

Den Europæiske Unions Tidende

L 44



Dansk udgave

Retsforskrifter

52. årgang

14. februar 2009

Indhold

- I Retsakter vedtaget i henhold til traktaterne om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab/Euratom, hvis offentliggørelse er obligatorisk

FORORDNINGER

- Kommissionens forordning (EF) nr. 128/2009 af 13. februar 2009 om faste importværdier med henblik på fastsættelse af indgangsprisen for visse frugter og grøntsager 1
- ★ **Kommissionens forordning (EF) nr. 129/2009 af 13. februar 2009 om ændring af forordning (EF) nr. 197/2006 for så vidt angår gyldighedsperioden for overgangsforanstaltningerne vedrørende tidligere fødevarer ⁽¹⁾** 3
- ★ **Kommissionens forordning (EF) nr. 130/2009 af 13. februar 2009 om fritagelse af ICES-underafsnit 27 og 28.2 for visse fiskeriindsatsbegrænsninger og registreringsforpligtelser for 2009 i henhold til Rådets forordning (EF) nr. 1098/2007 om en flerårig plan for torskbestandene i Østersøen og fiskeriet, der udnytter disse bestande** 4
- ★ **Kommissionens forordning (EF) nr. 131/2009 af 13. februar 2009 om ændring af forordning (EF) nr. 105/2008 om gennemførelsesbestemmelser til Rådets forordning (EF) nr. 1255/1999 for så vidt angår interventionsforanstaltninger på markedet for smør** 5
- Kommissionens forordning (EF) nr. 132/2009 af 13. februar 2009 om fastsættelse af importtolden for korn gældende fra den 16. februar 2009 7

Pris: 18 EUR

⁽¹⁾ EØS-relevant tekst

(Fortsættes på omslagets anden side)

DA

De akter, hvis titel er trykt med magre typer, er løbende retsakter inden for landbrugspolitikken og har normalt en begrænset gyldighedsperiode.

Titlen på alle øvrige akter er trykt med fede typer efter en asterisk.

DIREKTIVER

- ★ **Kommissionens direktiv 2009/9/EF af 10. februar 2009 om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler ⁽¹⁾** 10

 - ★ **Kommissionens direktiv 2009/10/EF af 13. februar 2009 om ændring af direktiv 2008/84/EF om specifikke renhedskriterier for andre tilsætningsstoffer til levnedsmidler end farvestoffer og sødestoffer ⁽¹⁾** 62
-

- II *Retsakter vedtaget i henhold til traktaterne om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab/Euratom, hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk*

AFGØRELSER OG BESLUTNINGER

Kommissionen

2009/126/EF:

- ★ **Kommissionens beslutning af 13. februar 2009 om EF-tilskud til finansiering af et program til bekæmpelse af skadegørere på planter og planteprodukter i de franske oversøiske departementer for 2009 (meddelt under nummer K(2009) 801)**..... 79
-

Meddelelse til læserne (se omslagets tredje side)



⁽¹⁾ EØS-relevant tekst

I

(Retsakter vedtaget i henhold til traktaterne om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab/Euratom, hvis offentliggørelse er obligatorisk)

FORORDNINGER

KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 128/2009

af 13. februar 2009

om faste importværdier med henblik på fastsættelse af indgangsprisen for visse frugter og grøntsager

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets forordning (EF) nr. 1234/2007 af 22. oktober 2007 om en fælles markedsordning for landbrugsprodukter og om særlige bestemmelser for visse landbrugsprodukter (fusionsmarkedsordningen) ⁽¹⁾,

under henvisning til Kommissionens forordning (EF) nr. 1580/2007 af 21. december 2007 om gennemførelsesbestemmelser til Rådets forordning (EF) nr. 2200/96, (EF) nr. 2201/96 og (EF) nr. 1182/2007 vedrørende frugt og grøntsager ⁽²⁾, og

ud fra følgende betragtninger:

Ved forordning (EF) nr. 1580/2007 fastsættes der, på basis af resultatet af de multilaterale handelsforhandlinger under Uruguay-runden, kriterier for Kommissionens fastsættelse af faste importværdier for tredjelande for de produkter og perioder, der er anført i del A i bilag XV til nævnte forordning —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

Artikel 1

De faste importværdier som omhandlet i artikel 138 i forordning (EF) nr. 1580/2007 fastsættes i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

Denne forordning træder i kraft den 14. februar 2009.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 13. februar 2009.

På Kommissionens vegne

Jean-Luc DEMARTY

*Generaldirektør for landbrug
og udvikling af landdistrikter*

⁽¹⁾ EUT L 299 af 16.11.2007, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 350 af 31.12.2007, s. 1.

BILAG

Faste importværdier med henblik på fastsættelse af indgangsprisen for visse frugter og grøntsager

(EUR/100 kg)

KN-kode	Tredjelandskode ⁽¹⁾	Fast importværdi
0702 00 00	IL	111,0
	JO	68,6
	MA	42,1
	TN	134,4
	TR	97,7
	ZZ	90,8
0707 00 05	JO	170,1
	MA	134,2
	TR	159,7
	ZZ	154,7
0709 90 70	MA	83,6
	TR	152,3
	ZZ	118,0
0709 90 80	EG	164,4
	ZZ	164,4
0805 10 20	EG	49,0
	IL	50,7
	MA	61,6
	TN	44,0
	TR	55,8
	ZZ	52,2
0805 20 10	IL	145,9
	MA	89,3
	ZZ	117,6
0805 20 30, 0805 20 50, 0805 20 70, 0805 20 90	CN	72,2
	IL	91,5
	MA	158,6
	PK	47,5
	TR	64,0
	ZZ	86,8
0805 50 10	EG	44,9
	MA	55,8
	TR	53,7
	ZZ	51,5
0808 10 80	CA	90,4
	CL	67,8
	CN	79,2
	MK	32,6
	US	105,4
	ZZ	75,1
0808 20 50	AR	118,6
	CL	79,6
	CN	57,6
	US	116,6
	ZA	122,3
	ZZ	98,9

⁽¹⁾ Landefortegnelse fastsat ved Kommissionens forordning (EF) nr. 1833/2006 (EUT L 354 af 14.12.2006, s. 19). Koden »ZZ« = »anden oprindelse«.

KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 129/2009

af 13. februar 2009

om ændring af forordning (EF) nr. 197/2006 for så vidt angår gyldighedsperioden for overgangsforanstaltningerne vedrørende tidligere fødevarer

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1774/2002 af 3. oktober 2002 om sundhedsbestemmelser for animalske biprodukter, som ikke er bestemt til konsum ⁽¹⁾, særlig artikel 32, stk. 1, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Ved forordning (EF) nr. 1774/2002 indføres der et omfattende sæt af regler for indsamling, anvendelse og bortskaffelse af animalske biprodukter.
- (2) Ved Kommissionens forordning (EF) nr. 197/2006 af 3. februar 2006 om overgangsforanstaltninger i henhold til forordning (EF) nr. 1774/2002 for så vidt angår indsamling, transport, behandling, anvendelse og bortskaffelse af tidligere fødevarer ⁽²⁾ er der fastsat visse overgangsforanstaltninger, som udløber den 31. juli 2009.
- (3) Kommissionen har vedtaget et forslag til revision af forordning (EF) nr. 1774/2002 ⁽³⁾. Dette forslag overvejes i øjeblikket af lovgiverne, og bestemmelserne om tidligere fødevarer og de foreliggende videnskabelige data vedrø-

rende de risici, der er forbundet med sådanne animalske biprodukter, vil i den forbindelse blive vurderet. Derfor bør gyldighedsperioden for de nuværende overgangsforanstaltninger forlænges, således at de eksisterende bestemmelser vedrørende tidligere fødevarer finder anvendelse, indtil der vedtages nye bestemmelser.

- (4) På baggrund af den dato, som Kommissionen har foreslået for anvendelse af den reviderede forordning om animalske biprodukter, bør gyldighedsperioden for forordning (EF) nr. 197/2006 forlænges indtil den 31. juli 2011.
- (5) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Fødevarer, Dyresundhed og Dyresundhed —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

Artikel 1

I artikel 5 i forordning (EF) nr. 197/2006 ændres datoen »31. juli 2009« til »31. juli 2011«.

*Artikel 2*Denne forordning træder i kraft på tredjedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 13. februar 2009.

På Kommissionens vegne
Androulla VASSILIOU
Medlem af Kommissionen

⁽¹⁾ EFT L 273 af 10.10.2002, s. 1.⁽²⁾ EUT L 32 af 4.2.2006, s. 13.⁽³⁾ KOM(2008) 345 endelig af 10.6.2008.

KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 130/2009

af 13. februar 2009

om fritagelse af ICES-nderafsnit 27 og 28.2 for visse fiskeriindsatsbegrænsninger og registreringsforpligtelser for 2009 i henhold til Rådets forordning (EF) nr. 1098/2007 om en flerårig plan for torskbestandene i Østersøen og fiskeriet, der udnytter disse bestande

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets forordning (EF) nr. 1098/2007 af 18. september 2007 om en flerårig plan for torskbestandene i Østersøen og fiskeriet, der udnytter disse bestande, om ændring af forordning (EØF) nr. 2847/93 og om ophævelse af forordning (EF) nr. 779/97 ⁽¹⁾, særlig artikel 29, stk. 2,

under henvisning til rapporter fra Danmark, Tyskland, Estland, Letland, Litauen, Polen, Finland og Sverige,

under henvisning til udtalelse fra Den Videnskabelige, Tekniske og Økonomiske Komité for Fiskeri (STECF), og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Forordning (EF) nr. 1098/2007 indeholder bestemmelser for fastsættelse af fiskeriindsatsbegrænsninger for torskbestandene i Østersøen og bestemmelser for registrering af fiskeriindsatsdata i forbindelse hermed.
- (2) På grundlag af forordning (EF) nr. 1098/2007 er der i bilag II til Rådets forordning (EF) nr. 1322/2008 ⁽²⁾ fastsat fiskeriindsatsbegrænsninger for 2009 i Østersøen.
- (3) Ifølge artikel 29, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1098/2007 kan Kommissionen fritage underafsnit 27 og 28.2 for visse fiskeriindsatsbegrænsninger og registreringsforpligtelser, hvis torskefangsterne i sidste rapporteringsperiode udgjorde under en vis mængde.

