringer i indholdsstofferne

— ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at færdigproduktet er ensartet

— den faktiske hovedforskrift med kvantitativ angivelse af alle anvendte stoffer, idet mængderne af hjælpestoffer, i det omfang dispenseringsformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis; produkter, der eventuelt forsvinder under fremstillingsprocessen, skal anføres, ligesom enhver overdosering skal angives og begrundes

— angivelse af de trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på proceskontrol og de grænseværdier, der anvendes, når andre data i dokumentationen viser, at sådanne prøver er nødvendige for kvalitetskontrollen af færdigproduktet

— angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen og, eventuelt, et procesvalideringsskema for partier af produktionsstørrelse

— for sterile produkter, til hvilke der benyttes sterilisationsstandarder, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

C. KONTROL AF UDGANGSMATERIALER

1. **Generelle krav**

I dette afsnit forstås ved »udgangsmaterialer« alle veterinærlægemidlets og eventuelt beholderens, herunder lukkemekanismens, indholdsstoffer, således som disse er opregnet ovenfor under afdeling A, punkt 1.

Materialet skal indeholde specifikationer og oplysninger om de afprøvninger, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle partier af udgangsmaterialer.

De rutinemæssige afprøvninger, der foretages på hvert parti af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre undersøgelser end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal dette begrundes ved at bevise, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

Hvis European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare har udstedt overensstemmelsescertifikat for et udgangsmateriale, virksomt stof eller hjælpestof, udgør dette certifikat henvisningen til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

▼M2

Hvis der henvises til et overensstemmelsescertifikat, garanterer fremstilleren skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, efter at European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare udstedte overensstemmelsescertifikatet.

Der skal fremlægges analysecertifikater for udgangsmaterialerne for at godtgøre overholdelse af den definerede specifikation.

1.1. *Virksomme stoffer*

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

Hvis der er tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at følgende oplysninger afgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en Active Substance Master File:

a) en detaljeret beskrivelse af fremstillingsprocessen

b) en beskrivelse af kvalitetskontrollen under fremstillingen

c) en beskrivelse af procesvalideringen.

I så fald skal fremstilleren imidlertid forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige, for at denne kan tage ansvaret for veterinærlægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem fabrikationspartierne og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne, uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder og sendes endvidere til ansøgeren, hvis de vedrører ansøgerens del af Active Substance Master File'n.

Desuden indsendes oplysninger om fremstillingsmetoden, kvalitetskontrol og urenheder samt bevis for molekylærstrukturen, hvis der ikke foreligger et overensstemmelsescertifikat for det virksomme stof:

1. Oplysninger om fremstillingsprocessen skal omfatte en beskrivelse af fremstillingsprocessen for det virksomme stof, som for ansøgeren udgør en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det/de virksomme stof(fer) skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der godtgør, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

2. Oplysninger om kvalitetskontrol skal omfatte afprøvninger (herunder acceptkriterier), der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser. De skal også indeholde valideringsdata for de eventuelle analysemetoder, der er anvendt på det virksomme stof.

3. Oplysninger om urenheder skal angive de forventelige urenheder samt de konstaterede urenheders niveau og art. De skal også indeholde oplysninger om sikkerheden i forbindelse med disse urenheder, hvis det er relevant.

4. For bioteknologiske veterinærlægemidler skal dokumentation for molekylærstrukturen omfatte den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse.

1.1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer

De generelle og specifikke monografier i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle de virksomme stoffer, der er opført deri.

Med hensyn til anvendelsen af artikel 12, stk. 3, litra i), er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hver relevant sektion af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

Hvis en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere stoffets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige specifikationer fra ansøgeren, herunder grænseværdier for specifikke urenheder med validerede prøvningsprocedurer.

▼M2

De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyner disse myndigheder med nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

I mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé for et virksomt stof, og hvis det virksomme stof er beskrevet i en medlemsstats farmakopé, kan denne monografi anvendes.

Når et virksomt stof hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien for et tredjelands farmakopé accepteres, hvis dennes egnethed er godtgjort. I sådanne tilfælde skal ansøgeren indsende en kopi af monografien, eventuelt ledsaget af en oversættelse. Der skal fremlægges data, som godtgør, at monografien er egnet til at kontrollere det virksomme stofs kvalitet.

1.1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé

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

a) indholdsstoffets navn, svarende til kravene under afdeling A, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer

b) definitionen af stoffet i en udformning svarende til den, der anvendes i Den Europæiske Farmakopé, skal være ledsaget af al nødvendig dokumentation, navnlig hvad angår molekylærstrukturen; med hensyn til de stoffer, der kun kan defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførligt beskrevet til at karakterisere et stof med konstant sammensætning og virkning

c) metoder til identifikation kan beskrives i form af fuldstændige teknikker, som er anvendt ved produktion af stoffet, og de prøvningsmetoder, der skal anvendes rutinemæssigt

d) renhedsprøver beskrives i forhold til den enkelte forventelige urenhed og navnlig i forhold til sådanne, som kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på lægemidlets stabilitet, eller som kunne forvanske de analytiske resultater

e) afprøvninger og grænseværdier for at kontrollere parametre, der er relevante for færdigproduktet, som f.eks. partikelstørrelse og sterilitet, beskrives, og metoderne valideres eventuelt

f) med hensyn til de sammensatte produkter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse må der sondres mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste bestanddele, og tilfælde omfattende produkter, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades.

Disse data skal godtgøre, at de foreslåede afprøvningsprocedurer er tilstrækkelige til at kontrollere kvaliteten af det virksomme stof fra den definerede kilde.

1.1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden

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

— krystalform og opløselighed

— partikelstørrelse, eventuelt efter pulverisering

— hydratiseringsgrad

— fordelingsforholdet mellem olie og vand

— pK/pH-værdier.

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

▼M2

1.2. *Hjælpestoffer*

De generelle og specifikke monografier i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle de stoffer, der er opført deri.

Hjælpestoffer skal være i overensstemmelse med kravene i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Såfremt en sådan monografi ikke findes, kan der henvises til et medlemsstats farmakopé. I mangel af en sådan monografi, kan der henvises til et tredjelands farmakopé. I så fald skal den pågældende monografis egnethed godtgøres. Om nødvendigt skal yderligere afprøvninger til kontrol af parametre som partikelstørrelse, sterilitet og opløsningsmiddelrester supplere monografiens krav. I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås en specifikation, som skal begrundes. Kravene til specifikationer for det virksomme stof, jf. punkt 1.1.2, litra a)-e), skal overholdes. De foreslåede metoder og data til validering heraf skal forelægges.

Farvestoffer, beregnet til veterinærlægemidler, skal overholde kravene i direktiv 78/25/EØF med undtagelse af visse veterinærlægemidler til lokal brug, herunder insekticidhalsbånd og øremærker, hvor anvendelse af andre farvestoffer er begrundet.

Farvestoffer skal opfylde renhedskriterierne i Kommissionens direktiv 95/45/EF ([1]).

For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i et veterinærlægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både kliniske og ikke-kliniske.

1.3. *Lukkemekanismer for beholdere*

1.3.1. Virksomt stof

Der skal afgives oplysninger om lukkemekanismen på beholdere til det virksomme stof. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af det virksomme stofs fysiske tilstand (flydende, fast).

1.3.2. Færdigprodukt

Der skal afgives oplysninger om lukkemekanismen på beholdere til færdigproduktet. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af veterinærlægemidlets administrationsvej og doseringsformens fysiske tilstand (flydende, fast).

Emballeringsmaterialer skal være i overensstemmelse med kravene i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Såfremt en sådan monografi ikke findes, kan der henvises til en medlemsstats farmakopé. I mangel af en sådan monografi, kan der henvises til et tredjelands farmakopé. I så fald skal den pågældende monografis egnethed godtgøres.

I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås og begrundes en specifikation for emballeringsmaterialet.

Der skal forelægges videnskabelige data om valg af emballeringsmaterialet og egnetheden heraf.

For nye emballeringsmaterialer, som er i kontakt med produktet, skal der forelægges oplysninger om sammensætning, fremstilling og sikkerhed.

Der skal forelægges specifikationer og ydelsesdata for eventuelle doserings- eller administrationstilbehør, som leveres sammen med veterinærlægemidler.

1.4. *Stoffer af biologisk oprindelse*

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

Beskrivelsen af udgangsmaterialet skal omfatte fremstillingsstrategi, rensnings/inaktiveringsprocedurer med dertil hørende validering og alle kontrolprocedurer under fremstillingen til sikring af kvalitet, sikkerhed og ensartethed mellem fabrikationspartierne for færdigproduktet.

([1]) EFT L 226 af 22.9.1995, s. 1.

▼M2

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

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

Når der anvendes udgangsmaterialer fra mennesker eller dyr, skal det beskrives, hvilke foranstaltninger der træffes for at forhindre tilstedeværelse af potentielt patogene agenser.

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

Der skal fremlægges dokumentation, som godtgør, at seedmaterialer, celleseeds, serumbatches og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som indebærer risiko for overførsel af TSE, er i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler ([1]) samt med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Der kan anvendes overensstemmelsescertifikater udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé for at godtgøre, at kravene er opfyldt.

D. KONTOLAFPRØVNINGER, DER GENNEMFØRES MIDT I FREMSTILLINGSPROCESSEN

Ansøgningsmaterialet skal indeholde nærmere oplysninger om de kontrolprøvninger, der kan gennemføres midt i fremstillingsprocessen med henblik på at sikre fremstillingsprocessens tekniske ensartethed.

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

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

Hvis et mellemprodukt kan opbevares, inden det videreforarbejdes eller sammensættes for første gang, fastsættes en udløbsdato for mellemproduktet på baggrund af oplysninger fra stabilitetsundersøgelser.

E. KONTROL AF FÆRDIGPRODUKTET

I forbindelse med kontrol af færdigproduktet forstås ved »et parti af færdigproduktet« alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller — i tilfælde af en fortløbende fremstillingsproces — samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fortegnelse over de prøver, som gennemføres rutinemæssigt for hvert parti af færdigproduktet. Hyppigheden af de prøver, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal anføres. Frigivelsesgrænser skal anføres.

Materialet skal indeholde oplysninger om den kontrolafprøvning, der foretages af færdigproduktet ved frigivelsen. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende regler.

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

Såfremt der anvendes andre afprøvningsprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, skal dette begrundes ved at dokumentere, at færdigproduktet, såfremt det er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for pågældende dispenseringsform.

([1]) EUT C 24 af 28.1.2004, s. 6.

▼M2

1. **Generelle egenskaber ved færdigproduktet**

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

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

Endvidere underkastes faste dispenseringsformer, som skal indgives oralt, undersøgelse in vitro af det/de virksomme stofs/stoffers frigørelse og udløsningshastighed, medmindre andet er begrundet. Sådanne undersøgelser foretages ligeledes ved indgift på anden måde, såfremt de kompetente myndigheder i den pågældende medlemsstat finder det nødvendigt.

2. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer**

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

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i færdigproduktet ikke overstige ± 5 % på fremstillingstidspunktet.

På grundlag af stabilitetsundersøgelser skal fremstilleren udarbejde begrundede forslag til de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i færdigproduktet, der skal gælde indtil den fastsatte udløbsdato.

I visse tilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor analyse af virksomme stoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hvert produktionsparti, tillades det, at et eller flere virksomme stoffer i færdigproduktet ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadierne i fremstillingen. Denne forenklede fremgangsmåde må ikke udvides til karakteriseringen af de pågældende stoffer. Den suppleres med en metode med kvantitativ evaluering, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om det lægemiddel, der er bragt i omsætning, er i overensstemmelse med specifikationen.

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

Hvis der forekommer nedbrydning under fremstillingen af færdigproduktet, skal det højest tilladte niveau for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter umiddelbart efter fremstillingen angives.

