



Dansk udgave

Retsforskrifter

64. årgang

21. maj 2021

Indhold

II Ikke-lovgivningsmæssige retsakter

FORORDNINGER

- ★ Rådets gennemførelsesforordning (EU) 2021/804 af 20. maj 2021 om gennemførelse af artikel 15, stk. 3, i forordning (EU) nr. 747/2014 om restriktive foranstaltninger på baggrund af situationen i Sudan 1
- ★ Kommissionens delegerede forordning (EU) 2021/805 af 8. marts 2021 om ændring af bilag II til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 ⁽¹⁾ 3
- ★ Kommissionens delegerede forordning (EU) 2021/806 af 10. marts 2021 om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 med henblik på at optage carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf som et aktivstof i bilag I hertil ⁽¹⁾ 78
- ★ Kommissionens delegerede forordning (EU) 2021/807 af 10. marts 2021 om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 med henblik på at optage kaliumsorbat som et aktivstof i bilag I hertil ⁽¹⁾ 81
- ★ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/808 af 22. marts 2021 om analysemetoders ydeevne med hensyn til restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer, der anvendes i dyr bestemt til fødevarerproduktion, om fortolkningen af resultater, om de metoder, der skal anvendes til prøveudtagning, og om ophævelse af beslutning 2002/657/EF og 98/179/EF ⁽¹⁾ 84
- ★ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/809 af 20. maj 2021 om afvisning af godkendelse af gæret ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker) som basisstof, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler ⁽¹⁾ 110
- ★ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/810 af 20. maj 2021 om ændring af gennemførelsesforordning (EU) 2021/2021/808 for så vidt angår overgangsbestemmelser for visse stoffer, der er opført i bilag II til beslutning 2002/657/EF ⁽¹⁾ 112

⁽¹⁾ EØS-relevant tekst.

★ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/811 af 20. maj 2021 om ændring af bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 om særlige foranstaltninger til bekæmpelse af afrikansk svinepest ⁽¹⁾	114
--	-----

AFGØRELSE

★ Rådets afgørelse (EU) 2021/812 af 10. maj 2021 om den holdning, der skal indtages på Den Europæiske Unions vegne i Associeringsudvalget i dettes handelssammensætning og i Associeringsrådet, der er nedsat ved associeringsaftalen mellem Den Europæiske Union og Det Europæiske Atomenergifællesskab og deres medlemsstater på den ene side og Georgien på den anden side, til en positiv udtalelse om den fuldstændige køreplan, som Georgiens regering har godkendt for gennemførelsen af lovgivning vedrørende offentlige udbud, og om anerkendelse af afslutningen af fase 1 i bilag XVI-B til associeringsaftalen	147
★ Rådets afgørelse (FUSP) 2021/813 af 20. maj 2021 om ændring af afgørelse 2014/486/FUSP om Den Europæiske Unions rådgivende mission om reform af den civile sikkerhedssektor Ukraine (EUAM Ukraine)	149
★ Rådets afgørelse (FUSP) 2021/814 af 20. maj 2021 om ændring af afgørelse (FUSP) 2017/915 om EU-outreachaktiviteter til støtte for gennemførelsen af traktaten om våbenhandel	151
★ Rådets gennemførelsesafgørelse (FUSP) 2021/815 af 20. maj 2021 om gennemførelse af afgørelse 2014/450/FUSP om restriktive foranstaltninger i lyset af situationen i Sudan	152

⁽¹⁾ EØS-relevant tekst.

II

(Ikke-lovgivningsmæssige retsakter)

FORORDNINGER

RÅDETS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2021/804

af 20. maj 2021

om gennemførelse af artikel 15, stk. 3, i forordning (EU) nr. 747/2014 om restriktive foranstaltninger på baggrund af situationen i Sudan

RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Rådets forordning (EU) nr. 747/2014 af 10. juli 2014 om restriktive foranstaltninger på baggrund af situationen i Sudan og om ophævelse af forordning (EF) nr. 131/2004 og forordning (EF) nr. 1184/2005 ⁽¹⁾, særlig artikel 15, stk. 3,

under henvisning til forslag fra Unionens højststående repræsentant for udenrigsanliggender og sikkerhedspolitik, og
ud fra følgende betragtninger:

- (1) Rådet vedtog den 10. juli 2014 forordning (EU) nr. 747/2014.
- (2) De Forenede Nationers Sikkerhedsråds komité, der er nedsat i henhold til De Forenede Nationers Sikkerhedsråds resolution 1591 (2005), godkendte, at én person slettes fra listen over personer og enheder, der er omfattet af restriktive foranstaltninger, den 5. marts 2021.
- (3) Bilag I til forordning (EU) nr. 747/2014 bør derfor ændres i overensstemmelse hermed —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Bilag I til forordning (EU) nr. 747/2014 ændres som anført i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

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

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 2021.

På Rådets vegne
A. SANTOS SILVA
Formand

⁽¹⁾ EUT L 203 af 11.7.2014, s. 1.

BILAG

Af listen i bilag I til forordning (EU) nr. 747/2014 udgår oplysningerne om følgende person:

3. **SHAREIF, Adam.**

KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) 2021/805**af 8. marts 2021****om ændring af bilag II til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF ⁽¹⁾, særlig artikel 146, stk. 2, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Kravene i bilag II til forordning (EU) 2019/6, som erstattede dossierkravene i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF ⁽²⁾, bør ajourføres væsentligt, da disse dossierkrav ikke blev ajourført ved nævnte forordning på det tidspunkt, hvor direktivet blev ophævet. Dossierkravene i bilag I til direktiv 2001/82/EF blev senest ajourført i 2009. Bilag II bør derfor ændres for at tage hensyn til de videnskabelige fremskridt og udviklingen siden 2009, herunder internationale retningslinjer fra International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH), Verdenssundhedsorganisationen (WHO) og Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD).
- (2) Der bør også fastsættes krav til biologiske veterinærlægemidler og veterinærlægemidler til nye terapiformer, der indføres som nye kategorier af veterinærlægemidler ved forordning (EU) 2019/6. For disse lægemidler bør der fastsættes specifikke tekniske krav, der skal fremlægges, når der ansøges om markedsføringstilladelse.
- (3) I erkendelse af, at antimikrobiel resistens over for lægemidler er et voksende sundhedsproblem i Unionen og på verdensplan, blev der ved forordning (EU) 2019/6 indført særlige lovbestemmelser, der har til formål at begrænse risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens over for lægemidler. Der bør derfor indføres specifikke tekniske krav til antimikrobielle veterinærlægemidler.
- (4) Denne forordning bør anvendes fra den 28. januar 2022 i overensstemmelse med artikel 153, stk. 3, i forordning (EU) 2019/6.
- (5) Forordning (EU) 2019/6 bør derfor ændres —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Bilag II til forordning (EU) 2019/6 erstattes af teksten i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

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

Den finder anvendelse fra den 28. januar 2022.

⁽¹⁾ EUT L 4 af 7.1.2019, s. 43.

⁽²⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1).

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 8. marts 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG

»BILAG II

KRAV OMHANDLET I ARTIKEL 8, STK. 1, LITRA b)

Indholdsfortegnelse

	<i>Side</i>
AFSNIT I GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV	11
I.1. Generelle principper	11
I.2. Krav til dossierets sammensætning	11
I.2.1. Del 1: Sammendrag af dossieret	11
I.2.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)	12
I.2.3. Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)	13
I.2.4. Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)	13
I.2.5. Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller dossierer om markedsføringstilladelse ...	14
AFSNIT II KRAV TIL VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	14
II.1. Del 1: Sammendrag af dossieret	14
II.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)	14
II.2A. Varebeskrivelse	14
II.2A1. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning	14
II.2A2. Produktudvikling	16
II.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden	16
II.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmateriale	16
II.2C1. Virksomt stof/virksomme stoffer	17
II.2C1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer	18
II.2C1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé	18
II.2C1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden	18
II.2C2. Hjelpestoffer	19
II.2C3. Emballage (beholdere og lukkemekanismer)	19
II.2C3.1. Virksomt stof	19
II.2C3.2. Det færdige lægemiddel	19
II.2C4. Stoffer af biologisk oprindelse	20
II.2D. Kontrol udført på isolerede mellemprodukter under fremstillingsprocessen	20
II.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel	20
II.2E1. Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel	21
II.2E2. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer	21
II.2E3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjelpestoffer	21
II.2E4. Mikrobiologisk kontrol	21
II.2E5. Ensartethed mellem batcher	21
II.2E6. Anden kontrol	22