(4) På baggrund af medlemsstaternes rapporter og rådgivningen fra STECF bør underafsnit 27 og 28.2 i 2009 fritages for de pågældende fiskeriindsatsbegrænsninger og registreringsforpligtelser.

(5) For at der kunne tages hensyn til de seneste oplysninger fra medlemsstaterne, og for at den videnskabelige rådgivning kunne baseres på så nøjagtige oplysninger som muligt, kunne den dato, der i artikel 29, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1098/2007 er sat som sidste frist for den endelige beslutning om, hvorvidt de pågældende underafsnit skal udelukkes, ikke overholdes.

(6) Forordning (EF) nr. 1322/2008 anvendes fra den 1. januar 2009. For at sikre sammenhæng med nævnte forordning bør nærværende forordning anvendes med tilbagevirkende kraft fra samme dato.

(7) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Forvaltningskomitéen for Fiskeri og Akvakultur —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

Artikel 1

Artikel 8, stk. 1, litra b), artikel 8, stk. 3, 4 og 5, og artikel 13 i forordning (EF) nr. 1098/2007 gælder ikke for ICES-nderafsnit 27 og 28.2.

Artikel 2

Denne forordning træder i kraft dagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 1. januar 2009.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, 13. februar 2009.

På Kommissionens vegne
Medlem af Kommissionen
Joe BORG

⁽¹⁾ EUT L 248 af 22.9.2007, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 345 af 23.12.2008, s. 1.

KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 131/2009

af 13. februar 2009

om ændring af forordning (EF) nr. 105/2008 om gennemførelsesbestemmelser til Rådets forordning (EF) nr. 1255/1999 for så vidt angår interventionsforanstaltninger på markedet for smør

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

Artikel 1

I forordning (EF) nr. 105/2008 foretages følgende ændringer:

under henvisning til Rådets forordning (EF) nr. 1234/2007 af 22. oktober 2007 om en fælles markedsordning for landbrugsprodukter og om særlige bestemmelser for visse landbrugsprodukter (fusionsmarkedsordningen) ⁽¹⁾, særlig artikel 43 sammenholdt med artikel 4, og

1) Artikel 6 affattes således:

ud fra følgende betragtninger:

»Artikel 6

Denne afdelings bestemmelser gælder for opkøb af smør til 90 % af referenceprisen, jf. artikel 18, stk. 1, litra b), i forordning (EF) nr. 1234/2007.«

(1) Artikel 10, stk. 1, litra e), i forordning (EF) nr. 1234/2007 fastsætter offentlig intervention for smør.

2) I artikel 7, stk. 5, indsættes følgende afsnit:

(2) Kommissionens forordning (EF) nr. 105/2008 ⁽²⁾ fastsætter gennemførelsesbestemmelser vedrørende offentlig intervention for smør.

»Bud indgivet en lørdag, en søndag eller en helligdag anses for modtaget af det ansvarlige organ på den første arbejdsdag efter den dag, hvor budet blev indgivet.«

(3) Artikel 13, stk. 1, litra c), sammenholdt med artikel 18, stk. 2, litra d), i forordning (EF) nr. 1234/2007 begrænser offentlig intervention for smør til fast pris til en tilbudt mængde på 30 000 tons for perioden fra 1. marts til 31. august.

3) Artikel 9 ændres således:

(4) For at overholde loftet på 30 000 tons er det hensigtsmæssigt at fastsætte en betænkningstid, hvori der, inden der træffes beslutning om budet, kan træffes særforanstaltninger vedrørende verserende bud. Sådanne foranstaltninger kan bestå i lukning af intervention, anvendelse af tildelingsprocent og afvisning af verserende bud. De kræver en hurtig beslutning, og Kommissionen bør kunne træffe alle nødvendige foranstaltninger uopholdeligt.

a) Stk. 1 affattes således:

»1. Efter at have verificeret oplysningerne i budet udsteder det ansvarlige organ på den femte arbejdsdag efter modtagelsen af salgstilbuddet et leveringsbevis, medmindre Kommissionen træffer særforanstaltninger i henhold til artikel 12, stk. 2.

(5) Forordning (EF) nr. 105/2008 bør ændres i overensstemmelse hermed.

Leveringsbeviset skal være dateret og nummeret og indeholde oplysninger om:

a) den mængde, der skal leveres

(6) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Forvaltningskomitéen for den Fælles Markedsordning for Landbrugsprodukter —

b) fristen for smørrets levering

c) det fryselager, hvor det skal leveres.

⁽¹⁾ EUT L 299 af 16.11.2007, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 32 af 6.2.2008, s. 3.

Der udstedes ikke leveringsbeviser for mængder, der ikke er oplyst i overensstemmelse med artikel 12, stk. 1.«

b) Stk. 5 affattes således:

»5. Ved anvendelse af nærværende artikel anses smørret for at være leveret til det ansvarlige organ den dag, hvor hele den mængde smør, der er omfattet af leveringsbeviset, indlagres på det fryselager, som det ansvarlige organ har udpeget, dog tidligst dagen efter udstedelsen af leveringsbeviset.«

4) Artikel 12 affattes således:

»Artikel 12

1. Det ansvarlige organ oplyser hver arbejdsdag senest kl. 14.00 (belgisk tid) Kommissionen om de mængder smør, som der den foregående arbejdsdag blev afgivet salgstilbud for efter artikel 7.

2. For at overholde de lofter, der omhandles i artikel 13, stk. 1, litra c), i forordning (EF) nr. 1234/2007 træffer Kommissionen uden bistand fra den komité, der er nævnt i artikel 195, stk. 1, i samme forordning, beslutning om følgende:

a) lukning af interventionsopkøb til fast pris

b) i de tilfælde, hvor antagelsen af hele den tilbudte mængde på bestemt dag fører til overskridelse af maksimumsmængden, fastsættes der en fast procentvis nedsættelse af mængderne i de tilbud, der er modtaget på den pågældende dag

c) i givet fald afvisning af bud, for hvilke der ikke er udstedt leveringsbevis.

Uanset artikel 7, stk. 6, kan en sælger, som ved antagelsen af sit bud har fået dette reduceret efter litra b), beslutte at trække sit bud tilbage senest fem arbejdsdage efter offentliggørelsen af forordningen om fastsættelse af nedsættelsesprocenten.«

5) Artikel 13, stk. 1, affattes således:

»1. Beslutter Kommissionen efter proceduren i artikel 195, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1234/2007 at indlede opkøb af smør ved licitation efter artikel 13, stk. 3, og artikel 18, stk. 2, litra d), i nævnte forordning, anvendes nærværende forordnings artikel 2 og artikel 3, stk. 1, 2, 4, 5 og 6, og artikel 4, 5, 9, 10 og 11, medmindre andet er fastsat i denne afdeling.«

6) Artikel 16, stk. 2, første afsnit, affattes således:

»På grundlag af de bud, der modtages for hver licitation, fastsætter Kommissionen en maksimumsopkøbspris efter proceduren i artikel 195, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1234/2007.«

7) I artikel 18 tilføjes følgende som stk. 2a:

»2a. Der udstedes ikke leveringsbeviser for mængder, der ikke er oplyst i overensstemmelse med artikel 16, stk. 1.«

8) Artikel 20, stk. 1, affattes således:

»1. Det ansvarlige organ vælger det fryselager, som ligger nærmest det sted, hvor smørret opbevares.

Hvis valg af et andet fryselager ikke giver ekstra oplagringsomkostninger, kan det ansvarlige organ dog vælge et andet fryselager inden for en afstand af 350 km.

Det ansvarlige organ kan vælge et andet fryselager, der er beliggende i en større afstand, hvis dette medfører en besparelse, når der tages hensyn til de pågældende oplagrings- og transportomkostninger. I så fald underretter det ansvarlige organ straks Kommissionen om sit valg.«

Artikel 2

Denne forordning træder i kraft på tredjedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 1. marts 2009.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 13. februar 2009.

På Kommissionens vegne
Mariann FISCHER BOEL
Medlem af Kommissionen

KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 132/2009**af 13. februar 2009****om fastsættelse af importtolden for korn gældende fra den 16. februar 2009**

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets forordning (EF) nr. 1234/2007 af 22. oktober 2007 om en fælles markedsordning for landbrugsprodukter og om særlige bestemmelser for visse landbrugsprodukter (fusionsmarkedsordningen) ⁽¹⁾under henvisning til Kommissionens forordning (EF) nr. 1249/96 af 28. juni 1996 om gennemførelsesbestemmelser til Rådets forordning (EØF) nr. 1766/92 for så vidt angår importtold for korn ⁽²⁾, særlig artikel 2, stk. 1, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Ifølge artikel 136, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1234/2007 er importtolden for produkter henhørende under KN-kode 1001 10 00, 1001 90 91, ex 1001 90 99 (blød hvede af høj kvalitet), 1002, ex 1005 undtagen hybridmajs til udsæd, og ex 1007 undtagen hybridsorghum til udsæd, lig med interventionsprisen for sådanne produkter ved import forhøjet med 55 % minus cif-importprisen for den pågældende sending. Denne told kan dog ikke overstige toldsatsen i den fælles toldtarif.

- (2) Ifølge artikel 136, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1234/2007 skal der med henblik på beregning af importtolden som omhandlet i nævnte artikels stk. 1 regelmæssigt fastsættes repræsentative cif-importpriser for de pågældende produkter.

- (3) Ifølge artikel 2, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1249/96 er den pris, der skal anvendes ved beregning af importtolden for produkter henhørende under KN-kode 1001 10 00, 1001 90 91, ex 1001 90 99 (blød hvede af høj kvalitet), 1002 00, 1005 10 90, 1005 90 00 og 1007 00 90 den daglige repræsentative cif-importpris fastlagt efter metoden i nævnte forordnings artikel 4.