Såfremt angivelserne i afdeling B viser en betydelig overdosering af et virksomt stof ved lægemidlets fremstilling, eller hvis holdbarhedsdataene viser, at den kvantitative bestemmelse af det virksomme stof mindskes ved opbevaring, skal beskrivelsen af kontrolafprøvninger for færdigprodukter i givet fald omfatte en kemisk eller om fornødent en toksikologisk-farmakologisk undersøgelse af den ændring, der er sket med dette stof, eventuelt med en karakterisering og/eller analyse af nedbrydningsprodukterne.

3. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne**

Identifikationsprøvning og en øvre og nedre grænseværdiprøvning er obligatorisk for det enkelte antimikrobiologiske konserveringsmiddel og eventuelle hjælpestoffer, som kan antages at have indvirkning på et virksomt stofs biotilgængelighed, medmindre biotilgængeligheden sikres på anden passende måde. En identifikationsprøvning og øvre og nedre grænseværdiprøvning er obligatorisk for eventuelle antioxidanter og hjælpestoffer, som kan antages at have negativ indvirkning på fysiologiske funktioner, idet der også foretages nedre grænseværdiprøvning for antioxidanter på frigivelsestidspunktet.

▼M2

4. **Sikkerhedsundersøgelse**

Uafhængigt af de toksikologiske-farmakologiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal den analytiske dokumentation indeholde oplysninger om sikkerhedsundersøgelse som f.eks. sterilitet og bakterielle endotoksiner, når en sådan kontrol skal foretages rutinemæssigt for at efterprøve produktets kvalitet.

F. STABILITETSUNDERSØGELSER

1. **Virksomme stoffer**

Der skal specificeres en omprøvningsperiode og opbevaringsforhold for det virksomme stof, medmindre dette er omfattet af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, og fremstilleren af færdigproduktet gennemfører en fuldstændig afprøvning af det virksomme stof, umiddelbart før det anvendes ved fremstillingen af færdigproduktet.

Der skal forelægges stabilitetsdata, som støtter den angivne omprøvningsperiode og de angivne opbevaringsforhold. Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af de gennemførte stabilitetsundersøgelser, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne. Stabilitetsforpligtelsen med en sammenfatning af forsøgsplanen skal forelægges.

Hvis et overensstemmelsescertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde er tilgængeligt og indeholder oplysninger om omprøvningsperiode og opbevaringsforhold, er stabilitetsdataene for det virksomme stof fra den pågældende kilde ikke påkrævet.

2. **Færdigprodukt**

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

Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af den gennemførte stabilitetsundersøgelse, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne.

For færdigprodukter, som skal opløses eller fortyndes inden indgift, gives detaljerede oplysninger om det opløste/fortyndede produkts foreslåede opbevaringstid og specifikation, støttet af relevante stabilitetsdata.

For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, holdbarhedsdata til dokumentation af produktets holdbarhed efter anbrud, og der angives en specifikation for brug af beholderen.

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

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrunder den foreslåede opbevaringstid og, hvis det er relevant, opbevaringstid efter ibrugtagning under de anbefalede opbevaringsforhold og specifikationerne for færdigproduktet ved opbevaringstidens udløb og eventuelt opbevaringstiden efter ibrugtagning under disse anbefalede opbevaringsforhold.

Det højest tilladte niveau for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter ved udløbet af opbevaringstiden skal angives.

En undersøgelse af interaktionen mellem produktet og beholderen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater.

Holdbarhedsforpligtelsen med en sammenfatning af forsøgsplanen skal forelægges.

G. ANDRE OPLYSNINGER

Oplysninger om kvaliteten af veterinærlægemidlet, som ikke er omfattet af ovenstående afdelinger, kan medtages i ansøgningsmaterialet.

For forblandinger til foderlægemidler (produkter bestemt til inkorporering i foderlægemidler) skal der forelægges oplysninger om indholdsrater, vejledning om inkorporering, ensartethed i foderstoffer, kompatible/egnede foderstoffer, stabilitet i foderstoffer og den foreslåede holdbarhed i foderstoffer. Der skal også fore-

▼M2

lægges en specifikation for de foderlægemidler, der er fremstillet ved hjælp af disse forblandinger efter den anbefalede brugsanvisning.

DEL 3: *UNDERSØGELSER VEDRØRENDE SIKKERHED OG REST-STOFFER*

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra j), andet og fjerde led, skal vedlægges ansøgningen om tilladelse til markedsføring, afgives i overensstemmelse med følgende regler:

A. ***Sikkerhedsundersøgelse***

KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF UNDERSØGELSER

Dokumentationen vedrørende sikkerhed skal fastlægge:

a) den mulige toksicitet af veterinærlægemidlet og dets eventuelle farlige virkninger eller bivirkninger ved forskriftsmæssig brug til dyr, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til sygdommens alvor

b) de mulige bivirkninger på mennesket fra rester af veterinærlægemidlet eller stoffet i fødevarer hidrørende fra behandlede dyr samt vanskeligheder forårsaget af disse rester under den industrielle forarbejdning af fødevarer

c) de mulige risici ved menneskets udsættelse for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret

d) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

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

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

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

1. **Præcis identifikation af produktet og dets virksomme stof/stoffer**

— internationale fællesbetegnelser (INN)

— IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)

— CAS-nummer (Chemical Abstract Service)

— terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering

— synonymer og forkortelser

— strukturformel

— molekylær formel

— molekylevægt

— renhedsgrad

— kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder

— beskrivelse af fysiske egenskaber

— smeltepunkt

— kogepunkt

— damptryk

— opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur

— massefylde

— refraktionsindeks, rotation osv.

— formulering af produktet.

▼M2

2. **Farmakologi**

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

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

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

2.1. *Farmakodynamik*

Oplysninger om det/de virksomme stofs/stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved dyreforsøg.

2.2. *Farmakokinetik*

Der skal forelægges data om det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i de arter, der bruges i toksikologiske undersøgelser, herunder disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse. Oplysningerne skal relateres til resultaterne fra farmakologiske og toksikologiske undersøgelser om forholdet mellem dosis og virkning for at bestemme den tilstrækkelige eksponering. En sammenligning med de farmakologiske data fra undersøgelserne vedrørende de arter, som produktet er bestemt for, del 4, kapitel I, afdeling A.2, skal indgå i del 4 for at bestemme relevansen af resultaterne fra toksikologiundersøgelserne om toksicitet for de arter, som produktet er bestemt for.

3. **Toksikologi**

Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge den vejledning, som agenturet har udgivet om den generelle afprøvningsprocedure, og vejledningerne for særlige undersøgelser. Vejledningen omfatter:

1) grundlæggende afprøvninger for alle nye veterinærlægemidler, som anvendes til fødevareproducerende dyr for at vurdere sikkerheden ved eventuelle restkoncentrationer i fødevarer

2) yderligere afprøvninger, som kan være nødvendige afhængigt af specifikke toksikologiske hensyn, som eksempelvis kan være forbundet med det/de virksomme stofs/stoffers struktur, klasse og virkningsmekanisme

3) særlige afprøvninger, som kan bidrage til fortolkningen af data fra grundlæggende eller yderligere afprøvninger.

Undersøgelserne gennemføres med det/de virksomme stof/stoffer, ikke med det formulerede produkt. Såfremt der er brug for undersøgelser af det formulerede produkt, er dette angivet nedenfor.

3.1. *Toksicitet ved enkeltindgift*

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

— de mulige virkninger af akut overdosering på den art, produktet er bestemt for

— de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker

— doser, som egner sig ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift.

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

De undersøgelser, der skal gennemføres, udvælges med henblik på at tilvejebringe oplysninger om brugerens sikkerhed — hvis det f.eks. forventes, at brugeren af veterinærlægemidlet udsættes betydeligt gennem indånding eller hudkontakt, skal disse eksponeringsveje undersøges.

3.2. *Toksicitet ved gentagen indgift*

Afprøvningerne af toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske og/eller patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det

▼M2

virksomme stof eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og at fastslå betingelserne for deres forekomst i forhold til dosisstørrelse.

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

For stoffer eller veterinærlægemidler, bestemt til anvendelse på fødevareproducerende dyr, skal der undersøges for toksicitet ved gentagen indgift (90 dage) på en gnaverart og en ikke-gnaverart for at identificere målorganer og toksikologiske endpoints og finde frem til egnede arter samt de dosisniveauer, der eventuelt skal anvendes ved afprøvning af toksicitet.

Forsøgslederen skal begrunde valg af art under hensyntagen til tilgængelig viden om produktets metabolisme i dyr og mennesker. Prøvestoffet skal indgives oralt. Forsøgslederen skal klart anføre og begrunde valg af indgiftsmåde og -hyppighed samt forsøgenes længde.

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

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

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

3.3. *Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for*

Der forelægges et resumé om tegn på intolerance iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — på arter, som produktet er bestemt for, i overensstemmelse med de i del 4, kapitel I, afdeling B, omhandlede krav. De pågældende undersøgelser, dosering, som gav anledning til intolerance, og de pågældende arter og racer skal identificeres. Der afgives endvidere oplysninger om eventuelle uventede fysiologiske forandringer. En fuldstændig rapport om disse undersøgelser skal medtages i del 4.

3.4. *Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet*

3.4.1. Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

Det er undersøgelsens formål at identificere mulig beskadigelse af handyrs eller hundyrs forplantningsevne eller skadelig virkning på afkommet forårsaget af indgift af det undersøgte veterinærlægemiddel eller stof.

For så vidt angår farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærlægemidler, bestemt til anvendelse på fødevareproducerende dyr, skal undersøgelsen af virkninger på forplantningsevnen gennemføres over flere generationer og være udformet til at afsløre eventuelle virkninger på pattedyrs forplantning. Disse omfatter indvirkninger på fertiliteten hos begge køn, parring, undfangelse, implantation, evne til at gå drægtighedsperioden ud, fødselsforløb, laktation, overlevelse, vækst og afkommets udvikling fra fødsel til fravænning og kønsmodenhed samt senere forplantningsfunktion som voksne individer. Der anvendes mindst tre dosisniveauer. Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at skadelige virkninger bringes frem. Ved laveste dosisniveau bør der ikke fremkaldes tegn på toksicitet.

3.4.2. Undersøgelse af udviklingstoksicitet

For så vidt angår farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærlægemidler, bestemt til anvendelse på fødevareproducerende dyr skal der gennemføres undersøgelser af udviklingstoksicitet. Disse undersøgelser skal være udformet således, at eventuelle bivirkninger for drægtige hunner og for embryo- og fosterudvik-

▼M2

lingen som følge af hunnens udsættelse, fra implantation over drægtighed til dagen før terminen, opdages. Sådanne bivirkninger omfatter øget toksicitet i forhold til ikke-drægtige hunner, embryondød/fosterdød, ændret fostervækst og strukturelle ændringer af fosteret. En undersøgelse af udviklingstoksicitet hos rotter er påkrævet. Afhængigt af resultaterne kan det være nødvendigt at gennemføre en undersøgelse af en anden art i overensstemmelse med de gældende retningslinjer.

For så vidt angår farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærlægemidler, der ikke er bestemt til anvendelse på fødevareproducerende dyr, skal der gennemføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være den art, produktet er bestemt for, hvis produktet er beregnet til hunner, som vil kunne anvendes til avl. Hvis anvendelsen af veterinærlægemidler medfører betydelig eksponering for brugere, gennemføres imidlertid standardundersøgelser af udviklingstoksicitet.

3.5. *Genotoksicitet*

Der skal gennemføres undersøgelser for potentiel genotoksicitet for at afsløre ændringer, som et stof kan forårsage i cellers genetiske materiale. Alle stoffer, som for første gang er bestemt til anvendelse i et veterinærlægemiddel, skal vurderes med henblik på at fastslå deres genotoksiske egenskaber.

Der skal almindeligvis foretages en standardrække af genotoksicitetsforsøg både in vivo og in vitro i overensstemmelse med de gældende retningslinjer på det/de aktive stof/stoffer. I visse tilfælde kan det også være nødvendigt at undersøge en eller flere metabolitter, der forekommer som rester i fødevarer.

3.6. *Kræftfremkaldende egenskaber*

Ved afgørelse af, hvorvidt en undersøgelse af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetsundersøgelser, forhold mellem struktur-aktivitet og resultaterne af systemiske toksicitetsforsøg, som kan være relevante for neoplastiske læsioner i undersøgelser for virkninger på længere sigt.