II.2F. Stabilitetstest	22
II.2F1. Virksomt stof/virksomme stoffer	22
II.2F2. Det færdige lægemiddel	22
II.2G. Andre oplysninger	23
II.3. Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)	23
II.3A. Sikkerhedstest	23
II.3A1. Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer	24
II.3A2. Farmakologi	24
II.3A2.1. Farmakodynamik	24
II.3A2.2. Farmakokinetik	25
II.3A3. Toksikologi	25
II.3A4. Andre krav	26
II.3A.4.1. Særlige undersøgelser	26
II.3A.4.2. Iagttagelser hos mennesker	26
II.3A.4.3. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker	27
II.3A5. Brugsikkerhed	27
II.3A6. Miljørisikovurdering	27
II.3B. Test for restkoncentrationer	28
II.3B1. Identifikation af lægemidlet	28
II.3B2. Nedbrydning af restkoncentrationer (metabolisme og restkoncentrationskinetik)	28
II.3B3. Metode til analyse af restkoncentrationer	29
II.4. Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)	29
II.4A. Prækliniske undersøgelser	29
II.4A1. Farmakologi	29
II.4A.1.1. Farmakodynamik	29
II.4A.1.2. Farmakokinetik	29
II.4A2. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr	30
II.4A3. Bestemmelse og bekræftelse af dosis	30
II.4A4. Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for	30
II.4B. Klinisk(e) forsøg	31
II.4B1. Generelle principper	31
II.4B2. Dokumentation	31
II.4B2.1. Resultater af prækliniske undersøgelser	31
II.4B2.2. Resultater af kliniske forsøg	32

AFSNIT III BESTEMMELSER VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	32
AFSNIT IIIa KRAV VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	33
IIIa.1. Del 1: Sammendrag af dossieret	33
IIIa.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)	33
IIIa.2A. Varebeskrivelse	33
IIIa.2A1. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning	33
IIIa.2A2. Produktudvikling	34
IIIa.2A3. Karakterisering	34
IIIa.2A3.1. Forklaring af strukturen og andre kendetegn	34
IIIa.2A3.2. Urenheder	35
IIIa.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden	35
IIIa.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer	35
IIIa.2C1. Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer	36
IIIa.2C2. Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé	36
IIIa.2C2.1. Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse	36
IIIa.2C2.2. Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse	37
IIIa.2D. Kontroltest under fremstillingsprocessen	37
IIIa.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel	38
IIIa.2E1. Specifikationer for det færdige lægemiddel	38
IIIa.2E2. Metodebeskrivelser og validering af frigivelsestest	38
IIIa.2E3. Referencestandarder eller -materialer	39
IIIa.2F. Ensartethed mellem batcher	39
IIIa.2F1. Virksomt stof	39
IIIa.2F2. Det færdige lægemiddel	39
IIIa.2G. Stabilitetstest	39
IIIa.2H. Andre oplysninger	40
IIIa.3. Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)	40
IIIa.3A. Sikkerhedstest	41
IIIa.3A1. Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer:	41
IIIa.3A2. Farmakologi	41
IIIa.3A2.1. Farmakodynamik	42
IIIa.3A2.2. Farmakokinetik	42
IIIa.3A3. Toksikologi	42
IIIa.3A3.1. Toksicitet ved enkeltindgift	42
IIIa.3A3.2. Toksicitet ved gentagen indgift	42