- (4) Importtolden bør fastsættes for perioden fra den 16. februar 2009 og gælde, indtil en ny importtold træder i kraft —

UDSTEDT FØLGENDE FORORDNING:

Artikel 1

Fra den 16. februar 2009 gælder den importtold, der er fastsat i bilag I til nærværende forordning på grundlag af elementerne i bilag II, for korn som omhandlet i artikel 136, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1234/2007.

Artikel 2

Denne forordning træder i kraft den 16. februar 2009.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 13. februar 2009.

På Kommissionens vegne

Jean-Luc DEMARTY

Generaldirektør for landbrug
og udvikling af landdistrikter

⁽¹⁾ EUT L 299 af 16.11.2007, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 161 af 29.6.1996, s. 125.

BILAG I

Importtold for produkter som omhandlet i artikel 136, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1234/2007 gældende fra den 16. februar 2009

KN-kode	Varebeskrivelse	Importtold ⁽¹⁾ (EUR/t)
1001 10 00	Hård HVEDE af høj kvalitet	0,00
	af middel kvalitet	0,00
	af lav kvalitet	0,00
1001 90 91	Blød HVEDE, til udsæd	0,00
ex 1001 90 99	Blød HVEDE af høj kvalitet, undtagen blød hvede til udsæd	0,00
1002 00 00	RUG	22,25
1005 10 90	MAJS til udsæd, undtagen hybridmajs	16,32
1005 90 00	MAJS, undtagen til udsæd ⁽²⁾	16,32
1007 00 90	SORGHUM i hele kerner, undtagen hybridsorghum til udsæd	22,25

⁽¹⁾ For varer, der ankommer til Fællesskabet via Atlanterhavet eller Suezkanalen, kan importøren i henhold til artikel 2, stk. 4, i forordning (EF) nr. 1249/96 opnå en nedsættelse af tolden på:

- 3 EUR/t, hvis lossehavnen befinder sig ved Middelhavet, eller
- 2 EUR/t, hvis lossehavnen befinder sig i Irland, Danmark, Estland, Letland, Litauen, Polen, Finland, Sverige, Det Forenede Kongerige eller på Den Iberiske Halvøes Atlanterhavskyst.

⁽²⁾ Importøren kan opnå en fast nedsættelse på 24 EUR/t, når betingelserne i artikel 2, stk. 5, i forordning (EF) nr. 1249/96 opfyldes.

BILAG II

Elementer til beregning af tolden, jf. bilag I

30.1.2009-12.2.2009

1) Gennemsnit for den referenceperiode, der er nævnt i artikel 2, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1249/96:

(EUR/t)

	Blød hvede ⁽¹⁾	Majs	Hård hvede, høj kvalitet	Hård hvede, middel kvalitet ⁽²⁾	Hård hvede, lav kvalitet ⁽³⁾	Byg
Børs	Minnéapolis	Chicago	—	—	—	—
Notering	199,16	113,47	—	—	—	—
Pris fob USA	—	—	235,88	225,88	205,88	125,81
Præmie for Golfen	57,14	18,28	—	—	—	—
Præmie for The Great Lakes	—	—	—	—	—	—

⁽¹⁾ Positiv præmie på 14 EUR/t indbefattet (artikel 4, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1249/96).⁽²⁾ Negativ præmie på 10 EUR/t (artikel 4, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1249/96).⁽³⁾ Negativ præmie på 30 EUR/t (artikel 4, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1249/96).

2) Gennemsnit for den referenceperiode, der er nævnt i artikel 2, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1249/96:

Fragt/omkostninger: Mexicanske Golf-Rotterdam 11,82 EUR/t

Fragt/omkostninger: The Great Lakes-Rotterdam 10,45 EUR/t

DIREKTIVER

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/9/EF

af 10. februar 2009

om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler ⁽¹⁾, særlig artikel 88, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Alle veterinærlægemidler skal, før de kan markedsføres på EF's marked, tildeles en markedsføringstilladelse af en kompetent myndighed. I den forbindelse skal der indgives en ansøgning, som indeholder oplysninger og dokumenter vedrørende resultaterne af afprøvninger af og forsøg med veterinærlægemidlerne.

(2) Formålet med bilag I til direktiv 2001/82/EF er at fastsætte detaljerede videnskabelige og tekniske forskrifter for den afprøvning af veterinærlægemidler, der danner grundlag for vurderingen af veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og effektivitet. Det indeholder også oplysninger om, hvordan ansøgningsmaterialet skal udformes, og hvad det skal indeholde.

(3) I lyset af den videnskabelige og tekniske udvikling og specielt de nye krav, der er fastsat i de nyere retsfor skrifter, er det nødvendigt at ændre de detaljerede videnskabelige og tekniske krav i bilag I til direktiv 2001/82/EF. Udformningen og indholdet af ansøgningerne om markedsføringstilladelse må forbedres for at lette bedømmelsen og forbedre anvendelsen af visse dele af ansøgningsmaterialet, som er fælles for flere veterinærlægemidler.

(4) For at forenkle de nuværende procedurer for bedømmelse af veterinærvacciner, både i forbindelse med udstedelse af den første markedsføringstilladelse og i forbindelse med senere ændringer heraf som følge af ændringer i fremstillingsprocessen og afprøvning af de enkelte antigener i kombinerede vacciner, bør der for vacciner med flere antigener indføres et nyt system baseret på begrebet Vaccine Antigen Master File (VAMF).

(5) For at muliggøre godkendelse af vacciner mod antigenvarierende vira, således at Fællesskabet hurtigt kan træffe de mest effektive foranstaltninger mod forekomst eller spredning af epizootier, bør begrebet multi-strain-ansøgningsmateriale indføres. Dette vil samtidig sikre, at markedsføringstilladelser udstedes på grundlag af objektive videnskabelige kvalitets-, sikkerheds- og effektivitetskriterier.

(6) Foranstaltningerne i dette direktiv er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Bilag I til direktiv 2001/82/EF erstattes af teksten i bilaget til nærværende direktiv.

Artikel 2

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv inden den 6. september 2009. De tilsender straks Kommissionen disse bestemmelser med en sammenligningstabel, som viser sammenhængen mellem de pågældende bestemmelser og dette direktiv.

Disse love og bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1.

Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 10. februar 2009.

På Kommissionens vegne

Günter VERHEUGEN

Næstformand

BILAG

»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	17
AFSNIT I	
KRAV VEDRØRENDE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	18
DEL 1: RESUMÉ AF ANSØGNINGSMATERIALET	18
A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER	18
B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL	18
C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER	18
DEL 2: FARMACEUTISKE (FYSISK-KEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) OPLYSNINGER (KVALITET)	19
Grundlæggende principper og krav	19
A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE	20
1. Kvalitativ sammensætning	20
2. Almindeligt benyttede betegnelser	20
3. Kvantitativ sammensætning	20
4. Farmaceutisk udviklingsarbejde	21
B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN	21
C. KONTROL AF UD GANGSMATERIALER	22
1. Generelle krav	22
1.1. Virksomme stoffer	22
1.1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer	23
1.1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé	24
1.1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden	24
1.2. Hjælpemidler	24
1.3. Lukkemekanismer for beholdere	25
1.3.1. Virksomt stof	25
1.3.2. Færdigprodukt	25
1.4. Stoffer af biologisk oprindelse	25
D. KONTROLAFPRØVNINGER, DER GENNEMFØRES MIDT I FREMSTILLINGSPROCESSEN ..	26

E.	KONTROL AF FÆRDIGPRODUKTET	26
1.	Generelle egenskaber ved færdigproduktet	27
2.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer	27
3.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne	28
4.	Sikkerhedsundersøgelse	28
F.	STABILITETSUNDERSØGELSER	28
1.	Virksomme stoffer	28
2.	Færdigprodukt	28
G.	ANDRE OPLYSNINGER	29
DEL 3:	UNDERSØGELSER VEDRØRENDE SIKKERHED OG RESTSTOFFER	29
A.	Sikkerhedsundersøgelse	29
	KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF UNDERSØGELSER	29
1.	Præcis identifikation af produktet og dets virksomme stof/stoffer	29
2.	Farmakologi	30
2.1.	Farmakodynamik	30
2.2.	Farmakokinetik	30
3.	Toksikologi	30
3.1.	Toksicitet ved enkeltindgift	31
3.2.	Toksicitet ved gentagen indgift	31
3.3.	Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for	32
3.4.	Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet	32
3.4.1.	<i>Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen</i>	32
3.4.2.	<i>Undersøgelse af udviklingstoksicitet</i>	32
3.5.	Genotoksicitet	32
3.6.	Kræftfremkaldende egenskaber	33
3.7.	Undtagelser	33
4.	Andre bestemmelser	33
4.1.	Særlige undersøgelser	33
4.2.	Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber	33
4.2.1.	<i>Mulig virkning på menneskets tarmflora</i>	33
4.2.2.	<i>Potentielle virkninger på mikroorganismer, som anvendes ved industriel fødevarerforarbejdning</i>	33
4.3.	Iagttagelser på mennesker	33
4.4.	Udvikling af resistens	34
5.	Brugernes sikkerhed	34

	6.	Miljørisikovurdering	34
	6.1.	Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer	34
	6.2.	Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer	34
		KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION	34
	B.	Undersøgelser for restkoncentrationer	35
		KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF AFPRØVNINGER	35
	1.	Indledning	35
	2.	Metabolisme og restkinetik	36
	2.1.	Farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme, udskillelse)	36
	2.2.	Nedbrydning af restkoncentrationer	36
	3.	Metode til analyse af restkoncentration	36
		KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION	37
	1.	Identifikation af produktet	37
DEL 4:		PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG	38
		KAPITEL I: PRÆKLINISKE KRAV	38
	A.	Farmakologi	38
	A.1.	Farmakodynamik	38
	A.2.	Udvikling af resistens	38
	A.3.	Farmakokinetik	38
	B.	Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for	39
		KAPITEL II: KLINISKE KRAV	39
	1.	Generelle principper	39
	2.	Udførelse af kliniske forsøg	40
		KAPITEL III: OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION	40
	1.	Resultater af prækliniske forsøg	40
	2.	Resultater af kliniske forsøg	41
		AFSNIT II	
		BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	43
DEL 1:		RESUMÉ AF MATERIALET	43
	A.	ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER	43
	B.	RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL	43
	C.	UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER	43