Der skal tages højde for alle toksicitetsmekanismens kendte artsspecificiteter samt eventuelle forskelle med hensyn til metabolisme mellem de undersøgte arter, de arter, produktet er bestemt for, og mennesker.

Såfremt prøvning af de kræftfremkaldende egenskaber er nødvendig, påkræves almindeligvis et toårigt rotteforsøg og et 18 måneders museforsøg. Med behørig videnskabelig begrundelse kan undersøgelser af kræftfremkaldende egenskaber gennemføres med én gnaverart, helst rotter.

3.7. *Undtagelser*

Hvis et veterinærlægemiddel er bestemt for lokal brug, skal der foretages undersøgelser af absorption i de dyrearter, produktet er bestemt for. Hvis det påvises, at den systemiske absorption er ubetydelig, kan toksicitetsforsøg ved gentagen indgift, undersøgelserne af toksicitet for forplantningsevnen og af kræftfremkaldende egenskaber undlades, medmindre:

— det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt eller

— det må påregnes, at brugeren ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet ad anden vej end gennem huden

— det virksomme stof eller metabolitterne kan kontaminere fødevarer, der er fremstillet af det behandlede dyr.

4. **Andre bestemmelser**

4.1. *Særlige undersøgelser*

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under forsøg med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere afprøvning, f.eks. overfølsomhedsundersøgelser eller forsinket neurotoksicitetsundersøgelser. Afhængigt af produktets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialet. Sådanne undersøgelser gennemføres almindeligvis med det endelige præparat.

▼M2

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den videnskabelige erkendelses stade og de gældende retningslinjer.

4.2. *Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber*

4.2.1. Mulig virkning på menneskets tarmflora

De potentielle mikrobiologiske risici, som restkoncentrationer af antimikrobielle forbindelser frembyder for menneskets tarmflora, skal undersøges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer.

4.2.2. Potentielle virkninger på mikroorganismer, som anvendes ved industriel fødevareforarbejdning

I visse tilfælde kan det være nødvendigt at foretage forsøg for at bestemme, om mikrobiologisk aktive restkoncentrationer påvirker de teknologiske processer ved industriel forarbejdning af fødevarer.

4.3. *Iagttagelser på mennesker*

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet anvendes som lægemidler til behandling af mennesker. I bekræftende fald udarbejdes et overblik over alle iagttagne virkninger (herunder bivirkninger) for mennesker samt disses årsag, for så vidt som det er af betydning for vurdering af veterinærlægemidlets sikkerhed, i givet fald belyst med resultater fra offentliggjorte undersøgelser. Hvis indholdsstoffer i veterinærlægemidlet enten ikke, eller ikke længere, anvendes som lægemiddel til behandling af mennesker, skal dette begrundes.

4.4. *Udvikling af resistens*

For så vidt angår veterinærlægemidler skal der afgives oplysninger om potentiel forekomst af resistente bakterier, som har betydning for menneskers sundhed. I den forbindelse er udviklingsmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Hvis det er nødvendigt, skal der foreslås foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Resistens, som er relevant for produktets kliniske anvendelse, behandles i overensstemmelse med del 4. Hvis det er relevant, skal der angives krydshenvisninger til oplysningerne i del 4.

5. **Brugernes sikkerhed**

Dette afsnit skal omfatte en diskussion af de virkninger, der er konstateret i de forudgående afsnit og relatere disse til typen og omfanget af menneskers udsættelse for produktet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

6. **Miljørisikovurdering**

6.1. *Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer*

Der skal foretages en miljørisikovurdering for at vurdere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af veterinærlægemidlet kan have for miljøet, og for at identificere risikoen ved sådanne virkninger. I vurderingen skal der også identificeres eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske en sådan risiko.

Vurderingen gennemføres normalt i to faser: Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for produktet og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:

— de dyrearter, produktet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster

— indgiftsmåde, især i hvor høj grad produktet forventes at gå direkte ud i økosystemer

— behandlede dyrs eventuelle udskillelse af produktet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; i sådanne ekskreters nedbrydelighed

— bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

▼M2

I anden fase gennemføres yderligere specielle undersøgelser af produktets skæbne og virkninger på bestemte økosystemer i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i stoffet/stofferne, herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre forsøg og afprøvninger i medfør af dette direktiv.

6.2. *Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer*

Hvis et veterinærlægemiddel indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, skal ansøgningen desuden ledsages af de dokumenter, som foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF.

KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Materialet vedrørende sikkerhedsafprøvning skal omfatte følgende:

— et indeks over alle undersøgelser i materialet

— en erklæring, hvori ansøgeren bekræfter, at alle de data, gunstige såvel som ugunstige, som er kendt af ham på indsendelsestidspunktet, er medtaget

— en begrundelse for udeladelse af en type undersøgelse

— en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse

— en diskussion af det bidrag, som en undersøgelse, der går forud for undersøgelser gennemført i overensstemmelse med god laboratoriepraksis i henhold til direktiv 2004/10/EF, kan yde til den samlede risikovurdering.

Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:

— en kopi af forsøgsplanen

— en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant

— en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer

— en beskrivelse og begrundelse af prøvningssystem

— en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning

— eventuelt statistisk analyse af resultaterne

— en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede effekter og eventuelle usædvanlige resultater

— en detaljeret beskrivelse og en grundig diskussion af forsøgsresultaterne vedrørende sikkerhed for det virksomme stof og dets relevans for vurdering af potentielle restkoncentrationernes risici for mennesker.

B. ***Undersøgelser for restkoncentrationer***

KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF AFPRØVNINGER

1. **Indledning**

Ved anvendelsen af denne forordning gælder definitionerne i Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 ([1]).

Formålet med at undersøge nedbrydning af restkoncentrationer fra spiseligt væv eller æg, mælk og honning fra behandlede dyr er at fastslå, under hvilke forhold og i hvilken grad restkoncentrationer forbliver i fødevarer hidrørende fra disse dyr. Desuden skal undersøgelserne gøre det muligt at fastsætte en tilbageholdelsestid.

For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for fødevareproducerende dyr skal undersøgelserne vise:

1. i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller dets metabolitter forbliver i spiseligt væv af behandlede dyr eller i mælk, æg og/eller honning hidrørende fra sådanne dyr

([1]) EFT L 224 af 18.8.1990, s. 1.

▼M2

2. at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr eller ulemper ved den industrielle forarbejdning af fødevarer kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget

3. at de analysemetoder, der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

2. **Metabolisme og restkinetik**

2.1. *Farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme, udskillelse)*

Der skal indsendes et resumé af de farmakokinetiske data med krydshenvisning til de farmakokinetiske undersøgelser af de arter, som produktet er bestemt for, i del 4. Indsendelse af den fuldstændige undersøgelsesrapport er ikke nødvendig.

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

Det endelige produkt eller et præparat, hvis egenskaber er sammenlignelige hermed med hensyn til biotilgængelighed, indgives det dyr, det er bestemt for, i den højeste anbefalede dosering.

Under hensyntagen til indgiftsmåden skal der gives en fyldestgørende beskrivelse af omfanget af absorption af veterinærlægemidlet. Hvis det påvises, at systemisk absorption af produkter til lokal anvendelse er ubetydelig, er der ikke behov for yderligere undersøgelser af restkoncentrationer.

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

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

2.2. *Nedbrydning af restkoncentrationer*

Formålet med disse undersøgelser til måling af restkoncentrationers nedbrydning i det dyr, produktet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet er at gøre det muligt at bestemme tilbageholdelsestiden.

Efter at forsøgsdyret har modtaget den sidste dosis af veterinærlægemidlet, bestemmes mængden af restkoncentrationer et tilstrækkeligt antal gange ved hjælp af validerede analytiske metoder; de tekniske procedurer og de anvendte metoder angives med hensyn til teknisk gennemførelse, pålidelighed og følsomhed.

3. **Metode til analyse af restkoncentration**

De analysemetoder, der er anvendt i undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen og valideringen heraf, beskrives i detaljer.

Følgende karakteristika beskrives:

— specificitet

— nøjagtighed

— præcision

— detektionsgrænse

— bestemmelsesgrænse

— praktisk gennemførlighed og anvendelighed under normale laboratorievilkår

— modtagelighed for interferens

— restkoncentrationernes stabilitet.

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

Analysemetoden forelægges i et internationalt godkendt format.

▼M2

KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

1. **Identifikation af produktet**

Der skal forelægges en identifikation af det/de veterinærlægemidler, som er anvendt i afprøvningen, herunder:

— sammensætning

— resultater af den fysiske og kemiske (styrke og renhed) afprøvning af det relevante parti/partier

— identifikation af partiet

— relation til færdigproduktet

— specifik aktivitet og renhed af radioaktivt mærkede stoffer

— mærkede atomers position i molekylet.

Materialet vedrørende restkoncentrationer skal omfatte følgende:

— et indeks over alle undersøgelser i materialet

— en erklæring, hvori ansøgeren bekræfter, at alle de data, gunstige såvel som ugunstige, som er kendt af ham på indsendelsestidspunktet, er medtaget

— en begrundelse for udeladelse af en type undersøgelse

— en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse

— en diskussion af det bidrag, som en undersøgelse, der går forud for god laboratoriepraksis kan yde til den samlede risikovurdering

— et forslag til en tilbageholdelsestid.

Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:

— en kopi af forsøgsplanen

— en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant

— en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer

— en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning

— eventuelt statistisk analyse af resultaterne

— en diskussion af resultaterne

— en objektiv diskussion af de opnåede resultater og anbefalede tilbageholdelsestider til sikring af, at fødevarer hidrørende fra behandlede dyr ikke indeholder restkoncentrationer, der kan frembyde risici for mennesker.

DEL 4: *PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG*

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra j), tredje led, skal vedlægges ansøgninger om tilladelse til markedsføring, afgives i overensstemmelse med følgende regler:

KAPITEL I: PRÆKLINISKE KRAV

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

A. **Farmakologi**

A.1. *Farmakodynamik*

De farmakodynamiske virkninger af det/de virksomme stof/stoffer i veterinærlægemidlet skal karakteriseres.

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

▼M2

hævdes at have en højere terapeutisk effektivitet, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant.

På den anden side skal der afgives en overordnet farmakologisk vurdering af det virksomme stof med særlig henblik på muligheden for sekundære farmakologiske virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges.

Det skal også undersøges, hvorledes andre af produktets karakteristika (som f. eks. administrationsvej eller formulering) indvirker på det virksomme stofs farmakologiske aktivitet.

Jo nærmere den anbefalede dosis, kommer på en dosis, der kan fremkalde bivirkninger, jo grundigere skal en sådan undersøgelse være.

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

Enhver kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen indgift skal ligeledes undersøges. Undtagelse herfra skal behørigt begrundes.

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

A.2. *Udvikling af resistens*

For så vidt angår veterinærlægemidler kan oplysninger om potentiel forekomst af resistente bakterier af klinisk relevans i visse tilfælde være nødvendige. I den forbindelse er udviklingsmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Hvis det er relevant, skal der angives krydshenvisninger til oplysningerne i del 3.

A.3. *Farmakokinetik*

Med henblik på vurdering af veterinærlægemidlets kliniske sikkerhed og effektivitet er grundlæggende farmakokinetiske oplysninger om nye virksomme stoffer påkrævet.

Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de arter, som produktet er bestemt for, kan inddeles i tre hovedgrupper:

i) deskriptiv farmakokinetik, der fører til fastlæggelse af grundlæggende parametre

ii) brug af disse parametre til undersøgelse af forholdet mellem dosering, ændringer i plasma- og vævskoncentration og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger

iii) eventuelt sammenligning af kinetikken mellem de forskellige arter, som produktet er bestemt for, og udforskning af eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og effektivitet hos den art, produktet er bestemt for.

For de dyrearter, som produktet er bestemt for, er farmakokinetiske undersøgelser generelt nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøgelser, der understøtter doseringsfastlæggelsen (indgiftsmåde og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.). Der kan være behov for yderligere farmakokinetiske undersøgelser for at fastsætte doseringer afpasset efter visse populationsvariabler.