IIIa.3A3.3. Tolerancen hos målarterne	43
IIIa.3A3.4. Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet	43
IIIa.3A3.5. Genotoksicitet	43
IIIa.3A3.6. Kræftfremkaldende egenskaber	43
IIIa.3A3.7. Undtagelser	43
IIIa.3A4. Andre krav	44
IIIa.3A4.1. Særlige undersøgelser	44
IIIa.3A4.2. Iagttagelser hos mennesker	44
IIIa.3A4.3. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker	44
IIIa.3A5. Brugsikkerhed	45
IIIa.3A6. Miljøriskovurdering	45
IIIa.3A6.1. Miljøriskovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer	45
IIIa.3A6.2. Miljøriskovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer	45
IIIa.3B. Test for restkoncentrationer	46
IIIa.3B1. Identifikation af lægemidlet	46
IIIa.3B2. Nedbrydning af restkoncentrationer	46
IIIa.3B3. Metode til analyse af restkoncentrationer	46
IIIa.4. Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)	47
IIIa.4A. Prækliniske undersøgelser	47
IIIa.4A1. Farmakologi	47
IIIa.4A1.1. Farmakodynamik	47
IIIa.4A1.2. Farmakokinetik	47
IIIa.4A2. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr	48
IIIa.4A3. Bestemmelse og bekræftelse af dosis	48
IIIa.4A4. Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for	48
IIIa.4B. Kliniske forsøg	48
IIIa.4B1. Generelle principper	48
IIIa.4B2. Dokumentation	49
IIIa.4B2.1. Resultater af prækliniske undersøgelser	49
IIIa.4B2.2. Resultater af kliniske forsøg	49

AFSNIT IIIb BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	50
IIIb.1. Del 1: Sammendrag af dossieret	50
IIIb.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske og mikrobiologiske oplysninger)	50
IIIb.2.A. Varebeskrivelse	50
IIIb.2.A1. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning	50
IIIb.2.A2. Produktudvikling	51
IIIb.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden	52
IIIb.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer	52
IIIb.2C1. Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer	53
IIIb.2C2. Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé	53
IIIb.2C2.1. Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse	53
IIIb.2C2.2. Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse	54
IIIb.2D. Kontroltest under fremstillingsprocessen	54
IIIb.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel	55
IIIb.2F. Ensartethed mellem batcher	56
IIIb.2G. Stabilitetstest	56
IIIb.2H. Andre oplysninger	57
IIIb.3. Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)	57
IIIb.3A. Generelle krav	57
IIIb.3B. Prækliniske undersøgelser	58
IIIb.3C. Kliniske forsøg	60
IIIb.3D. Miljørisikovurdering	60
IIIb.3E. Påkrævet vurdering ved veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer	61
IIIb.3F. Test for restkoncentrationer, der skal indgå i de prækliniske undersøgelser	61
IIIb.4. Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)	61
IIIb.4A. Generelle krav	61
IIIb.4B. Prækliniske undersøgelser	62
IIIb.4C. Kliniske forsøg	63
AFSNIT IV KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE	64
IV.1. Ansøgninger vedrørende generiske veterinærlægemidler	64
IV.2. Ansøgninger vedrørende hybride veterinærlægemidler	65
IV.3. Ansøgninger vedrørende kombinationsveterinærlægemidler	66
IV.4. Ansøgninger baseret på informeret samtykke	66
IV.5. Ansøgninger baseret på bibliografiske data	66
IV.6. Ansøgninger til begrænsede markeder	68
IV.7. Ansøgninger under særlige omstændigheder	68

AFSNIT V KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER	68
V.1. Veterinærlægemidler til nye terapiformer	68
V.1.1. Generelle krav	68
V.1.2. Kvalitetskrav	69
V.1.3. Sikkerhedskrav	70
V.1.4. Krav til virkning	70
V.1.5. Særlige datakrav for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer	70
V.1.5.1. Principper	70
V.1.5.2. Veterinærlægemidler til genterapi	70
V.1.5.3. Regenerativ medicin, vævsteknologi og veterinærlægemidler til celleterapi	71
V.1.5.4. Veterinærlægemiddel, der er specielt beregnet til bakteriofagterapi	72
V.1.5.5. Nanoteknologisk afledt veterinærlægemiddel	72
V.1.5.6. RNA-antisensesterapi og RNA-interferensterapilægemidler	73
V.2. Vaccineantigen-masterfil	74
V.3. Multi-strain-dossier	75
V.4. Vaccineplatformsteknologi	75
V.5. Godkendte homøopatiske veterinærlægemidler	76