DEL 2:	KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE/MIKROBIOLOGISKE OPLYSNINGER (KVALITET) . . .	44
A.	KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE	44
1.	Kvalitativ sammensætning	44
2.	»Almindeligt benyttede betegnelser«	44
3.	Kvantitativ sammensætning	45
4.	Produktudvikling	45
B.	BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN	45
C.	FREMSTILLING OG KONTROL AF UDGANGSMATERIALER	45
1.	Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer	46
2.	Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé	46
2.1.	Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse	46
2.2.	Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse	47
D.	KONTROLAFPRØVNINGER VED FREMSTILLINGSPROCESSEN	47
E.	KONTROLAFPRØVNING AF FÆRDIGPRODUKTET	48
1.	Generelle egenskaber ved færdigproduktet	48
2.	Identifikation af det/de virksomme stof/stoffer	48
3.	Titer eller styrke for partiet	48
4.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter	48
5.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne	48
6.	Sikkerhedsundersøgelser	48
7.	Sterilitets- og renhedsforsøg	48
8.	Restfugtighed	49
9.	Inaktivering	49
F.	ENSARTETHED MELLEM PARTIER	49
G.	STABILITETSUNDERSØGELSER	49
H.	ANDRE OPLYSNINGER	49
DEL 3:	SIKKERHEDSUNDERSØGELSER	49
A.	INDLEDNING OG GENERELLE KRAV	49
B.	LABORATORIEFORSØG	50
1.	Sikkerhed ved enkeltindgift	50
2.	Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis	50
3.	Sikkerhed ved gentagen indgift af en dosis	50
4.	Undersøgelse af forplantningsevne	51
5.	Undersøgelse af immunologiske funktioner	51
6.	Særlige bestemmelser for levende vacciner	51
6.1.	Spredning af vaccinstammer	51
6.2.	Spredning i det vaccinerede dyr	51

6.3.	Svækkede vacciners tilbagevenden til virulens	51
6.4.	Vaccinestammens biologiske egenskaber	51
6.5.	Rekombination eller genom resortering af stammer	51
7.	Brugernes sikkerhed	51
8.	Undersøgelse af restkoncentration	52
9.	Interaktion	52
C.	FELTUNDERSØGELSER	52
D.	MILJØRISIKOVURDERING	52
E.	PÅKRÆVET VURDERING VED VETERINÆRLÆGEMIDLER, DER INDEHOLDER ELLER BESTÅR AF GENETISK MODIFICEREDE ORGANISMER	53
DEL 4:	EFFEKTIVITETSFORSLØG	53
	KAPITEL I	53
	1. Generelle principper	53
	2. Udførelse af forsøgene	53
	KAPITEL II	53
	A. Generelle krav	53
	B. Laboratorieforsøg	54
	C. Feltforsøg	54
DEL 5:	OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION	55
	A. INDLEDNING	55
	B. LABORATORIEUNDERSØGELSER	55
	C. FELTUNDERSØGELSER	56
DEL 6:	BIBLIOGRAFISKE OPLYSNINGER	57
AFSNIT III		
	KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGTILLADELSE	57
	1. Generiske veterinærlægemidler	57
	2. Biologiske veterinærlægemidler, der svarer til allerede godkendte veterinærlægemidler	57
	3. Almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin	58
	4. Kombination af veterinærlægemidler	59
	5. Ansøgninger med informeret samtykke	59
	6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder	59
	7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse	59
AFSNIT IV		
	KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER	59
	1. IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	60
	2. HOMØOPATISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	60

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 (EMA), 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.

⁽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.

- 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.

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 praktiske og kliniske forsøg og af afprøvninger, der vurderer veterinærlægemidlets potentielle miljörisiko.

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.

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 erhvervs erfaring. Forfatterens erhvervs mæssige 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 veterinærlægemidlets 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.

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

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.

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.

⁽¹⁾ EFT L 11 af 14.1.1978, s. 18.

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. enkelt dosisbeholder 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 markedsførings-tilladelse for i en medlemsstat, skal den kvantitative 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 UD GANGSMATERIALER

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 overensstemmelsecertifikat for et udgangsmateriale, virksomt stof eller hjælpestof, udgør dette certifikat henvisningen til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

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

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.

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.

1.2. Hjælpstoffer

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

Hjælpstoffer 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 monografens 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 fabriktionspartierne for færdigproduktet.

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.

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

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 overensstemmelses-certifikater 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. KONTROLAFPRØVNINGER, 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.

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 $\pm 5\%$ 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 mellemstadiene i fremstillingen. Denne forenkede 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 antioxidant og hjælpestoffer, som kan antages at have negativ indvirkning på fysiologiske funktioner, idet der også foretages nedre grænseværdiprøvning for antioxidant på frigivelsestidspunktet.

4. Sikkerhedsundersøgelse

Uafhængigt af de toksikologiske-farmakologiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsførings-tilladelse, 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 overensstemmelsecertifikat 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 begrundes 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 indholdsrate, vejledning om inkorporering, ensartethed i foderstoffer, compatible/egnede foderstoffer, stabilitet i foderstoffer og den foreslåede holdbarhed i foderstoffer. Der skal også forelægges en specifikation for de foderlægemidler, der er fremstillet ved hjælp af disse forblandinger efter den anbefalede brugsanvisning.

DEL 3: UNDERSØGELSER VEDRØRENDE SIKKERHED OG RESTSTOFFER

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 almenlydige. 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
- molekylvægt
- 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.

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 fødevarereproducerende 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

Afprøvningsne af toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske og/eller patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det 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-fødevarereproducerende dyr, er det normalt tilstrækkeligt at undersøge toksicitet ved gentagen indgift på en forsøgsdyrart. 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 fødevarereproducerende 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 handyr eller hundyr 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 fravæning 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 fosterudviklingen 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 forsøket neurotoksicitetsundersøgelser. Afhængigt af produktets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialitet. Sådanne undersøgelser gennemføres almindeligvis med det endelige præparat.

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den videnskabelige erkendelses stadi 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 fødevarerforarbejdning

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. **Miljøriskovurdering**

6.1. *Miljøriskovurdering 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.

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. *Miljøriskovurdering 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 fødevarerproducerende 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
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.

⁽¹⁾ EFT L 224 af 18.8.1990, s. 1.

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 stadi og den tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

Analysemetoden forelægges i et internationalt godkendt format.

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 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 tilbundsående 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.

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 kontrastsigneres 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 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 interkurrente 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
- 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 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 fremstillere 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 veterinærlægemidlets 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 erhvervs erfaring. Forfatterens erhvervsmæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

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 hvorfra 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.

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 UD GANGSMATERIALER

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 markedsføringstilladelse. 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 gensplejede 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, oligonukleotid-sekvensen 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 svækkelseskaraktistika.

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 synonymmer
- 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 toleranceværdier.

2. Identifikation af det/de virksomme stof/stoffer

Om nødvendigt gennemføres en særlig prøve til identifikation af stofferne.

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 begrundes den foreslåede opbevaringstid under de anbefalede opbevaringsforhold.

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.

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 hundynd 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 vaccinstammer

Der gennemføres undersøgelser af spredning af vaccinstammer 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 vaccinstammer.

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 vaccinstammen 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 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. Vaccinstammens biologiske egenskaber

Der gennemføres om fornødent andre forsøg med henblik på nøjagtig bestemmelse af vaccinstammens 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 foregående 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.

⁽¹⁾ EUT L 325 af 12.12.2003, s. 31.

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 vaccinstammer, som kan være zoonotiske, skal risikoen for mennesker vurderes.

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: EFFEKTIVITETS Forsøg

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, systematiske 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 kontrastsigneres 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 vaccinstammer begrundes ud fra epizootologiske data.
2. Effektivitetsforsøg, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontrol dyr, 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 kontrol dyr.

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 administrationsvej 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 effektivitetoplysningen 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.

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 placeboopræparat 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
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 lægemiddel, 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 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.

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, 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 dispenseformens formen.

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.»

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/10/EF

af 13. februar 2009

om ændring af direktiv 2008/84/EF om specifikke renhedskriterier for andre tilsætningsstoffer til levnedsmidler end farvestoffer og sødestoffer

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

for E 234 nisin ændres med henblik på at tilpasse definitionen og renhedskriterierne for det pågældende tilsætningsstof.

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 89/107/EØF af 21. december 1988 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om tilsætningsstoffer, som må anvendes i levnedsmidler ⁽¹⁾, særlig artikel 3, stk. 3, litra a),

efter høring af Den Videnskabelige Komité for Levnedsmidler og Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Ved Kommissionens direktiv 2008/84/EF af 27. august 2008 om specifikke renhedskriterier for andre tilsætningsstoffer til levnedsmidler end farvestoffer og sødestoffer (kodificeret udgave) ⁽²⁾ er der fastsat renhedskriterier for tilsætningsstoffer som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 95/2/EF af 20. februar 1995 om andre tilsætningsstoffer til levnedsmidler end farvestoffer og sødestoffer ⁽³⁾.

(2) Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (i det følgende benævnt »EFSA«) konkluderede i sin udtalelse af 20. oktober 2006 ⁽⁴⁾, at nisin fremstillet ved en modificeret fremstillingsproces med anvendelse af et sukkerbaseret substrat med hensyn til sundhedsbeskyttelse er ligestillet med det, der er fremstillet ved den oprindelige proces, hvor der anvendes et mælkebaseret substrat. På grundlag af udtalelsen bør de eksisterende specifikationer

(3) Formaldehyd anvendes som konserveringsmiddel ved fremstilling af alginsyre, salte af alginsyre og estere af alginsyre. Det er blevet oplyst, at rester af formaldehyd, op til 50 mg/kg, kan forekomme i færdige geleringsmidler. På anmodning af Kommissionen vurderede EFSA sikkerheden ved anvendelsen af formaldehyd som konserveringsmiddel under fremstillingen og tilberedningen af et fødevaretilsætningsstof ⁽⁵⁾. EFSA konkluderede i udtalelse af 30. november 2006, at den skønnede eksponering for geleringsmidler, der indeholder restmængder af formaldehyd på 50 mg/kg tilsætningsstof, ikke udgør et sikkerhedsproblem. De eksisterende renhedskriterier for E 400 alginsyre, E 401 natriumalginat, E 402 kaliumalginat, E 403 ammoniumalginat, E 404 calciumalginat og E 405 propan-1,2-diolalginat bør ændres, så grænseværdien for formaldehyd fastsættes til 50 mg/kg.