Hvis der er forelagt farmakokinetiske undersøgelser i henhold til del 3, kan der krydshenvises til sådanne undersøgelser.

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

▼M2

Hensigtsmæssige undersøgelser af biotilgængelighed skal gennemføres med henblik på bestemmelse af bioækvivalens:

— ved sammenligning mellem et reformuleret veterinærlægemiddel og et eksisterende lægemiddel

— eventuelt ved sammenligning mellem en ny indgiftsmetode eller -vej og eksisterende metoder eller veje

B. **Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for**

Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos de dyrearter, produktet er bestemt for. Formålet med disse undersøgelser er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede indgiftsmåde(r). Dette kan opnås ved at øge den terapeutiske dosis og/eller behandlingens varighed. Forsøgsrapporten skal indeholde detaljer vedrørende de forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger.

KAPITEL II: KLINISKE KRAV

1. **Generelle principper**

Formålet med de kliniske forsøg er at påvise eller dokumentere virkningen af veterinærlægemidlet efter indgift af den anbefalede dosering ved den anbefalede indgiftsmåde og at give oplysninger om indikationer og kontraindikationer hos hver dyreart, alder, race og køn, om produktets anvendelsesmåde samt eventuelle bivirkninger.

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

Medmindre andet er begrundet, skal de kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning bør sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, produktet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Fællesskabet til samme anvendelsesindikationer hos samme dyreart eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal meddeles.

I forbindelse med produktudformning, analyse og evaluering af kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper følges, medmindre andet er begrundet.

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

1) dyrets ydelse

2) kvaliteten af animalsk ydelse (organoleptiske, ernæringsmæssige, hygiejniske og teknologiske kvaliteter)

3) ernæringsmæssig effektivitet og vækst hos den dyreart, produktet er bestemt for

4) almindelig sundhedstilstand hos den dyreart, produktet er bestemt for.

2. **Udførelse af kliniske forsøg**

Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsplan.

Kliniske feltforsøg udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis, medmindre andet er begrundet.

Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes skriftligt og dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til fødevarer. Disse oplysninger skal kontrasigneres og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

Medmindre feltforsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne i artikel 55, 56 og 57 tilsvarende anvendelse på etikettering af præparater bestemt til brug i feltforsøg med veterinærlægemidler. Ordene »kun til veterinære feltforsøg« skal i alle tilfælde fremstå tydeligt på etiketten på en sådan måde, at påskriften ikke kan fjernes.

▼M2

KAPITEL III: OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Materialet vedrørende effektivitet skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation og/eller alle forsøgsresultater, uanset om disse er gunstige eller ugunstige for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem risiko og fordele ved produktet.

1. **Resultater af prækliniske forsøg**

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

a) forsøg til påvisning af farmakologisk virkning

b) forsøg til påvisning af de farmakologiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning

c) forsøg til påvisning af de vigtigste farmakokinetiske profiler

d) forsøg til påvisning af sikkerheden for det dyr, produktet er bestemt for

e) forsøg til undersøgelse af resistens.

Såfremt der under forsøgenes gennemførelse findes uventede resultater, skal der fremlægges detaljerede oplysninger herom.

For alle prækliniske forsøg fremlægges desuden følgende oplysninger:

a) et resumé

b) en udførlig forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseringsplan

c) eventuelt statistisk analyse af resultaterne

d) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf uddrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets sikkerhed og effektivitet.

Hvis en eller flere af disse oplysninger helt eller delvis udelades, skal det begrundes.

2. **Resultater af kliniske forsøg**

Alle oplysninger skal meddeles af hver forsøgsleder; i tilfælde af individuel behandling skrives der journal for observationerne på hvert enkelt individ, mens der ved flokbehandling skrives journal for flokken af dyr.

De givne oplysninger rubriceres på følgende måde:

a) forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer

b) behandlingssted og –dato, ejerens navn og adresse

c) oplysninger fra den kliniske forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, herunder metoder til randomisering og blindforsøg, samt indgiftsmåde og -plan, dosis, identifikation af forsøgsdyr, arter, racer eller stammer, alder, vægt, køn og fysiologisk status

d) dyreholds- og fodringsmetoder med oplysning om foderets sammensætning og art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer i foderet

e) så fuldstændige oplysninger som muligt om dyret, herunder beskrivelse af eventuelle interkurente sygdommes opståen og forløb

f) diagnose samt grundlaget, hvorpå diagnosen er stillet

g) kliniske tegn, om muligt ved brug af traditionelle kriterier

h) præcis identifikation af formuleringen for det veterinærlægemiddel, der er anvendt til de kliniske forsøg, og de fysiske og kemiske forsøgsresultater for det/de relevante parti(er)

i) dosering af veterinærlægemidlet, indgiftshyppighed og -måde og eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, der er truffet ved anvendelsen (f.eks. injektionernes varighed)

j) varighed af behandling og efterfølgende observationsperiode

k) alle oplysninger om tidligere eller samtidig anvendelse af andre veterinærlægemidler inden for forsøgsperioden bør meddeles, og eventuelle konstaterede interaktioner skal anføres

▼M2

l) alle resultater af de kliniske forsøg med en fuldstændig beskrivelse af resultaterne på baggrund af de effektivitetskriterier og endpoints, der er specificeret i den kliniske forsøgsplan, herunder resultater af eventuelle statistiske analyser

m) alle oplysninger om eventuelle utilsigtede hændelser, hvad enten disse er skadelige eller ikke, samt om de foranstaltninger, der er truffet som følge heraf; forholdet mellem årsag og virkning skal om muligt undersøges

n) eventuel indvirkning på dyrenes ydelse

o) virkningerne på kvaliteten af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr, navnlig for så vidt angår veterinærlægemidler, der kan anvendes som produktionsfremmere

p) konklusioner om sikkerhed og effektivitet for hvert enkelt behandlet dyr eller, hvor der er anvendt flokbehandling, sammenfatning af hyppigheder eller andre relevante variabler.

Hvis en eller flere af oplysningerne under litra a) til p) udelades, skal det begrundes.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at de originale dokumenter, der har tjent som grundlag for de givne oplysninger, opbevares i mindst fem år efter tilladelsens udløb.

De kliniske observationer, som er gjort under hvert af de kliniske forsøg, skal sammenfattes, idet der gives en oversigt over forsøgene og forsøgsresultaterne med særlig angivelse af:

a) antallet af behandlede kontroldyr og forsøgsdyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn

b) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

c) hvorvidt eventuelle kontroldyr:

— ikke har modtaget behandling eller

— har fået et placebo eller

— har fået et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Fællesskabet for samme anvendelsesindikation hos samme dyreart, som produktet er bestemt for, eller

— har fået det samme virksomme stof, som er genstand for undersøgelsen, i en anden formulering eller indgivet ad anden vej

d) hyppigheden af konstaterede bivirkninger

e) iagttagelser vedrørende eventuel indflydelse på dyrets ydelse

f) angivelse af, hvilke forsøgsdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning

g) en statistisk evaluering af resultaterne.

Endelig skal forsøgslederen uddrage generelle konklusioner om veterinærlægemidlets effektivitet og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, herunder især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt i givet fald konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse og kliniske symptomer på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

Ved faste kombinationsprodukter uddrager forsøgslederen endvidere konklusioner vedrørende produktets sikkerhed og effektivitet sammenlignet med særskilt indgift af de pågældende virksomme stoffer.

AFSNIT II

BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Med forbehold af de specifikke krav nedfældet som fællesskabslovgivning for kontrol og udryddelse af specifikke infektionssygdomme hos dyr finder følgende krav anvendelse for immunologiske veterinærlægemidler, dog ikke, hvis disse er

▼M2

beregnet til visse arter eller ved specifikke indikationer, jf. definitionerne i afsnit III og i de relevante vejledninger.

DEL 1: *RESUMÉ AF MATERIALET*

A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

Det immunologiske veterinærlægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og navn på det/de virksomme stof/stoffer samt biologisk aktivitet, styrke eller titer, dispenseringsform, eventuel anvendelsesmåde og -vej og beskrivelse af endelig præsentationsmåde, herunder emballage, etikettering og indlægsseddel. Diluenda kan pakkes sammen med vaccinebeholdere eller separat.

Oplysninger om diluenda, som er nødvendige for fremstilling af det endelige vaccinepræparat, skal indgå i materialet. Et immunologisk veterinærlægemiddel anses for at være ét produkt, selv om der kræves mere end et diluendum til at fremstille forskellige præparater af færdigproduktet, som kan indgives ved forskellige indgiftsmåder eller -metoder.

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

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

Ud over de administrative oplysninger skal der vedlægges kopier af dokumentation for, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af de pågældende immunologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 44. Der skal endvidere fremlægges en liste over de organismer, der håndteres på produktionsstedet.

Ansøgeren skal indsende en fortegnelse over lande, hvor der er blevet givet tilladelse, og en fortegnelse over lande, hvor der er ansøgt om eller givet afslag på tilladelse.

B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 14.

Der skal fremlægges forslag til teksten på den indre og ydre emballage i overensstemmelse med dette direktivs afsnit V samt til en indlægsseddel, såfremt en sådan kræves i henhold til artikel 61. Derudover skal ansøgeren vedlægge en eller flere prøver eller modeller af den endelige præsentationsmåde for veterinærlægemidlet på mindst ét af EU's officielle sprog. Modellen kan leveres i sort-hvid og elektronisk, hvis der opnået forhåndsgodkendelse fra den kompetente myndighed.

C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER

De udførlige og kritiske resuméer, der er omhandlet i artikel 12, stk. 3, andet afsnit, skal udarbejdes, så de afspejler den videnskabelige viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives. De skal indeholde en evaluering af de forskellige afprøvninger og forsøg, som udgør ansøgningsmaterialet for markedsføringstilladelse, og skal omfatte alle emner, der er relevante for vurderingen af de immunologiske veterinærlægemiddels kvalitet, sikkerhed og effektivitet. De skal angive udførlige resultater af de indsendte afprøvninger og forsøg og præcise bibliografiske henvisninger.

Alle væsentlige oplysninger skal resumeres i et tillæg til de udførlige og kritiske resuméer, om muligt i tabelform eller grafisk form. De udførlige og kritiske resuméer skal indeholde præcise krydshenvisninger til oplysningerne i den oprindelige dokumentation.

De udførlige og kritiske resuméer skal være underskrevet og dateret, og der skal vedlægges oplysninger om forfatterens uddannelse, efteruddannelse og erhvervserfaring. Forfatterens erhvervsmæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

▼M2

DEL 2: *KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE/MIKROBIOLOGISKE OPLYSNINGER (KVALITET)*

Alle prøvningsprocedurer skal være valideret og opfylde de nødvendige kriterier for analyse og kontrol af udgangsmaterialernes og færdigproduktets kvalitet. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Anvendes der særligt udstyr, beskrives dette tilstrækkeligt udførligt, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremstillingsmetoden.

Hvad angår prøvningsprocedurer, som er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.

Hvis der foreligger kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé, skal dette anvendes. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE

1. **Kvalitativ sammensætning**

Ved »kvalitativ sammensætning« af det immunologiske veterinærlægemiddels indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

— det/de virksomme stof/stoffer

— sammensætning af adjuvanterne

— hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, emulgatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.

— de stoffer, der indgår i den dispenseringsform, der indgives på dyr.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som det immunologiske veterinærlægemiddel anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet. Hvis tilbehøret ikke leveres sammen med det immunologiske veterinærlægemiddel, angives relevante oplysninger om tilbehøret, såfremt dette er nødvendigt for vurderingen af produktet.

2. **»Almindeligt benyttede betegnelser«**

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af immunologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 12, stk. 3, litra c):

— for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, som er obligatorisk for alle sådanne stoffer, med henvisning til den pågældende farmakopé

— for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

— for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 78/25/EØF.