AFSNIT I

GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

I.1. **Generelle principper**

- I.1.1. Den dokumentation, der ledsager en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 18-25, forelægges i overensstemmelse med kravene i dette bilag og tager hensyn til de vejledende dokumenter, som Kommissionen har offentliggjort, og til de krav til det elektroniske format, som agenturet har offentliggjort.
- I.1.2. Ved udarbejdelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til den nyeste veterinærmedicinske viden og de videnskabelige retningslinjer vedrørende veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning, som agenturet har offentliggjort.
- I.1.3. For veterinærlægemidler gælder alle relevante monografier i Den Europæiske Farmakopé, herunder generelle monografier og de generelle kapitler, for de relevante dele af dossieret.
- I.1.4. Fremstillingsprocesserne for det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige lægemiddel skal være i overensstemmelse med god fremstillingspraksis (GMP).
- I.1.5. 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 undersøgelser eller forsøg vedrørende veterinærlægemidlet anføres.
- I.1.6. Farmakologiske, toksikologiske og prækliniske undersøgelser og undersøgelser for restkoncentrationer gennemføres i overensstemmelse med bestemmelserne vedrørende god laboratoriepraksis (GLP) i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF ⁽¹⁾ og 2004/9/EF ⁽²⁾.
- I.1.7. Alle dyreforsøg skal gennemføres under hensyntagen til principperne i direktiv 2010/63/EU, uanset hvor forsøgene udføres.
- I.1.8. Miljøriskovurderingen i forbindelse med udsætning i miljøet af veterinærlægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer (GMO) som defineret i artikel 2 i direktiv 2001/18/EF fremlægges i dossieret som et særskilt dokument. Oplysningerne forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyntagen til de retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen.
- I.1.9. Ansøgeren skal i del 1 i dossieret til en ansøgning om markedsføringstilladelse bekræfte, at alle indsendte data, der er relevante for veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning, herunder offentligt tilgængelige data, ikke er omfattet af beskyttelse af teknisk dokumentation.

I.2. **Krav til dossierets sammensætning**

Ethvert dossier til en ansøgning om markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel skal bestå af følgende dele:

I.2.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret**

Del 1 skal indeholde administrative oplysninger som beskrevet i bilag I som følger:

- a) Del 1A: punkt 1-4 og 6.1-6.4
- b) Del 1B: punkt 5
- c) Del 1C: punkt 6.5.

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/9/EF af 11. februar 2004 om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 28).

For så vidt angår del 1B, punkt 5.1, sammenholdt med artikel 35, stk. 1, litra l), skal en ansøgning om klassificering af et veterinærlægemiddel som »ikke krævende dyrlægerecept« indeholde en kritisk gennemgang af lægemidlets egenskaber for at begrunde egnetheden af en sådan klassificering under hensyntagen til sikkerhed både for måldyrearter og ikke-måldyrearter, folkesundhed og miljø sikkerhed, jf. kriterierne i artikel 34, stk. 3, litra a)-g).

Alle kritiske ekspertrapporter udarbejdes under hensyntagen til den videnskabelige viden på det tidspunkt, ansøgningen indsendes. De skal indeholde en evaluering af de forskellige test og forsøg, som udgør dossieret for markedsføringstilladelse, og skal omfatte alle de aspekter, der er relevante for vurderingen af veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning. De skal angive udførlige resultater af de indsendte test og forsøg og præcise litteraturhenvisninger. Der skal vedlægges kopier af de nævnte litteraturhenvisninger.

De kritiske ekspertrapporter skal underskrives og dateres af forfatteren til disse rapporter, og der skal vedlægges oplysninger om forfatterens uddannelse, efteruddannelse og erhvervs erfaring. Forfatterens erhvervsmæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

De kritiske ekspertrapporter og tillæggene skal indeholde præcise og klare krydshenvisninger til oplysningerne i den tekniske dokumentation.

Hvis del 2 fremlægges i ctd-format (Common Technical Document), anvendes det kvalitetsrelaterede generelle resumé til den kritiske ekspertrapport om kvalitet.

For del 3 og 4 skal den kritiske ekspertrapport også indeholde et resumé i tabelform af al teknisk dokumentation og relevante data, der er indsendt.