(4) For øjeblikket anvendes formaldehyd ikke ved forarbejdningen af alger til fremstilling af E 407 carrageenan og E 407a forarbejdet eucheuma-tang. Det kan dog forekomme naturligt i havalger og dermed forekomme som en urenhed i det færdige produkt. Der bør derfor fastsættes en grænseværdi for utilsigtet forekomst af stoffet i de pågældende fødevaretilsætningsstoffer.

(5) I henhold til direktiv 95/2/EF er det tilladt at anvende guar gummi som tilsætningsstof i fødevarer. Det anvendes navnlig som fortykningsmiddel, emulgator og stabilisator. Kommissionen har fået forelagt en anmodning om anvendelse af delvis depolymeriseret guar gummi som et fødevaretilsætningsstof; det fremstilles af naturligt guar gummi ved en af tre fremstillingsprocesser, der omfatter varmebehandling, sur hydrolyse eller alkalisk oxydering.

⁽¹⁾ EFT L 40 af 11.2.1989, s. 27.

⁽²⁾ EUT L 253 af 20.9.2008, s. 1.

⁽³⁾ EFT L 61 af 18.3.1995, s. 1.

⁽⁴⁾ http://www.efsa.europa.eu/en/science/afc/afc_opinions/ej314b_nisin.html

⁽⁵⁾ Udtalelse fra Ekspertpanelet for Tilsætningsstoffer, Smagsstoffer og Hjelpestoffer, der Anvendes i Fødevarer, og Materialer, der Kommer i Berøring med Fødevarer, efter anmodning fra Kommissionen, om anvendelse af formaldehyd som konserveringsmiddel under fremstillingen og tilberedning af fødevaretilsætningsstoffer. Spørgsmål nr. EFSA-Q-2005-032.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620766610.htm

EFSA vurderede sikkerheden ved anvendelse af det pågældende tilsætningsstof og vurderede i udtalelse af 4. juli 2007 ⁽¹⁾, at det er dokumenteret, at delvis depolymeriseret guar gummi ligner naturligt guar gummi meget med hensyn til det færdige produkts sammensætning. EFSA konkluderede endvidere, at delvis depolymeriseret guar gummi ikke udgør et sikkerhedsproblem ved anvendelse som fortykningsmiddel, emulgator eller stabilisator. I samme udtalelse anbefalede EFSA imidlertid, at specifikationerne for E 412 guar gummi tilpasses for at tage hensyn til det øgede indhold af salte og den mulige forekomst af uønskede biprodukter, som kan fremkomme som følge af fremstillingsprocessen. På grundlag af EFSA's anbefalinger bør specifikationerne for guar gummi ændres.

- (6) Der er nødvendigt at vedtage specifikationer for E 504i magnesiumcarbonat, som ved direktiv 95/2/EF er godkendt som tilsætningsstof i fødevarer.
- (7) Data fremlagt af European Lime Association viser, at fremstillingen af kalkprodukter fra disponible råvarer ikke gør det muligt for branchen at overholde de eksisterende renhedskriterier, der er fastsat for E 526 calciumhydroxid og E 529 calciumoxid for så vidt angår indholdet af magnesium- og alkalisalte. Da magnesiumsalte ikke udgør et sikkerhedsproblem, og under hensyntagen til specifikationerne i Codex Alimentarius, udarbejdet af den fælles FAO/WHO-ekspertgruppe for fødevarer tilsætningsstoffer (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives — JECFA), bør der foretages en justering af grænseværdierne for magnesium- og alkalisalte for E 526 calciumhydroxid og E 529 calciumoxid til de laveste realiserbare værdier, som fortsat er lavere end eller lig med de grænseværdier, JECFA har opstillet.
- (8) Der skal desuden tages hensyn til specifikationerne i Codex Alimentarius, udarbejdet af JECFA for så vidt angår blyindholdet i E 526 calciumhydroxid og E 529 calciumoxid. Som følge af det naturligt høje baggrundsniveau for bly i råvaren (calciumcarbonat) har det imidlertid vist sig at være vanskeligt at bringe blyindholdet i de pågældende fødevarer tilsætningsstoffer på linje med den øvre grænse for bly, som JECFA har opstillet. Den eksisterende grænseværdi for bly bør derfor nedsættes til den laveste realiserbare værdi.
- (9) E 901 bivoks er godkendt som fødevarer tilsætningsstof ved direktiv 95/2/EF. I udtalelse af 27. november 2007 ⁽²⁾ bekræftede EFSA, at det er sikkert at anvende

dette fødevarer tilsætningsstof. EFSA pegede imidlertid også på, at forekomst af bly bør begrænses så meget som muligt. Under hensyntagen til de reviderede specifikationer i Codex Alimentarius, udarbejdet af JECFA, bør de eksisterende renhedskriterier for E 901 bivoks ændres, så grænseværdien for bly nedsættes.

- (10) Højraffineret voks udvundet af syntetiske kulbrinter (syntetisk voks) og af mineralolie blev evalueret sammen af Den Videnskabelige Komité for Levnedsmidler, som den 22. september 1995 afgav udtalelse ⁽³⁾ om mineralske og syntetiske kulbrinter. Den Videnskabelige Komité for Levnedsmidler mente, at der var forelagt tilstrækkelige data til, at der kunne opstilles en samlet acceptabel daglig indtagelse (ADI) for begge typer voks, dvs. voks udvundet af kulbrinter fra mineralolie eller syntetisk fremstillede kulbrinter. Da renhedskriterier for E 905 mikrokrySTALLINSK voks blev fastsat, blev syntetisk kulbrinte voks udeladt og kom ikke med i specifikationerne. Efter Kommissionens opfattelse er det derfor nødvendigt at ændre renhedskriterierne for E 905 mikrokrySTALLINSK voks, så voks udvundet af syntetisk fremstillede kulbrinter også bliver omfattet.
- (11) I henhold til EU-bestemmelserne er det ikke længere tilladt at anvende E 230 (diphenyl) og E 233 (thiabendazol) som fødevarer tilsætningsstoffer. Disse stoffer er derfor udgået af henholdsvis direktiv 2003/114/EF og direktiv 98/72/EF. Bilag I til direktiv 2008/84/EF bør derfor opdateres i overensstemmelse hermed, og E 230 og E 233 bør udgå.
- (12) Det er nødvendigt at tage hensyn til tilsætningsstoffernes specifikationer og de tilhørende analysemetoder, som er fastsat i Codex Alimentarius, udarbejdet af JECFA. Især er det nødvendigt at tilpasse specifikke renhedskriterier, hvor det er relevant, for at bringe dem i overensstemmelse med grænseværdierne for de enkelte relevante tungmetaller.
- (13) Direktiv 2008/84/EF bør derfor ændres i overensstemmelse hermed.
- (14) Foranstaltningerne i dette direktiv er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Fødevarer, Ernæring og Dyresundhed —

⁽¹⁾ Udtalelse fra Ekspertpanelet for Tilsætningsstoffer, Smagsstoffer og Hjelpestoffer, der Anvendes i Fødevarer, og Materialer, der Kommer i Berøring med Fødevarer, efter anmodning fra Kommissionen, om en ansøgning om at anvende delvis depolymeriseret guar gummi som et fødevarer tilsætningsstof. Spørgsmål nr. EFSA-Q-2006-122. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178638739757.htm

⁽²⁾ Bivoks (E 901) som overfladebehandlingsmiddel og som bærestof for aromaer. Videnskabelig udtalelse fra Ekspertpanelet for Tilsætningsstoffer, Smagsstoffer, og Hjelpestoffer, der Anvendes i Fødevarer og i Fødevarerproduktionen, og Materialer, der Kommer i Berøring med Fødevarer, Spørgsmål nr. EFSA-Q-2006-021. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178672652158.htm

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Bilag I til direktiv 2008/84/EF ændres som angivet i bilaget til nærværende direktiv.

⁽³⁾ http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_37.pdf

Artikel 2

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 13. februar 2010. De tilsender straks Kommissionen disse bestemmelser.

Bestemmelserne skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

2. Medlemsstaterne tilsender Kommissionen de vigtigste nationale bestemmelser, som de udsteder på det område, der er omfattet af dette direktiv.

Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 13. februar 2009.