3. **Kvantitativ sammensætning**

For den »kvantitative sammensætning« af virksomme stoffer i immunologiske veterinærlægemidler er det nødvendigt så vidt muligt at angive antal organismer, specifikt proteinindhold, masse, antal internationale enheder eller biologiske enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. volumenenhed, og for så vidt angår adjuvant og bestanddele i hjælpestoffer angives masse eller volumen for hvert af disse stoffer under behørig hensyntagen til de oplysninger, der er nævnt nedenfor i afdeling B.

Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes.

▼M2

Enheder for biologisk aktivitet, for hvilke der ikke er offentliggjort data, skal udtrykkes på en sådan måde, at der entydigt gives oplysning om stoffernes aktivitet, f.eks. ved angivelse af den immunologiske virkning, som danner grundlag for fastsættelse af dosis.

4. **Produktudvikling**

Valget af sammensætning, bestanddele og beholder skal forklares og dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling. Overdosering i forhold til deklarationen skal angives og begrundes.

B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

— de forskellige faser i fremstillingen (herunder antigenfremstilling og rensningsprocedurer), der gør det muligt at bedømme, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling kan gentages, og vurdere risikoen for bivirkninger på færdigproduktet såsom mikrobiologisk kontaminering; der skal forelægges dokumentation for valideringen af de vigtigste faser i fremstillingsprocessen, og valideringen af den samlede fremstillingsproces dokumenteres ved at forelægge resultaterne af 3 på hinanden følgende partier, som er fremstillet efter den beskrevne metode

— ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hvert parti af færdigproduktet

— en fortegnelse over alle stoffer på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen

— oplysning om opblanding med kvantitative angivelser om alle anvendte stoffer

— angivelse af trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på kontrolafprøvning under fremstillingen.

C. FREMSTILLING OG KONTROL AF UDGANGSMATERIALER

I dette afsnit forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, som indgår i fremstillingen af det immunologiske veterinærlægemiddel. Kulturmedier bestående af adskillige bestanddele og anvendt til produktion af det virksomme stof betragtes som ét udgangsmateriale. Under alle omstændigheder skal et kulturmedies kvalitative og kvantitative sammensætning angives, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for færdigproduktets kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici. Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstillingen af disse kulturmedier, skal den anvendte dyreart og det anvendte væv angives.

Ansøgningsmaterialet skal omfatte specifikationer og oplysninger om de afprøvninger, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle partier af udgangsmaterialer, og resultaterne for et parti af alle anvendte bestanddele og forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser:

1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer**

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

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

Med hensyn til anvendelsen af artikel 12, stk. 3, litra i), er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde kan beskrivelse af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

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

De rutinemæssige afprøvninger, der foretages på hvert parti af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markeds-

▼M2

føringstilladelse. Såfremt der benyttes andre undersøgelser end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

Dersom en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere stoffets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige specifikationer fra den, der ansøger om markedsføringstilladelsen. De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom.

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

Hvis der anvendes udgangsmaterialer af animalsk oprindelse, skal de overholde de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé. De afprøvninger og den kontrol, der gennemføres, skal være tilpasset udgangsmaterialet.

Ansøgeren skal afgive dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne og fremstillingen af veterinærlægemidlet overholder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes overensstemmelsescertifikater, udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**

2.1. *Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse*

Beskrivelsen skal gives i form af en monografi.

Fremstillingen af vaccine skal om muligt være baseret på seed lot-systemer og på etablerede celleseeds. For så vidt angår fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, som består af sera, skal de producerende dyrs oprindelse, almindelige sundhedstilstand og immunologiske status angives, og udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.

Udgangsmaterialets oprindelse, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres. For gensplejsede udgangsmaterialer skal oplysningerne omfatte en beskrivelse af oprindelsesceller eller -stammer, konstruktion af vektor (navn, oprindelse, funktion af replikon, promoter-forstærker og andre regulerende elementer), kontrol af den indførte DNA- eller RNA-sekvens, oligonukleotidsekvensen af plasmidvektor i cellerne, plasmid brugt til cotransfektion, tilføjede eller fjernede gener, biologiske egenskaber af den endelige konstruktion og udtrykte gener, kopiantal og genetisk stabilitet.

Seedmaterialer, herunder celleseeds og råserum til fremstilling af antiserum, skal afprøves for at fastslå identitet og forekomst af fremmede agenser.

Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen, herunder:

— detaljer om udgangsmaterialet

— detaljer om enhver behandling, rensning og inaktivering samt data vedrørende valideringen af disse processer og kontroller ved fremstillingen

— detaljer om enhver afprøvning vedrørende kontaminering, der skal gennemføres for hvert parti af stoffet.

I tilfælde af påvisning af eller mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller undtagelsesvis kun bruges, hvis der under den videre bearbejdning af produktet er sikkerhed for, at de fjernes og/eller inaktiveres; en sådan fjernelse og/eller inaktivering af fremmede agenser skal dokumenteres.

Når der anvendes celleseeds, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede op til det højeste antal passager, der er anvendt ved fremstillingen.

For levende svækkede vacciner skal der fremlægges dokumentation for holdbarheden af stammens svækkelseskarakteristika.

▼M2

Der skal afgives dokumentation, som godtgør, at seedmaterialer, celleseeds, serumbatches og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som indebærer risiko for overførsel af TSE, er i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Der kan anvendes overensstemmelsescertifikater udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé for at godtgøre, at kravene er opfyldt.

Der skal om fornødent fremlægges prøver af det biologiske råmateriale eller reagenser, der anvendes i prøvningen, således at der på de ansvarlige myndigheders foranledning kan gennemføres kontrolforsøg.

2.2. *Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse*

Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubrikker:

— udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under afdeling A, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer

— beskrivelse af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelse i Den Europæiske Farmakopé

— udgangsmaterialets funktion

— identifikationsmetoder

— eventuelle særlige forholdsregler ved opbevaring og om fornødent udgangsmaterialets opbevaringstid.

D. KONTROLAFPRØVNINGER VED FREMSTILLINGSPROCESSEN

1. Ansøgningsmaterialet skal indeholde nærmere oplysninger om de kontrolafprøvninger, der kan gennemføres på mellemprodukter med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessens og færdigproduktets ensartethed.

2. For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal inaktivering eller detoksificering kontrolleres under hver produktion, snarest muligt efter afslutningen af inaktiverings- eller detoksificeringsprocessen og efter eventuel neutralisation, men før næste trin i fremstillingen.

E. KONTROLAFPRØVNING AF FÆRDIGPRODUKTET

For alle afprøvninger skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af færdigproduktet være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.

Materialet skal indeholde oplysninger om den kontrolafprøvning, der foretages af færdigproduktet. Såfremt der anvendes andre prøveprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at færdigproduktet, såfremt det er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om tilladelse til markedsføring skal opregne, hvilke forsøg der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hvert parti af færdigproduktet. Der skal oplyses om hyppigheden af prøver, som ikke gennemføres på hvert parti. Frigivelsesgrænser skal anføres.

Hvis der foreligger kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé, skal dette anvendes. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

1. **Generelle egenskaber ved færdigproduktet**

Afprøvninger af generelle egenskaber omfatter om fornødent bestemmelse af gennemsnitsmasse og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske eller kemiske forsøg, fysiske kendetegn såsom massefylde, pH, viskositet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive standarder og tolerancеværdier.

2. **Identifikation af det/de virksomme stof/stoffer**

Om nødvendigt gennemføres en særlig prøve til identifikation af stofferne.

▼M2

3. **Titer eller styrke for partiet**

Der skal foretages en kvantificering af det virksomme stof for hvert parti for at påvise, at hvert parti indeholder den relevante styrke eller titer, således at sikkerheds- og effektivitetskriterier overholdes.

4. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter**

Mængde og art af adjuvanter og deres bestanddele efterprøves på færdigproduktet, for så vidt som de nødvendige procedurer dertil forefindes.

5. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne**

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

En øvre og en nedre grænseværdi er obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre grænseværdi for andre hjælpestoffer, som kan antages at forårsage en ugunstig reaktion.

6. **Sikkerhedsundersøgelser**

Med undtagelse af resultaterne af prøver, som fremlægges i overensstemmelse med del 3 i dette afsnit (Sikkerhedsundersøgelser), fremlægges oplysninger om partisikkerhedsundersøgelser, som fortrinsvis gennemføres som undersøgelse af overdosering på mindst en af de mest modtagelige arter af det dyr, produktet er bestemt for, og mindst ved hjælp af den indgiftsmåde, der frembyder størst risiko. Kravet om rutinemæssig undersøgelse af partiets sikkerhed kan fraviges af hensyn til dyrevelfærd, hvis der er fremstillet et tilstrækkeligt antal på hinanden følgende produktionspartier, som opfylder prøvningskravene.

7. **Sterilitets- og renhedsforsøg**

Der gennemføres passende forsøg til påvisning af, at der ikke forefindes fremmede agenser eller andre stoffer i produktet i overensstemmelse med arten af det immunologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Hvis der rutinemæssigt gennemføres færre forsøg for hvert parti end påkrævet i Den Europæiske Farmakopé, skal de gennemførte forsøg være afgørende for overholdelsen af monografien. Det skal godtgøres, at veterinærlægemidlet ville overholde kravene, hvis det blev afprøvet i fuld overensstemmelse med monografien.

8. **Restfugtighed**

Hvert parti af frysetørrede produkter skal afprøves for restfugtighed.

9. **Inaktivering**

For inaktiverede vacciner, gennemføres forsøg til efterprøvning af inaktivering på produktet i salgsbeholderen, medmindre en sådan er gennemført på et sent trin i fremstillingsprocessen.

F. ENSARTETHED MELLEM PARTIER

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra parti til parti og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne, forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende partier med resultater for alle de afprøvninger, der er foretaget under fremstillingen af færdigproduktet.

G. STABILITETSUNDERSØGELSER

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra f) og i), skal ledsage ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med følgende regler:

Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved den foreslåede udløbsdato er fastlagt. Undersøgelserne baseres altid på fuldtidsundersøgelser, og gennemføres på et tilstrækkeligt antal partier fremstillet i henhold til den beskrevne proces samt på produkter i den endelige salgsbeholder. Undersøgelserne omfatter biologiske og fysisk-kemiske holdbarhedsforsøg.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrunder den foreslåede opbevaringstid under de anbefalede opbevaringsforhold.

▼M2

For produkter, som indgives sammen med foder, oplyses om fornødent om produktets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.

For et færdigprodukt, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste produkt. Endvidere fremlægges data, der danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste produkt.

Holdbarhedsoplysninger fra kombinerede produkter kan anvendes som foreløbige data for afledte produkter, der indeholder en eller flere af samme bestanddel.

Den foreslåede opbevaringstid efter ibrugtagning skal begrundes.

Effektiviteten af konserveringssystemer skal påvises.

Det kan være tilstrækkeligt at afgive oplysninger om konserveringsmidlers virkning i andre lignende immunologiske veterinærlægemidler fra samme fremstiller.

H. ANDRE OPLYSNINGER

Oplysninger om kvaliteten af det immunologiske veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af ovenstående afsnit, kan medtages i materialet.

DEL 3: *SIKKERHEDSUNDERSØGELSER*

A. INDLEDNING OG GENERELLE KRAV

Sikkerhedsundersøgelserne skal vise den mulige risiko, det immunologiske veterinærlægemiddel frembyder ved forskriftsmæssig behandling for dyr, idet disse skal vurderes i forhold til de mulige fordele ved lægemidlet.

For immunologiske veterinærlægemidler, der består af levende organismer, navnlig organismer som kan spredes fra vaccinerede dyr, skal den mulige risiko for uvaccinerede dyr af samme eller andre eventuelt udsatte arter vurderes.

Sikkerhedsundersøgelser udføres på den dyreart, produktet er bestemt for. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af midlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og sikkerhedsforsøgene udtages i et eller flere partier, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.

Hvis der er tale om immunologiske veterinærlægemidler, der indeholder en levende organisme, skal dosis ved laboratorieforsøgene i afdeling B.1 og B.2 svare til den mængde af midlet, der indeholder den maksimale titer. Om nødvendigt kan antigenets koncentration tilpasses for at opnå den påkrævede dosis. For inaktiverede vacciner skal den anvendte dosis svare til den forskriftsmæssige mængde ved brug, som indeholder det maksimale antigenindhold, medmindre andet er begrundet.