På Kommissionens vegne
Androulla VASSILIOU
Medlem af Kommissionen

BILAG

I bilag I til direktiv 2008/84/EF foretages følgende ændringer:

1) Teksten vedrørende E 234 nisin affattes således:

»E 234 NISIN

Definition	Nisin består af adskillige nært beslægtede polypeptider produceret under et mælke- eller suktersubstrats gæring af naturlige stammer af <i>Lactococcus lactis subsp. lactis</i> .
Einex-nummer	215-807-5
Kemisk formel	$C_{143}H_{230}N_{42}O_{37}S_7$
molekylemasse	3 354,12
Indhold	Nisinkoncentrat indeholder ikke under 900 enheder pr. mg i en blanding af fedtfrit mælkeprotein eller gæret mælketørstof og et mindsteindhold af natriumchlorid på 50 %
Beskrivelse	Hvidt pulver
Renhed	
Tørringstab	Ikke over 3 % ved tørring til konstant vægt ved 102 °C-103 °C
Arsen	Ikke over 1 mg/kg
Bly	Ikke over 1 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg«

2) Teksten vedrørende E 400 alginsyre affattes således:

»E 400 ALGINSYRE

Definition	Lineær polyuronid, der hovedsagelig består af 1,4-β-bundne D-mannuronsyre-enheder og 1,4-α-bundne L-guluronsyre-enheder i pyranoseform. Hydrofilt kolloidalt kulhydrat, ekstraheret med fortyndet base fra forskellige naturligt forekommende arter af brunalger (Phaeophyceae)
Einex-nummer	232-680-1
Kemisk formel	$(C_6H_8O_6)_n$
molekylemasse	10 000-600 000 (typisk værdi)
Indhold	Alginsyre afgiver på tørstofbasis ikke under 20 % og ikke over 23 % carbondioxid (CO ₂), svarende til ikke under 91 % og ikke over 104,5 % alginsyre $(C_6H_8O_6)_n$ (beregnet på grundlag af en ækvivalentvægt på 200)
Beskrivelse	Alginsyre findes i trådet, kornet og granuleret form og som pulver. Det er hvidt til gulbrunt og næsten uden lugt

Identifikation

- | | |
|--------------------------------------|--|
| A. Opløselighed | Uopløseligt i vand og organiske opløsningsmidler, langsomt opløseligt i opløsninger af natriumcarbonat, natriumhydroxid og trinatriumphosphat |
| B. Fældningsprøve med calciumchlorid | Til 5 volumendele af en 0,5 % opløsning af prøven i 1 M natriumhydroxid tilsættes der 1 volumendel af en 2,5 % opløsning af calciumchlorid. Der dannes et fyldigt geléagtigt bundfald. Med denne prøve skelnes alginsyre fra arabisk gummi, natriumcarboxymethylcellulose, carboxymethylstivelse, carrageenan, gelatine, ghatti-gummi, karaya-gummi, johannesbrødkernemel, methylcellulose og traganth |
| C. Fældningsprøve med ammoniumsulfat | Til 2 volumendele af en 0,5 % opløsning af prøven i 1 M natriumhydroxid tilsættes 1 volumendel af en mættet opløsning af ammoniumsulfat. Der dannes ikke noget bundfald. Med denne prøve skelnes alginsyre fra agar, natriumcarboxymethylcellulose, carrageenan, pectinsyrer, gelatine, johannesbrødkernemel, methylcellulose og stivelse |
| D. Farveraktion | 0,01 g af prøven opløses så meget som muligt ved rystning i 0,15 ml 0,1 N natriumhydroxid, og der tilsættes 1 ml af en sur ferrisulfatopløsning. Inden for 5 minutter udvikles der en kirsebærrød farve, der til sidst bliver helt purpurrød |

Renhed

- | | |
|---|----------------------------------|
| pH i en 3 % vandig opslæmning | Mellem 2,0 og 3,5 |
| Tørringstab | Ikke over 15 % (105 °C, 4 timer) |
| Sulfataske | Ikke over 8 % på tørstofbasis |
| Stoffer, der er uopløselige i natriumhydroxid (1 M opløsning) | Ikke over 2 % på tørstofbasis |
| Formaldehyd | Ikke over 50 mg/kg |
| Arsen | Ikke over 3 mg/kg |
| Bly | Ikke over 5 mg/kg |
| Kviksølv | Ikke over 1 mg/kg |
| Cadmium | Ikke over 1 mg/kg |
| Total kimal | Ikke over 5 000 kolonier pr. g |
| Gær- og skimmelsvampe | Ikke over 500 kolonier pr. g |
| <i>E. coli</i> | Ingen i 5 g |
| <i>Salmonella</i> spp. | Ingen i 10 g |

3) Teksten vedrørende E 401 natriumalginat affattes således:

»E 401 NATRIUMALGINAT**Definition**

- | | |
|---------------|-------------------------------|
| Kemisk navn | Natriumsalt af alginsyre |
| Kemisk formel | $(C_6H_7NaO_6)_n$ |
| molekylemasse | 10 000-600 000 (typisk værdi) |

Indhold	Afgiver på tørstofbasis ikke under 18 % og ikke over 21 % carbondioxid (CO ₂), svarende til ikke under 90,8 % og ikke over 106,0 % natriumalginat (beregnet på grundlag af en ækvivalentvægt på 222)
Beskrivelse	Næsten lugtfrit, hvidt til gulligt trådet eller kornet pulver
Identifikation	
Positiv test for natrium og alginsyre	
Renhed	
Tørringstab	Ikke over 15 % (105 °C, 4 timer)
Vanduopløseligt stof	Ikke over 2 % på tørstofbasis
Formaldehyd	Ikke over 50 mg/kg
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 5 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 1 mg/kg
Total kintal	Ikke over 5 000 kolonier pr. g
Gær- og skimmelsvampe	Ikke over 500 kolonier pr. g
<i>E. coli</i>	Ingen i 5 g
Salmonella spp.	Ingen i 10 g«

4) Teksten vedrørende E 402 kaliumalginat affattes således:

»E 402 KALIUMALGINAT

Definition	
Kemisk navn	Kaliumsalt af alginsyre
Kemisk formel	(C ₆ H ₇ KO ₆) _n
molekylemasse	10 000-600 000 (typisk værdi)
Indhold	Afgiver på tørstofbasis ikke under 16,5 % og ikke over 19,5 % carbon-dioxid (CO ₂), svarende til ikke under 89,2 % og ikke over 105,5 % kaliumalginat (beregnet på grundlag af en ækvivalentvægt på 238)
Beskrivelse	Næsten lugtfrit, hvidt til gulligt trådet eller kornet pulver
Identifikation	
Positiv test for kalium og alginsyre	

Renhed	
Tørringstab	Ikke over 15 % (105 °C, 4 timer)
Vanduopløseligt stof	Ikke over 2 % på tørstofbasis
Formaldehyd	Ikke over 50 mg/kg
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 5 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 1 mg/kg
Total kimal	Ikke over 5 000 kolonier pr. g
Gær- og skimmelsvampe	Ikke over 500 kolonier pr. g
<i>E. coli</i>	Ingen i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Ingen i 10 g ^e

5) Teksten vedrørende E 403 ammoniumalginat affattes således:

»E 403 AMMONIUMALGINAT

Definition

Kemisk navn	Ammoniumsalt af alginsyre
Kemisk formel	$(C_6H_{11}NO_6)_n$
molekylemasse	10 000-600 000 (typisk værdi)
Indhold	Afgiver på tørstofbasis ikke under 18 % og ikke over 21 % carbondioxid (CO ₂), svarende til ikke under 88,7 % og ikke over 103,6 % ammoniumalginat (beregnet på grundlag af en ækvivalentvægt på 217)
Beskrivelse	Hvidt til gulligt trådet eller kornet pulver

Identifikation

Positiv test for ammonium og alginsyre

Renhed

Tørringstab	Ikke over 15 % (105 °C, 4 timer)
Sulfataske	Ikke over 7 % på tørstofbasis
Vanduopløseligt stof	Ikke over 2 % på tørstofbasis
Formaldehyd	Ikke over 50 mg/kg

Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 5 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 1 mg/kg
Total kimaltal	Ikke over 5 000 kolonier pr. g
Gær- og skimmelsvampe	Ikke over 500 kolonier pr. g
<i>E. coli</i>	Ingen i 5 g
Salmonella spp.	Ingen i 10 g ^e

6) Teksten vedrørende E 404 calciumalginat affattes således:

»E 404 CALCIUMALGINAT

Synonymer	Calciumsalt af alginsyre
Definition	
Kemisk navn	Calciumsalt af alginsyre
Kemisk formel	$(C_6H_7Ca_{1/2}O_6)_n$
molekylemasse	10 000-600 000 (typisk værdi)
Indhold	Afgiver på tørstofbasis ikke under 18 % og ikke over 21 % carbondioxid (CO ₂), svarende til ikke under 89,6 % og ikke over 104,5 % calciumalginat (beregnet på grundlag af en ækvivalentvægt på 219)
Beskrivelse	Næsten lugtfrit, hvidt til gulligt trådet eller kornet pulver
Identifikation	
Positiv test for calcium og alginsyre	
Renhed	
Tørringstab	Ikke over 15,0 % (105 °C, 4 timer)
Formaldehyd	Ikke over 50 mg/kg
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 5 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 1 mg/kg
Total kimaltal	Ikke over 5 000 kolonier pr. g

Gær- og skimmelsvampe	Ikke over 500 kolonier pr. g
<i>E. coli</i>	Ingen i 5 g
Salmonella spp.	Ingen i 10 g*

7) Teksten vedrørende E 405 propan-1,2-diolalginat affattes således:

»E 405 PROPAN-1,2-DIOLALGINAT

Synonymer	Hydroxypropylalginat Propan-1,2-diolester af alginsyre Propylenglycolalginat
Definition	
Kemisk navn	Propan-1,2-diolester af alginsyre; varierer i sammensætning svarende til forestringsgraden og det procentvise indhold af frie og neutraliserede carboxylgrupper i molekylet
Kemisk formel	$(C_9H_{14}O_7)_n$ (forestret)
molekylemasse	10 000-600 000 (typisk værdi)
Indhold	Afgiver på tørstofbasis ikke under 16 % og ikke over 20 % carbondioxid (CO ₂)
Beskrivelse	Næsten lugtfrit, hvidt til gulbrunt trådet eller kornet pulver
Identifikation	
Positiv test for propan-1,2-diol og alginsyre efter hydrolyse	
Renhed	
Tørringstab	Ikke over 20 % (105 °C, 4 timer)
Total propan-1,2-diol	Ikke under 15 % og ikke over 45 %
Fri propan-1,2-diol	Ikke over 15 %
Vanduopløseligt stof	Ikke over 2 % på tørstofbasis
Formaldehyd	Ikke over 50 mg/kg
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 5 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 1 mg/kg
Total kimal	Ikke over 5 000 kolonier pr. g
Gær- og skimmelsvampe	Ikke over 500 kolonier pr. g

E. coli	Ingen i 5 g
Salmonella spp.	Ingen i 10 g*

8) Teksten vedrørende E 407 carrageenan affattes således:

»E 407 CARRAGEENAN

Synonymer

Sælges i handelen under forskellige navne, f.eks.:

Irsk mos

Eucheuman (af *Eucheuma* spp.)

Iridophycan (af *Iridaea* spp.)

Hypnean (af *Hypnea* spp.)

Furcellaran eller dansk agar (af *Furcellaria fastigiata*)

Carrageenan (af *Chondrus* og *Gigartina* spp.)

Definition

Carrageenan fremstilles ved vandig ekstraktion af naturligt forekommende arter af havalger af familierne Gigartinaceae, Solieriaceae, Hypneaceae og Furcellariaceae af klassen Rhodophyceae (rødalger). Der må ikke ved fremstillingen anvendes andre organiske fædningsmidler end methanol, ethanol og propan-2-ol. Carrageenan består hovedsageligt af kalium-, natrium-, magnesium- og calciumsalte af polysaccharidsulfat-estere, som ved hydrolyse giver galactose og 3,6-anhydrogalactose. Carrageenan må ikke være hydrolyseret eller på anden måde kemisk nedbrudt. Formaldehyd kan forekomme som en utilsigtet urenhed, dog højst 5 mg/kg

Einecs-nummer

232-524-2

Beskrivelse

Gulligt til farveløst, groft til fint pulver, der er næsten uden lugt.

Identifikation

Positive test for galactose, anhydrogalactose og sulfat.

Renhed

Indhold af methanol, ethanol og propan-2-ol

Ikke over 0,1 %, tilsammen eller hver for sig

Viskositet af en 1,5 % opløsning ved 75 °C

Ikke under 5 mPa.s

Tørringstab

Ikke over 12 % (105 °C, 4 timer)

Sulfat

Ikke under 15 % og ikke over 40 % på tørstofbasis (som SO₄)

Aske

Ikke under 15 % og ikke over 40 % på tørstofbasis bestemt ved 550 °C

Syreopløselig aske	Ikke over 1 % på tørstofbasis (uopløselig i 10 % saltsyre)
Syreopløseligt stof	Ikke over 2 % på tørstofbasis (uopløseligt i 1 % v/v svovlsyre)
Carrageenan med lav molekylvægt (molekylvægtfraktion under 50 kDa)	Ikke over 5 %
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 5 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 2 mg/kg
Total kimtal	Ikke over 5 000 kolonier pr. g
Gær- og skimmelsvampe	Ikke over 300 kolonier pr. g
<i>E. coli</i>	Ingen i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Ingen i 10 g«

9) Teksten vedrørende E 407a forarbejdet eucheuma-tang affattes således:

»E 407a FORARBEJDET EUCHEUMA-TANG

Synonymer	PES (forkortelse for processed eucheuma seaweed)
Definition	Forarbejdet eucheuma-tang fremstilles ved vandig basisk (KOH) behandling af naturligt forekommende arter af havalgerne <i>Eucheuma cottonii</i> og <i>Eucheuma spinosum</i> af klassen Rhodophyceae (rødalger), hvorved urenheder fjernes, vask med ferskvand og tørring. Yderligere oprensning kan ske ved vask med methanol, ethanol eller propan-2-ol og tørring. Produktet består hovedsageligt af kaliumsalt af polysaccharidsulfatestere, som ved hydrolyse giver galactose og 3,6-anhydrogalactose. Natrium-, calcium- og magnesiumsalte af polysaccharidsulfatestere forekommer i mindre mængder. Produktet indeholder derudover op til 15 % algecellulose. Carrageenan i forarbejdet eucheuma-tang må ikke være hydrolyseret eller på anden måde kemisk nedbrudt. Formaldehyd kan forekomme som en utilsigtet urenhed, dog højst 5 mg/kg
Beskrivelse	Lysebrunt til gulligt, groft til fint pulver, der er næsten uden lugt.
Identifikation	
A. Positive test for galactose, anhydrogalactose og sulfat.	
B. Opløselighed	Danner uklare viskose opløsninger i vand. Uopløseligt i ethanol
Renhed	
Indhold af methanol, ethanol og propan-2-ol	Ikke over 0,1 %, tilsammen eller hver for sig
Viskositet af en 1,5 % opløsning ved 75 °C	Ikke under 5 mPa.s

Tørringstab	Ikke over 12 % (105 °C, 4 timer)
Sulfat	Ikke under 15 % og ikke over 40 % på tørstofbasis (som SO ₄)
Aske	Ikke under 15 % og ikke over 40 % på tørstofbasis bestemt ved 550 °C
Syreopløselig aske	Ikke over 1 % på tørstofbasis (uopløselig i 10 % saltsyre)
Syreopløseligt stof	Ikke under 8 % og ikke over 15 % på tørstofbasis (uopløseligt i 1 % v/v svovlsyre)
Carrageenan med lav molekylvægt (molekylvægtfraktion under 50 kDa)	Ikke over 5 %
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 5 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 2 mg/kg
Total kimtal	Ikke over 5 000 kolonier pr. g
Gær- og skimmelsvampe	Ikke over 300 kolonier pr. g
<i>E. coli</i>	Ingen i 5 g
Salmonella spp.	Ingen i 10 g«

10) Teksten vedrørende E 412 guar gummi affattes således:

»E 412 GUARGUMMI

Synonymer

Gum cyamopsis

Guar flour

Definition

Guargummi er den formalede endosperm fra frøene af naturligt forekommende arter af guarplanten, *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. (familien Leguminosae). Består hovedsagelig af et polysaccharidhydrokolloid med høj molekylmasse, som er sammensat af galactopyranose- og mannopyranoseenheder, der er forbundet med glycosidbindinger, og som kan beskrives kemisk som galactomannan. Gummiet kan være delvis hydrolyseret enten ved varmebehandling, mild syre eller alkalisk oxidativ behandling med henblik på viskositetsjustering

Einecs-nummer

232-536-0

Molekylmasse

Består hovedsagelig af et polysaccharidhydrokolloid med høj molekylmasse (50 000-8 000 000)

Indhold

Galactomannanindhold ikke under 75 %

Beskrivelse

Et hvidt til gullighvidt, næsten lugtfrit pulver

Identifikation

A. Positiv test for galactose og mannose

B. Opløselighed

Opløseligt i koldt vand

Renhed	
Tørringstab	Ikke over 15 % (105 °C, 5 timer)
Aske	Ikke over 5,5 % bestemt ved 800 °C
Syreopløseligt stof	Ikke over 7 %
Protein (N × 6,25)	Ikke over 10 %
Stivelse	Ikke påviseligt ved følgende metode: til en 10 % opløsning af prøven tilsættes et par dråber jodopløsning (der må ikke fremkomme nogen blå farve)
Organiske peroxider	Ikke over 0,7 meq aktivt oxygen/kg prøve
Furfural	Ikke over 1 mg/kg
Bly	Ikke over 2 mg/kg
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg
Cadmium	Ikke over 1 mg/kg«

11) Efter E 503 (ii) indsættes følgende tekst om E 504(i):

»E 504(i) **MAGNESIUMCARBONAT**

Synonymer	Hydromagnesit
Definition	Magnesiumcarbonat er et basisk hydreret eller monohydreret magnesiumcarbonat eller en blanding heraf
Kemisk navn	Magnesiumcarbonat
Kemisk formel	MgCO ₃ .nH ₂ O
Einecs-nummer	208-915-9
Indhold	Ikke under 24 % og ikke over 26,4 % magnesium
Beskrivelse	Let, hvid skør masse eller voluminøst hvidt pulver uden lugt
Identifikation	
A. Opløselighed	Praktisk taget uopløseligt i såvel vand som ethanol
B. Positive test for magnesium og carbonat	
Renhed	
Syreopløseligt stof	Ikke over 0,05 %
Vandopløseligt stof	Ikke over 1 %
Calcium	Ikke over 0,4 %

Arsen	Ikke over 4 mg/kg
Bly	Ikke over 2 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg«

12) Teksten vedrørende E 526 calciumhydroxid affattes således:

»E 526 CALCIUMHYDROXID

Synonymer	Læsket kalk
Definition	
Kemisk navn	Calciumhydroxid
Einecs-nummer	215-137-3
Kemisk formel	Ca(OH) ₂
Molekylemasse	74,09
Indhold	Ikke under 92 %
Beskrivelse	Hvidt pulver
Identifikation	
A. Positive test for alkali og calcium	
B. Opløselighed	Svagt opløseligt i vand. Uopløseligt i ethanol. Opløseligt i glycerol
Renhed	
Syreopløselig aske	Ikke over 1,0 %
Magnesium- og alkalimetalsalte	Ikke over 2,7 %
Barium	Ikke over 300 mg/kg
Fluorid	Ikke over 50 mg/kg
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 6 mg/kg«

13) Teksten vedrørende E 529 calciumoxid affattes således:

»E 529 CALCIUMOXID

Synonymer	Brændt kalk
Definition	
Kemisk navn	Calciumoxid
Einecs-nummer	215-138-9

Kemisk formel	CaO
Molekylemasse	56,08
Indhold	Ikke under 95 % efter glødning
Beskrivelse	Lugtløs hård hvid eller grålig hvid masse af granulat, eller hvidt til gråligt pulver
Identifikation	
A. Positive test for alkali og calcium	
B. Varmeudvikling ved fugtning af prøven med vand	
C. Opløselighed	Svagt opløseligt i vand. Uopløseligt i ethanol. Opløseligt i glycerol
Renhed	
Glødetab	Ikke over 10 % (ca. 800 °C, til konstant vægt)
Syreopløseligt stof	Ikke over 1 %
Barium	Ikke over 300 mg/kg
Magnesium- og alkalimetalsalte	Ikke over 3,6 %
Fluorid	Ikke over 50 mg/kg
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 7 mg/kg«

14) Teksten vedrørende E 901 bivoks affattes således:

»E 901 BIVOKS

Synonymer	Hvidt voks, gult voks
Definition	Gult bivoks fremstilles ved smeltning af tavler, som honningbien <i>Apis mellifera</i> L. har bygget, med varmt vand og fjernelse af fremmedstoffer Hvidt bivoks fremstilles ved blegning af gult bivoks
Einecs-nummer	232-383-7 (bivoks)
Beskrivelse	Gullighvide (hvid form) eller gullig- eller gråligbrune (gul form) stykker eller plader med finkornet ikke-krystallinsk brud og med en behagelig honninglignende lugt
Identifikation	
A. Smeltepunktinterval	Mellem 62 °C and 65 °C
B. Massefylde	Ca. 0,96
C. Opløselighed	Uopløseligt i vand Svagt opløseligt i alkohol Let opløseligt i chloroform og ether