Sikkerhedsdokumentation anvendes til vurdering af de mulige risici ved menneskers udsættelse for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret.

B. LABORATORIEFORSØG

1. **Sikkerhed ved enkeltindgift**

Det immunologiske veterinærlægemiddel indgives i forskriftsmæssig dosis og ad den forskriftsmæssige administrationsvej til dyr fra hver art og kategori, som det er bestemt for, herunder dyr af den laveste anbefalede alder. Dyrene observeres og undersøges for systemiske og lokale reaktioner. Undersøgelserne skal i givet fald omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og mikroskopi af injektionsstedet. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Dyrene observeres og undersøges, indtil der ikke længere kan forventes reaktioner, og under alle omstændigheder i mindst 14 dage efter indgift.

Denne undersøgelse kan indgå i undersøgelsen af gentagen indgift, jf. punkt 3, eller udelades, hvis resultaterne af overdosisundersøgelsen i henhold til punkt 2 ikke viste tegn på systemiske eller lokale reaktioner.

2. **Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis**

En overdosisundersøgelse er kun påkrævet ved levende immunologiske veterinærlægemidler.

▼M2

Der indgives en overdosis af det immunologiske veterinærlægemiddel ad forskriftsmæssig vej til dyr af den mest modtagelige kategori af arter, produktet er bestemt for, medmindre valget af den mest modtagelige af flere lignende administrationsveje er begrundet. Ved immunologiske veterinærlægemidler, der indgives ved injektion, skal der ved valg af dosis og administrationsvej(e) tages højde for den maksimale mængde, som kan indgives på et enkelt injektionssted. Dyrene observeres og undersøges i mindst 14 dage efter indgift for systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Undersøgelserne skal i givet fald omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og mikroskopi af injektionsstedet, hvis dette ikke er gjort i forbindelse med punkt 1.

3. **Sikkerhed ved gentagen indgift af en dosis**

Ved immunologiske veterinærlægemidler, som skal indgives mere end en gang ifølge den grundlæggende vaccinationsplan, kræves en undersøgelse af gentagen indgift af en dosis for at afsløre eventuelle bivirkninger som følge af en sådan indgift. Undersøgelserne gennemføres ved forskriftsmæssig indgift på den mest modtagelige kategori af den art, produktet er bestemt for (som f.eks. visse racer og aldersgrupper).

Dyrene observeres og undersøges i mindst 14 dage efter sidste indgift for systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

4. **Undersøgelse af forplantningsevne**

Undersøgelse af forplantningsevne overvejes, hvis resultater af andre undersøgelser giver formodning om, at udgangsmaterialet, som produktet hidrører fra, kan være en potentiel risikofaktor. Forplantningsevnen for handyr og for drægtige og ikke-drægtige hundyr undersøges ved den forskriftsmæssige dosis og den mest modtagelige indgiftsmåde. Endvidere undersøges for skadelige virkninger på afkommet samt for teratogene eller abortfremkaldende virkninger.

Disse undersøgelser kan indgå i de sikkerhedsundersøgelser, der er beskrevet i punkt 1, 2, 3, eller i feltundersøgelserne i afdeling C.

5. **Undersøgelse af immunologiske funktioner**

For immunologiske veterinærlægemidler, som kan indvirke skadeligt på immunreaktionen hos det vaccinerede dyr eller dets afkom, gennemføres passende undersøgelser af de immunologiske funktioner.

6. **Særlige bestemmelser for levende vacciner**

6.1. *Spredning af vaccinestammer*

Der gennemføres undersøgelser af spredning af vaccinestammer fra vaccinerede til uvaccinerede dyr, som produktet er bestemt for, ved anvendelse af den forskriftsmæssige administrationsvej, hvor spredning mest sandsynligt vil forekomme. Det kan endvidere være nødvendigt at undersøge spredning til andre dyrearter end dem, veterinærlægemidlet er bestemt for, og som har stor modtagelighed for levende vaccinestammer.

6.2. *Spredning i det vaccinerede dyr*

Ekskrementer, urin, mælk, æg, sekret fra mund, næse eller andet undersøges om nødvendigt for tilstedeværelse af organismen. Endvidere kan det være nødvendigt at undersøge spredning af vaccinestammen i kroppen med særlig vægt på steder, hvor de bedste replikationsvilkår findes. For så vidt angår levende vacciner mod zoonoser, jf. definitionen i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/99/EF ([1]), som er beregnet til anvendelse i fødevareproducerende dyr, skal disse undersøgelser især fokusere på organismens nedbrydelighed på injektionsstedet.

6.3. *Svækkede vacciners tilbagevenden til virulens*

Tilbagevenden til virulens undersøges med master seed. Hvis der ikke findes master seed i tilstrækkelige mængder, undersøges med det laveste passagetal, der anvendes ved fremstillingen. Anvendelse af andre passagetal begrundes. Den første vaccination udføres ved den administrationsvej, hvor tilbagevenden

([1]) EUT L 325 af 12.12.2003, s. 31.

▼M2

til virulens mest sandsynligt forekommer. Der udføres gentagne passager på de fem grupper af de dyr, produktet er bestemt for, medmindre der foreligger begrundelse for at udføre flere passager, eller organismen forsvinder hurtigere fra forsøgsdyrene. Hvis organismen ikke replikerer tilstrækkeligt, udføres så mange passager på dyrene som muligt.

6.4. *Vaccinestammens biologiske egenskaber*

Der gennemføres om fornødent andre forsøg med henblik på nøjagtig bestemmelse af vaccinestammens iboende biologiske egenskaber (f.eks. neurotropisme).

6.5. *Rekombination eller genom resortering af stammer*

Sandsynligheden for rekombination eller genom resortering med felt- eller andre stammer diskuteres.

7. **Brugernes sikkerhed**

Dette afsnit skal indeholde en diskussion af de virkninger, der er konstateret i de foregåede afsnit, som relaterer disse virkninger til typen og omfanget af menneskers udsættelse for produktet med henblik på udformning af hensigtsmæssige advarsler til brugerne og andre risikostyringsforanstaltninger.

8. **Undersøgelse af restkoncentration**

For immunologiske veterinærlægemidler er der normalt ikke behov for undersøgelse af restkoncentrationer. Hvor adjuvanter og/eller konserveringsmidler anvendes ved fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, skal forekomsten af eventuelle restkoncentrationer i fødevarer imidlertid overvejes. Om fornødent skal virkningerne af sådanne restkoncentrationer undersøges.

Den anbefalede tilbageholdelsestid anføres og drøftes i relation til de undersøgelser for restkoncentrationer, som måtte være gennemført.

9. **Interaktion**

Hvis resuméet af produktets egenskaber indeholder oplysninger om kompatibilitet med andre immunologiske veterinærprodukter, undersøges sikkerheden i forbindelse hermed. Alle andre kendte interaktioner med veterinærlægemidler skal beskrives.

C. FELTUNDERSØGELSER

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra laboratorieundersøgelser med supplerende data fra feltundersøgelser gennem anvendelse af partier i overensstemmelse med den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og effektivitet må undersøges i den samme feltundersøgelse.

D. MILJØRISIKOVURDERING

Formålet med miljørisikovurderingen er at vurdere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af produktet kan have for miljøet, og at finde frem til eventuelle forsigtighedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske sådanne risici.

Vurderingen gennemføres normalt i to faser: Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for produktet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:

— de dyrearter, som produktet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster

— indgiftsmåde, især i hvor høj grad produktet forventes at gå direkte ud i økosystemer

— behandlede dyrs eventuelle udskillelse af produktet eller dets virksomme stoffer i miljøet, sådanne ekskreters nedbrydelighed

— bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

For så vidt angår levende vaccinestammer, som kan være zoonotiske, skal risikoen for mennesker vurderes.

▼M2

Hvis konklusionerne fra første fase indikerer en potentiel miljørisiko ved produktet, skal ansøgeren gå videre til anden fase og evaluere veterinærlægemidlets mulige miljørisici. Om fornødent kan der gennemføres yderligere undersøgelser af produktets virkning (i jord, vand og luft, akvatiske systemer, virkning på andre organismer, som produktet ikke er bestemt for).

E. PÅKRÆVET VURDERING VED VETERINÆRLÆGEMIDLER, DER INDEHOLDER ELLER BESTÅR AF GENETISK MODIFICEREDE ORGANISMER

Hvis veterinærlægemidlet indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, skal ansøgningen ledsages af de dokumenter, der foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF.

DEL 4: *EFFEKTIVITETSFORSØG*

KAPITEL I

1. **Generelle principper**

Formålet med de forsøg, der er beskrevet i denne del, er at påvise eller bekræfte det immunologiske veterinærlægemiddels effektivitet. Alle oplysninger fra ansøgeren vedrørende produktets egenskaber, virkninger og anvendelse skal understøttes af resultater af specifikke forsøg, som er anført i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

2. **Udførelse af forsøgene**

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

I forvejen fastsatte, systematisk skrevne procedurer for organisation, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation vedrørende effektivitetsforsøg er påkrævet.

Feltforsøg udføres i overensstemmelse med etablerede principper for god klinisk praksis, medmindre andet er begrundet.

Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes skriftligt og dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til fødevarer. Disse oplysninger skal kontrasigneres og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

Medmindre feltforsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne i artikel 55, 56 og 57 tilsvarende anvendelse på etikettering af præparater bestemt til brug i feltforsøg med veterinærlægemidler. Ordene »kun til veterinære feltforsøg« skal i alle tilfælde fremstå tydeligt på etiketten på en sådan måde, at påskriften ikke kan fjernes.

KAPITEL II

A. **Generelle krav**

1. Valg af antigener eller vaccinestammer begrundes ud fra epizoologiske data.

2. Effektivitetsforsøg, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontroldyr, medmindre dette ikke kan retfærdiggøres af hensyn til dyrevelfærd, og effektiviteten kan påvises på anden måde.

   Almindeligvis skal disse laboratorieforsøg understøttes af forsøg, der udføres på feltvilkår, og som omfatter ubehandlede kontroldyr.

   Alle forsøg skal beskrives udførligt, således at de kan gentages ved den kontrolafprøvning, der foretages på den kompetente myndigheds anmodning. Forsøgslederen skal påvise de anvendte teknikkers validitet.

   Alle opnåede resultater, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, skal fremlægges.

3. Det immunologiske veterinærlægemiddels effektivitet påvises for hver kategori dyreart, som vaccinen er bestemt for, for hver forskriftsmæssig admi-

▼M2

nistrationsvej og under anvendelse af forskriftsmæssig dosering. Der foretages en passende vurdering af indvirkning fra antistoffer, som er erhvervet passivt eller fra moderen. Medmindre andet er begrundet, skal immunitetens indtræden og varighed fastslås og underbygges af data fra forsøg.

4. Effektiviteten af hver af bestanddelene i multivalente og kombinerede immunologiske veterinærlægemidler påvises. Hvis produktet efter forskrifterne anvendes i kombination eller samtidig med et andet veterinærlægemiddel, skal deres forenelighed påvises.

5. Når et produkt indgår i en af ansøgeren anbefalet vaccinationsplan, skal dets igangsættende eller forstærkende virkning eller det immunologiske veterinærlægemiddels bidrag til effektiviteten af planen som helhed påvises.

6. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af midlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og effektivitetsforsøgene udtages i et eller flere partier, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.

7. Hvis resuméet af produktets egenskaber indeholder oplysninger om kompatibilitet med andre immunologiske veterinærlægemidler, undersøges sikkerheden i forbindelse hermed. Alle andre kendte interaktioner med andre veterinærlægemidler skal beskrives. Sideløbende eller samtidig anvendelse kan tillades, hvis det understøttes af relevante undersøgelser.

8. For diagnostiske immunologiske veterinærlægemidler, som indgives på dyr, anfører ansøgeren, hvorledes reaktionerne på produktet skal fortolkes.

9. For så vidt angår vacciner, der skal gøre det muligt at sondre mellem vaccinerede og inficerede dyr (markørvacciner), hvor effektivitetsoplysningen er baseret på in vitro-diagnostiske forsøg, forelægges tilstrækkelige data om de diagnostiske undersøgelser til, at der kan foretages en tilstrækkelig vurdering af oplysningerne om markøregenskaberne.

B. **Laboratorieforsøg**

1. I princippet gennemføres påvisningen af effektivitet under velkontrollerede laboratorieforhold ved belastning efter forskriftsmæssig indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel på det dyr, produktet er bestemt for. Forholdene, under hvilke belastningen finder sted, skal ligge så tæt som muligt på de naturlige betingelser for infektion. Der skal afgives nærmere oplysninger om belastningsstammen og dens relevans.

   For så vidt angår levende vacciner skal der anvendes partier, som indeholder den minimale titer eller styrke, medmindre andet er begrundet. For så vidt angår andre produkter skal der anvendes partier, som indeholder det minimale aktive indhold, medmindre andet er begrundet.

2. Den immunologiske reaktion (cellemedieret/humoral, lokale/generelle typer af immunoglobulin), som igangsættes efter indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel ad den forskriftsmæssige administrationsvej på den dyreart, produktet er bestemt for, skal så vidt muligt specificeres og dokumenteres.

C. **Feltforsøg**

1. Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra laboratorieforsøg med supplerende data fra feltforsøg gennem anvendelse af partier, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og effektivitet må undersøges i den samme feltundersøgelse.

2. Hvis effektiviteten af produktet ikke kan belyses gennem laboratorieforsøg, kan det tillades, at der alene gennemføres feltforsøg.

DEL 5: *OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION*

A. INDLEDNING

Materialet vedrørende undersøgelser af sikkerhed og effektivitet skal omfatte en indledning til afgrænsning af emnet og oplysninger om forsøg, som er udført i overensstemmelse med del 3 og 4, samt et resumé ledsaget af bibliografiske henvisninger til offentliggjort litteratur. Resuméet skal omfatte en objektiv diskussion af alle de opnåede resultater, og på grundlag heraf uddrages konklusionen vedrørende det immunologiske veterinærlægemiddels sikkerhed og effektivitet. Eventuel udeladelse af nogle af de nævnte forsøg oplyses og diskuteres.

▼M2

B. LABORATORIEUNDERSØGELSER

For alle undersøgelser gives følgende oplysninger:

1. et resumé
2. navn og adresse på den institution, der udfører undersøgelserne
3. en udførligt beskrevet forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af forsøgsdyrenes art eller race, kategorier af dyr, deres oprindelse, identifikation og antal, opstaldnings- og fodringsbetingelser (bl.a. angivelse af, om dyrene var fri for specifikke patogener og/eller antistoffer, art og mængde af tilsætningsstoffer til foderet), dosering, metode, plan og datoer for præparatets indgift, beskrivelse af og begrundelse for anvendte statistiske metoder
4. for så vidt angår kontroldyr, om de har fået et placebopræparat eller ikke har været genstand for behandling
5. for så vidt angår behandlede dyr og i det omfang, det er relevant, om de modtog det afprøvede produkt eller et andet produkt, der er godkendt i Fællesskabet
6. alle generelle og individuelle observationer og opnåede resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser), hvad enten de er gunstige eller ugunstige. Oplysningerne fremlægges så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning; rådata fremlægges i tabelform. Til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af gengivelser af optegnelser, mikrofotografier osv.
7. art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
8. antal dyr, der er udgået af undersøgelserne før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
9. statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne
10. indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
11. alle detaljer om andre veterinærlægemidler, som måtte indgives under gennemførelse af undersøgelsen
12. en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf uddrages konklusioner vedrørende produktets sikkerhed og effektivitet.

C. FELTUNDERSØGELSER

Oplysninger om feltundersøgelser skal være tilstrækkeligt udførlige til at danne grundlag for en objektiv vurdering og blandt andet omfatte:

1. et resumé
2. forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer
3. sted og dato for behandlingen, identitetskode, som kan forbindes til dyreejerens navn og adresse
4. udførlige oplysninger om forsøgsplanen med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger om dosering og indgiftsmåde, kategorier af dyr, observationens varighed, serologisk respons og andre undersøgelser af dyrene efter behandlingen
5. hvorvidt kontroldyrene har fået et placebopræparat eller ikke har været genstand for behandling
6. identifikation af behandlede dyr og kontroldyr (i gruppe eller enkeltvis), såsom art, race eller stamme, alder, vægt, køn, fysiologisk status
7. kort beskrivelse af opdræt og fodring med angivelse af art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer til foderet
8. alle oplysninger om observationer, ydelser og resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser); i tilfælde af individuelle afprøvninger og målinger gives oplysningerne for hvert enkelt individ
9. alle observationer og resultater af undersøgelserne, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, med fyldestgørende angivelse af objektive undersøgelser af aktivitet, som indgår i vurderingen af produktet; de anvendte metoder skal angives tillige med betydningen af eventuelle iagttagne afvigelser

▼M2

10. indvirkning på dyrenes ydelse

11. antal dyr, der er udgået af undersøgelserne før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

12. art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger

13. indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme

14. alle oplysninger om tidligere eller samtidig anvendelse af andre veterinærlægemidler før eller samtidigt med det afprøvede produkt eller i observationsperioden; alle konstaterede interaktioner skal anføres

15. en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf uddrages konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og effektivitet.

DEL 6: *BIBLIOGRAFISKE OPLYSNINGER*

Der gives en udførlig opregning af de bibliografiske henvisninger, der er anført i det under del 1 nævnte resumé, og der forelægges kopier.

AFSNIT III

KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGTILLADELSE

1. **Generiske veterinærlægemidler**

Ansøgninger i henhold til artikel 13 (generiske veterinærlægemidler) skal indeholde de data, der er beskrevet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit I, en miljørisikovurdering og data til påvisning af, at produktet har samme kvantitative og kvalitative sammensætning af virksomme stoffer og samme dispenseringsform som referencelægemidlet samt data, der viser bioækvivalens med referencelægemidlet. Hvis referenceveterinærlægemidlet er et biologisk lægemiddel, skal kravene i afdeling 2 om tilsvarende biologiske veterinærlægemidler være opfyldt.

For generiske veterinærlægemidler skal de udførlige og kritiske resuméer om sikkerhed og effektivitet især fokusere på følgende elementer:

— Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.

— Et resumé af de urenheder, der findes i partier af det/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og hvis det er relevant af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), og som foreslås anvendt i det produkt, der skal markedsføres, samt en evaluering af disse urenheder.

— En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i henhold til gældende retningslinjer.

— Yderligere data bør, hvis det er relevant, forelægges af ansøgeren som dokumentation for sikkerheds- og effektivitetsækvivalensen hvad angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof. Disse data skal give bevis for, at der ikke forekommer nogen ændring i andelens farmakokinetiske eller farmadynamiske egenskaber og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds- eller effektivitetsprofilen.

Enhver påstand i resuméet om produktets egenskaber, som ikke kendes fra eller udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, bør behandles i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.

For så vidt angår veterinærlægemidler, beregnet til intramuskulær, subkutan eller transdermal indgivelse, afgives følgende yderligere data:

— dokumentation for ækvivalent eller afvigende nedbrydning af restkoncentrationer fra indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af restkoncentrationer

— dokumentation for tolerance hos den dyreart, produktet er bestemt for, ved indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af tolerancen hos den pågældende dyreart.

2. **Biologiske veterinærlægemidler, der svarer til allerede godkendte veterinærlægemidler**

Hvis et biologisk veterinærlægemiddel, der svarer til et biologisk referenceveterinærlægemiddel, ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk læge-

▼M2

middel, er det i henhold til artikel 13, stk. 4, ikke nok at angive data til del 1 og 2 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data), suppleret af data om bioækvivalens og biotilgængelighed. I sådanne tilfælde skal der afgives yderligere oplysninger, især om produktets sikkerhed og effektivitet.

— Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre sikkerhedsundersøgelser samt kliniske undersøgelser) der skal fremlægges.

— Da der findes mange forskellige biologiske veterinærlægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt biologiske veterinærlægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i del 3 og 4.

Lægemiddelagenturet skal vedtage retningslinjer, som indeholder de generelle principper, der skal anvendes, idet der tages hensyn til det pågældende biologiske veterinærlægemiddels kendetegn. Hvis det biologiske referenceveterinærlægemiddel har mere end en indikation, skal effektiviteten og sikkerheden af det biologiske veterinærlægemiddel, der påstås at svare til dette, godtgøres eller om nødvendigt påvises særskilt for hver af de påståede indikationer.

3. **Almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin**

Hvad angår veterinærlægemidler, hvor det/de virksomme stof/stoffer finder »almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin«, jf. artikel 13a, og er effektive og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser:

Ansøgeren skal fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilags afsnit I.

Med hensyn til del 3 og 4 skal en udførlig videnskabelig bibliografi omfatte alle sikkerheds- og effektivitetsaspekter.

Følgende særlige regler finder anvendelse for at påvise almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin:

3.1. De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin for et veterinærlægemiddels indholdsstoffer, er:

a) den periode, hvor et virksomt stof er blevet anvendt

b) kvantitative aspekter ved brugen af det virksomme stof

c) graden af videnskabelig interesse i anvendelse af det virksomme stof (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og

d) kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

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

3.2 Den dokumentation, som ansøgeren indsender, skal omfatte alle aspekter vedrørende sikkerheds- og/eller effektivitetsvurderingen af produktet, når det anvendes ved den pågældende indikation i den dyreart, produktet er bestemt for, og efter forskrifterne for administrationsvej og dosering. Dokumentationen skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både gunstig og ugunstig, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin er det specielt nødvendigt at påpege, at bibliografisk reference til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende forsøg og afprøvninger kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.

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

3.4 De udførlige og kritiske resuméer om sikkerhed og effektivitet skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er

▼M2

forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, hvorvidt det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.

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

4. **Kombination af veterinærlægemidler**

I forbindelse med ansøgninger i henhold til artikel 13b skal der forelægges materiale, som indeholder del 1, 2, 3 og 4, for kombination af veterinærlægemidler. Det er ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser om hvert virksomt stofs sikkerhed og effektivitet. Det skal dog være muligt at medtage oplysninger om de enkelte stoffer i ansøgningen om en fast kombination. Indsendelse af oplysninger om hvert enkelt virksomt stof sammen med de påkrævede undersøgelser af brugersikkerhed, restkoncentrationsnedbrydning og kliniske undersøgelser af det faste kombinationsprodukt kan betragtes som passende begrundelse for udeladelse af oplysninger om kombinationsproduktet af hensyn til dyrevelfærden og for at undgå unødvendige dyreforsøg, medmindre der er en formodet interaktion, som fører til yderligere toksicitet. Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsevalueringen af de fremmede agenser.

5. **Ansøgninger med informeret samtykke**

Ansøgninger i henhold til artikel 13c skal indeholde de oplysninger, der foreskrives i dette bilags afsnit I, del 1, forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen for det oprindelige veterinærlægemiddel har givet ansøgeren samtykke til at henvise til indholdet i materialets del 2, 3 og 4 for det pågældende produkt. I sådanne tilfælde er det ikke nødvendigt at indsende kvalitets-, sikkerheds- og effektivitetsresuméer eller udførlige og kritiske resuméer.

6. **Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder**

Udstedelsen af markedsføringstilladelsen kan gøres betinget af, at ansøgeren indfører særlige mekanismer, navnlig for så vidt angår veterinærlægemidlets sikkerhed og effektivitet, når ansøgeren, jf. nærværende direktivs artikel 26, stk. 3, kan godtgøre, at han ikke er i stand til at fremlægge omfattende oplysninger om effektiviteten og sikkerheden ved normal forskriftsmæssig brug.

Fastlæggelsen af væsentlige krav til alle de ansøgninger, der er nævnt i denne afdeling, skal følge de retningslinjer, som vedtages af agenturet.