Renhed	
Syretal	Ikke under 17 og ikke over 24
Forsæbningstal	87-104
Peroxidtal	Ikke over 5
Glycerol og andre polyoler	Ikke over 0,5 % (som glycerol)
Ceresin, paraffiner og forskellige andre vokser	Ingen
Fedtstoffer, japanvoks, harpiks og sæber	Ingen
Arsen	Ikke over 3 mg/kg
Bly	Ikke over 2 mg/kg
Kviksølv	Ikke over 1 mg/kg«

15) Teksten vedrørende E 905 mikrokrySTALLINSK VOKS affattes således:

»E 905 MIKROKRYSTALLINSK VOKS

Synonymer	Mikrovoks, kulbrinteovoks, fischer-tropsch-voks, syntetisk voks, syntetisk paraffin
Definition	Raffinerede blandinger af faste, mættede kulbrinter fra mineralolie eller syntetisk fremstillede kulbrinter
Beskrivelse	Hvid til ravfarvet, lugtløs voks
Identifikation	
A. Opløselighed	Uopløseligt i vand, meget tungtopløseligt i ethanol
B. Brydningsindeks	n_D^{100} 1,434-1,448 Alternativt: n_D^{120} 1,426-1,440
Renhed	
Molekylemasse	Ikke under 500 som gennemsnit
Viskositet	Ikke under $1,1 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ved 100 °C Alternativt: Ikke under $0,8 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ ved 120 °C, hvis fast ved 100 °C
Gløderest	Ikke over 0,1 wt %
Kulstofantal ved 5 % destillationspunkt	Ikke over 5 % af molekylerne ved et kulstofantal under 25
Farve	Prøve bestået
Svovl	Ikke over 0,4 wt %
Arsen	Ikke over 3 mg/kg

Bly

Ikke over 3 mg/kg

Polycycliske aromatiske forbindelser

De polycycliske aromatiske kulbrinter, der dannes ved ekstraktion med dimethylsulfoxid, skal overholde grænser for UV-absorbans:

Nm	Maks. absorbans pr. cm vejlængde
280-289	0,15
290-299	0,12
300-359	0,08
360-400	0,02

Alternativ, hvis fast ved 100 °C

PAC-metode, jf. Code of Federal Regulations (CFR) 21, paragraf 175.250

Absorbans ved 290 nm i decahydronaphthalen ved 88 °C: ikke over 0,01«

16) Teksten vedrørende E 230 og E 233 udgår.

II

(Retsakter vedtaget i henhold til traktaterne om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab/Euratom, hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

AFGØRELSER OG BESLUTNINGER

KOMMISSIONEN

KOMMISSIONENS BESLUTNING

af 13. februar 2009

om EF-tilskud til finansiering af et program til bekæmpelse af skadegørere på planter og planteprodukter i de franske oversøiske departementer for 2009

(meddelt under nummer K(2009) 801)

(Kun den franske udgave er autentisk)

(2009/126/EF)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets forordning (EF) nr. 247/2006 af 30. januar 2006 om særlige foranstaltninger på landbrugsområdet i EU's fjernområder⁽¹⁾, særlig artikel 17, stk. 3, første afsnit, første punktum, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Dyrkningsvilkårene i de franske oversøiske departementer kræver særlige foranstaltninger for den vegetabiliske produktion. Disse foranstaltninger omfatter blandt andet omkostningstunge plantesundhedsforanstaltninger.
- (2) Ved Kommissionens beslutning 2007/609/EF af 10. september 2007 om fastlæggelse af, hvilke foranstaltninger der er berettigede til EF-tilskud inden for rammerne af programmerne til bekæmpelse af skadegørere på planter og planteprodukter i de franske oversøiske departementer samt på Azorerne og Madeira⁽²⁾, er det fastlagt, hvilke foranstaltninger Fællesskabet kan finansiere under programmer til bekæmpelse af skadegørere på planter og planteprodukter i de franske oversøiske departementer samt på Azorerne og Madeira.
- (3) De franske myndigheder har forelagt Kommissionen et program for 2009, som omfatter plantesundhedsforanstaltninger i de franske oversøiske departementer. I programmet beskrives det, hvilke mål der skal nås, hvilke delresultater der forventes, hvilke foranstaltninger der skal gennemføres, hvor længe disse skal løbe, og hvor store udgifterne til dem bliver, med henblik på

eventuelt EF-tilskud. De i programmet beskrevne foranstaltninger opfylder kravene i beslutning 2007/609/EF.

- (4) I henhold til artikel 3, stk. 2, litra a), i Rådets forordning (EF) nr. 1290/2005 af 21. juni 2005 om finansiering af den fælles landbrugspolitik⁽³⁾ finansieres plantesundhedsforanstaltninger af Den Europæiske Garantifond for Landbruget. Finansiell kontrol af de pågældende foranstaltninger sker efter artikel 9, 36 og 37 i samme forordning.
- (5) Foranstaltningerne i denne beslutning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Planter og Plante sundhed —

VEDTAGET FØLGENDE BESLUTNING:

Artikel 1

Tildelingen af et EF-tilskud til Frankrig til finansiering af det officielle program til bekæmpelse af skadegørere på planter og planteprodukter i de franske oversøiske departementer for 2009, jf. del A i bilaget, godkendes.

⁽¹⁾ EUT L 42 af 14.2.2006, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 242 af 15.9.2007, s. 20.

⁽³⁾ EUT L 209 af 11.8.2005, s. 1.

Tilskuddet er på højst 60 % af de samlede støtteberettigede udgifter, jf. del B i bilaget, og højst 246 660 EUR (ekskl. moms).

Artikel 2

1. Der udbetales et forskud på 100 000 EUR senest 60 dage efter modtagelsen af en betalingsanmodning fra Frankrig.
2. Restbeløbet af EF-tilskuddet udbetales under forudsætning af, at Kommissionen senest den 15. marts 2010 modtager en endelig gennemførelsesrapport i elektronisk form.

Rapporten skal indeholde:

- a) en kortfattet teknisk evaluering af hele programmet, herunder af, hvor langt man er nået med gennemførelsen af de fysiske og kvalitative mål, og hvilke fremskridt der er gjort, samt en vurdering af de umiddelbare plantesundhedsmæssige og økonomiske virkninger, og
 - b) en udgiftsopgørelse med angivelse af de faktisk afholdte udgifter opdelt efter delprogram og foranstaltning.
3. Hvad angår det vejledende budget, jf. del B i bilaget, kan Frankrig justere fordelingen af finansieringsmidlerne mellem

forskellige foranstaltninger under samme delprogram med højst 15 % af EF-tilskuddet til det pågældende delprogram, forudsat at det programbeløb, der svarer til de samlede støtteberettigede udgifter, ikke overskrides, og at programmets hovedmål ikke dermed bringes i fare.

Frankrig underretter Kommissionen om alle justeringer.

Artikel 3

Denne beslutning anvendes fra den 1. januar 2009.

Artikel 4

Denne beslutning er rettet til Den Franske Republik.

Udfærdiget i Bruxelles, den 13. februar 2009.

På Kommissionens vegne
Androulla VASSILIOU
Medlem af Kommissionen

BILAG

PROGRAM OG VEJLEDENDE BUDGET FOR 2009

Del A

PROGRAM

Programmet består af fire delprogrammer:

- 1) Tværdepartementalt delprogram:
 - a) Foranstaltning 1.1: udvikling af metoder til påvisning af skadegørere baseret på kvantitativ polymerase-kædereaktion (PCR)
 - b) Foranstaltning 1.2: støtte til overførsel af citrusplantemateriale
- 2) Delprogram for departementet Martinique:
 - a) Foranstaltning 2.1: plantesundhedsundersøgelser og etablering af redskaber til integreret forvaltning af plantesundhedsspørgsmål
- 3) Delprogram for departementet Fransk Guyana:
 - a) Foranstaltning 3.1: forvaltning af et landbrugsvarslingssystem vedrørende plantesundhed inden for risproduktion
- 4) Delprogram for departementet Guadeloupe:
 - a) Foranstaltning 4.1: forvaltning af et netværk for undersøgelser af bananfluer
 - b) Foranstaltning 4.2: styring af risikoen for indslæbning af skadegørere via turister.

Del B

VEJLEDENDE BUDGET

(I EUR, med angivelse af de forventede delresultater)

Delprogrammer	Resultaternes art (S: levering af tjenesteydelser, R: forskningsarbejde/undersøgelser)	Støtteberettigede udgifter	Nationalt bidrag	EF-tilskud
Tværdepartementalt delprogram				
Foranstaltning 1.1	Kvantitativ PCR-metode (R)	120 000	48 000	72 000
Foranstaltning 1.2	Forskning i plantemateriale af Citrus (R)	50 000	20 000	30 000
Subtotal		170 000	68 000	102 000
Martinique				
Foranstaltning 2.1	Plantesundhedsundersøgelser og nye metoder til bekæmpelse af skadegørere (S)	95 600	38 240	57 360
Subtotal		95 600	38 240	57 360
Fransk Guyana				
Foranstaltning 3.1	Forvaltning af et landbrugsvarslingssystem vedrørende plantesundhed (S)	112 000	44 800	67 200
Subtotal		112 000	44 800	67 200
Guadeloupe				
Foranstaltning 4.1	Forvaltning af et netværk for undersøgelser af bananfluer (S)	18 500	7 400	11 100
Foranstaltning 4.2	Information af offentligheden om risikoen for indslæbning af skadegørere (S)	15 000	6 000	9 000
Subtotal		33 500	13 400	20 100
I alt		411 100	164 440	246 660

MEDDELELSE TIL LÆSERNE

Institutionerne har besluttet, at der ikke længere skal henvises til den seneste ændring af en given retsakt.

Medmindre andet er angivet, forstås en henvisning til en retsakt i de tekster, der offentliggøres i *Den Europæiske Unions Tidende*, derfor som en henvisning til retsakten i dens gældende udgave.