7. **Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse**

Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse er ansøgninger, hvor materialets del 3 og/eller 4 består af sikkerheds- og effektivitetsundersøgelser, udført af ansøgeren, samt bibliografiske henvisninger. Alle andre dele er i overensstemmelse med den struktur, der er beskrevet i dette bilags afsnit I, del 1. Den kompetente myndighed afgør ved en konkret bedømmelse, om det format, der foreslås af ansøgeren, kan accepteres.

AFSNIT IV

KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER

I denne del fastlægges de særlige krav til bestemte veterinærlægemidler, der vedrører egenskaberne for de virksomme stoffer, der findes deri.

1. *IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER*

A. VACCINE ANTIGEN MASTER FILE

For særlige immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra bestemmelserne i afsnit II, del 2, afdeling C, om virksomme stoffer indføres begrebet »Vaccine Antigen Master File«.

I dette bilag forstås ved en Vaccine Antigen Master File en selvstændig del af materialet i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse til en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger om kvaliteten af hvert af de virksomme stoffer, som indgår i dette veterinærlægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.

▼M2

Lægemiddelagenturet vedtager retningslinjer for indsendelse og evaluering af en Vaccine Antigen Master File. Proceduren for indsendelse og evaluering af denne skal følge de retningslinjer, som Kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 6B, Notice to applicants.

B. MULTI-STRAIN-MATERIALE

For visse immunologiske veterinærlægemidler (mund- og klovesyge, aviær influenza og bluetongue) og som undtagelse fra bestemmelserne i afsnit II, del 2, afdeling C, om virksomme stoffer indføres begrebet multi-strain-materiale.

Multi-strain-materiale er et enkelt ansøgningsmateriale, som indeholder de relevante oplysninger til en unik og grundig videnskabelig vurdering af de forskellige mulige strenge/kombinationer af strenge, som muliggør tilladelse til vacciner mod antigenvarierende vira.

Agenturet vedtager retningslinjer for indsendelse og evaluering af multi-strain-materiale. Proceduren for indsendelse og evaluering af multi-strain materiale skal følge de retningslinjer, som Kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 6B, Notice to applicants.

2. *HOMØOPATISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER*

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af afsnit I, del 2 og 3, på homøopatiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 1, stk. 8.

Del 2

Bestemmelserne i del 2 finder med følgende ændringer anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 18 som led i en forenklet registrering af homøopatiske veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 17, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 19, stk. 1.

a) *Terminologi*

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

b) *Kontrol med udgangsmaterialer*

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

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin af fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige homøopatiske produkt. Såfremt der findes en toksisk bestanddel, skal den kontrolleres, om muligt i den endelige fortynding. Hvis dette imidlertid ikke er muligt pga. en høj fortynding, kontrolleres den toksiske bestanddel på et tidligere trin. Alle trin af fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i færdigproduktet, skal beskrives fuldt ud.

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

c) *Kontrol af det færdige lægemiddel*

De generelle kvalitetskrav gælder for det homøopatiske færdige veterinærlægemiddel. Eventuelle fravigelser skal begrundes behørigt af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og kvantitativ bestemmelse af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at alle toksikologisk relevante bestanddele ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages kvantitativ bestemmelse af disse, f.eks. på grund af fortynding i det færdige lægemiddel,

▼M2

skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

d) *Stabilitetsundersøgelsen*

Færdigproduktets stabilitet skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/potenseringsmetoder, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en kvantitativ bestemmelse heraf, kan der anføres stabilitetsdata for dispenseringsformen.

Del 3

Bestemmelserne i del 3 finder anvendelse på den i nærværende direktivs artikel 17, stk. 1, nævnte forenklede registreringsprocedure for homøopatiske veterinærlægemidler med den følgende specifikation, jf. dog bestemmelserne i forordning (EØF) nr. 2377/90 om stoffer i homøopatiske stammer, beregnet til indgift i fødevareproducerende dyrearter.

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

▼B

BILAG II

DEL A

Ophævede direktiver med successive ændringer

(jf. artikel 96)

Rådets direktiv 81/851/EØF (EFT L 317 af 6.11.1981, s. 1)

Rådets direktiv 90/676/EØF (EFT L 373 af 31.12.1990, s. 15)

Rådets direktiv 90/677/EØF (EFT L 373 af 31.12.1990, s. 26)

Rådets direktiv 92/74/EØF (EFT L 297 af 13.10.1992, s. 12)

Rådets direktiv 93/40/EØF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 31)

Kommissionens direktiv 2000/37/EF (EFT L 139 af 10.6.2000, s. 25)

Rådets direktiv 81/852/EØF (EFT L 317 af 6.11.1981, s. 16)

Rådets direktiv 87/20/EØF (EFT L 15 af 17.1.1987, s. 34)

Rådets direktiv 92/18/EØF (EFT L 97 af 10.4.1992, s. 1)

Rådets direktiv 93/40/EØF

Kommissionens direktiv 1999/104/EF (EFT L 3 af 6.1.2000, s. 18)

DEL B

Liste over frister for gennemførelse i national lovgivning

(jf. artikel 96)

Direktiv	Gennemførelsesfrist
Direktiv 81/851/EØF	9. oktober 1983
Direktiv 81/852/EØF	9. oktober 1983
Direktiv 87/20/EØF	1. juli 1987
Direktiv 90/676/EØF	1. januar 1992
Direktiv 90/677/EØF	20. marts 1993
Direktiv 92/18/EØF	1. april 1993
Direktiv 92/74/EØF	31. december 1993
Direktiv 93/40/EØF	1. januar 1995
	1. januar 1998 (art. 1 nr. 7)
Direktiv 1999/104/EF	1. januar 2000
Direktiv 2000/37/EF	5. december 2001

▼B

BILAG III

SAMMENLIGNINGSTABEL

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
art. 1, nr. 1 og 2	art. 1, nr. 1 og 2	art. 1, stk. 1			
art. 1, nr. 3		art. 1, stk. 2, 2. led			
art. 1, nr. 4	art. 1, nr. 3	art. 1, stk. 1			
art. 1, nr. 5 og 6		art. 1, stk. 2, 3. og 4. led.			
art. 1, nr. 7				art. 1, stk. 2	
art. 1, nr. 8					art. 1
art. 1, nr. 9		art. 5, tredje afs., nr. 8			
art. 1, nr. 10 til 16		art. 42b, første afs.			
art. 1, nr. 17		art. 50a, stk. 1, andet afs.			
art. 1, nr. 18		art. 16, stk. 1			
art. 1, nr. 19		art. 18, stk. 1, fodnoten			
art. 2		art. 2, stk. 1			
art. 3, nr. 1, første afs.		art. 2, stk. 2, 1. led			
art. 3, nr. 1, andet afs.		art. 2, stk. 3			
art. 3, nr. 2				art. 1, stk. 3	
art. 3, nr. 3 og 4	art. 1, nr. 4 og 5, og art. 2, stk. 3	art. 1, stk. 1			
art. 3, nr. 5		art. 2, stk. 2, 3. led			
art. 3, nr. 6		art. 1, nr. 4			
art. 4, stk. 1				art. 1, stk. 4	
art. 4, stk. 2		art. 3			

▼B

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
art. 5		art. 4, stk. 1, første afs.			
art. 6		art. 4, stk. 2, første afs.			
art. 7		art. 4, stk. 1, andet afs.			
art. 8		art. 4, stk. 1, tredje afs.			
art. 9		art. 4, stk. 3, første afs.			
art. 10, stk. 1 og stk. 2, første og andet afs.		art. 4, stk. 4, første og andet afs.			
art. 10, stk. 2, tredje afs.					art. 2, stk. 1, andet afs.
art. 11		art. 4, stk. 4, tredje afs.			
art. 12, stk. 1		art. 5, første afs.			
art. 12, stk. 2		art. 5, andet afs.			
art. 12, stk. 3, lit. a) til i)		art. 5, tredje afs., nr. 1 til 9	art. 1, første afs.		
art. 12, stk. 3 lit. j)		art. 5, tredje afs., nr. 10, første afs.			
art. 12, stk. 3, lit k) til n)		art. 5, tredje afs., nr. 11 til 14			
art. 13, stk. 1		art. 5, tredje afs., nr. 10, andet afs.			
art. 13, stk. 2			art. 1, andet afs.		
art. 14		art. 5a			
art. 15, stk. 1		art. 6			
art. 15, stk. 2 og 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17, stk. 1					art. 7, stk. 1

▼B

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
art. 17, stk. 2					art. 7, stk. 3
art. 17, stk. 3					art. 4, andet afs.
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, stk. 1					art. 2, stk. 3
art. 20, stk. 2					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8a			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5b			
art. 26, stk. 1 og 2		art. 12			
art. 26, stk. 3		art. 15, stk. 2			
art. 27, stk. 1		art. 14, stk. 1, første afs.			
art. 27, stk. 2		art. 14, stk. 1, andet afs.			
art. 27, stk. 3		art. 14, stk. 2			
art. 27, stk. 4 og 5		art. 14, stk. 3 og 4			
art. 28		art. 15, stk. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31, stk. 1		art. 16, stk. 1			
art. 31, stk. 2		art. 16, stk. 2	art. 2		

▼B

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
art. 31, stk. 3		art. 16, stk. 3			
art. 32, stk. 1		art. 17, stk. 3			
art. 32, stk. 2		art. 17, stk. 1			
art. 32, stk. 3		art. 17, stk. 2			
art. 32, stk. 4		art. 17, stk. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22, stk. 1			
art. 38		art. 22, stk. 2, 3 og 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23a			
art. 41		art. 23b			
art. 42		art. 23c			
art. 43		art. 22, stk. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28, stk. 1			
art. 48		art. 28, stk. 2			
art. 49		art. 28, stk. 3			

▼B

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27a			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55, stk. 1		art. 30, stk. 1, første og andet afs.			
art. 55, stk. 2		art. 30, stk. 1, tredje afs.			
art. 55, stk. 3		art. 30, stk. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58, stk. 1 til 3		art. 43			
art. 58, stk. 4		art. 47			
art. 59, stk. 1		art. 44			
art. 59, stk. 2		art. 45			
art. 59, stk. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61, stk. 1		art. 48, første afs.			
art. 61, stk. 2		art. 48, andet afs.			
art. 61, stk. 3		art. 48, tredje afs.			
art. 62		art. 49, første afs.			
art. 63		art. 50			
art. 64, stk. 1					art. 2, stk. 2

▼B

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
art. 64, stk. 2					art. 7, stk. 2
art. 65, stk. 1		art. 50a, stk. 1, første og tredje afs.			
art. 65, stk. 2, 3 og 4		art. 50a, stk. 2, 3 og 4			
art. 66		art. 50b			
art. 67		art. 4, stk. 3, tredje afs.			
art. 68		art. 1, stk. 5			
art. 69		art. 50c			
art. 70		art. 4, stk. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42e			
art. 73		art. 42a			
art. 74		art. 42c			
art. 75		art. 42d			
art. 76		art. 42f			
art. 77, stk. 1		art. 42g			
art. 77, stk. 2		art. 42b, andet afs.			
art. 78		art. 42h			
art. 79		art. 42i			
art. 80, stk. 1		art. 34, første og andet afs.			
art. 80, stk. 2				art. 3, stk. 1	
art. 80, stk. 3		art. 34, tredje afs.			

▼B

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
art. 81, stk. 1		art. 35			
art. 81, stk. 2				art. 3, stk. 2	
art. 82				art. 3, stk. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4, første afs.
art. 87		art. 38a			
art. 88			art. 2a		
art. 89		art. 42j	art. 2b		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24a			
art. 94		art. 40, 41 og art. 49, andet afs.			
art. 95		art. 4, stk. 2, andet afs.			
art. 96	—	—	—	—	—
art. 97	—	—	—	—	—
art. 98	—	—	—	—	—

▼B

Nærværende direktiv	Dir. 65/65/EØF	Dir. 81/851/EØF	Dir. 81/852/EØF	Dir. 90/677/EØF	Dir. 92/74/EØF
bilag I			bilag		
bilag II	—	—	—	—	—
bilag III	—	—	—	—	—