I.2.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)

- 1) De farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) kvalitetsdata skal for så vidt angår det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige veterinærlægemiddel indeholde oplysninger om fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolprocedurer og -krav, stabilitet samt en beskrivelse af det færdige veterinærlægemiddels sammensætning, udvikling og form.
- 2) Alle monografier, herunder specifikke monografier, generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, finder anvendelse. For immunologiske veterinærlægemidler gælder alle monografier, herunder specifikke monografier, generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, medmindre andet er begrundet. Hvis der ikke foreligger en monografi i Den Europæiske Farmakopé, kan monografien i en medlemsstats farmakopé anvendes. Når et stof hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjelands farmakopé accepteres, såfremt dets egnethed er påvist. 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 stoffets kvalitet.
- 3) Hvis der anvendes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal anvendelsen af sådanne test begrundes ved at godtgøre, at materialet, hvis det testes i overensstemmelse med farmakopéen, opfylder kvalitetskravene i den relevante monografi i farmakopéen.
- 4) I alle testprocedurer for analyse og kvalitetskontrol skal der tages hensyn til gældende retningslinjer og krav. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Alle testprocedurer skal beskrives tilstrækkeligt detaljeret til, at de er reproducerbare i kontroltest, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning og med henblik på en korrekt vurdering fra den kompetente myndigheds side. Anvendes der særligt udstyr, beskrives dette på en passende måde, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremstillingsmetoden. Hvad angår testprocedurer, som er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.

- 5) 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.
- 6) De farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) kvalitetsdata for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel kan indgå i dossieret i cdt-format (Common Technical Document).
- 7) For biologiske veterinærlægemidler, herunder immunologiske lægemidler, skal dossieret indeholde oplysninger om opløsningsmidler, der er nødvendige for fremstillingen af det færdige lægemiddel. Et biologisk veterinærlægemiddel anses for at være ét lægemiddel, selv om der kræves mere end et opløsningsmiddel til at fremstille forskellige præparater af det færdige lægemiddel, som kan indgives ved forskellige administrationsmåder eller -metoder. Opløsningsmidler, der leveres sammen med biologiske veterinærlægemidler, kan pakkes sammen med det virksomme stofs beholdere eller separat.
- 8) I overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

I.2.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)**

- 1) Dossieret vedrørende sikkerhedsundersøgelserne skal omfatte følgende:
 - a) sammenfatning af de test, der er udført i overensstemmelse med denne del, med detaljerede henvisninger til den offentliggjorte litteratur, der indeholder en objektiv drøftelse af alle de opnåede resultater. Udeladelse af test eller forsøg, der er opført på listen, og medtagelse af en alternativ undersøgelsestype skal angives og drøftes
 - b) en erklæring om overensstemmelse med god laboratoriepraksis for prækliniske undersøgelser, hvis det er relevant, sammen med en diskussion af, hvilket bidrag en undersøgelse, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.
- 2) Dossieret skal omfatte følgende:
 - a) et indeks over alle undersøgelser og forsøg i dossieret
 - b) en begrundelse for udeladelse af enhver type undersøgelse eller forsøg
 - c) en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse eller forsøg
 - d) en drøftelse af, hvilket bidrag en undersøgelse eller et forsøg, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.

I.2.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)**

- 1) Dossieret om virkning skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation, uanset om denne er gunstig eller ugunstig for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem fordele og risiko ved lægemidlet.
- 2) Dossieret vedrørende virkningsundersøgelserne skal omfatte følgende:
 - a) sammenfatning af de test, der er udført i overensstemmelse med denne del, med detaljerede henvisninger til den offentliggjorte litteratur, der indeholder en objektiv drøftelse af alle de opnåede resultater. Udeladelse af test eller forsøg, der er opført på listen, og medtagelse af en alternativ undersøgelsestype skal angives og drøftes
 - b) en erklæring om overensstemmelse med god laboratoriepraksis for prækliniske undersøgelser, hvis det er relevant, sammen med en diskussion af, hvilket bidrag en undersøgelse, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.
- 3) Dossieret skal omfatte følgende:
 - a) et indeks over alle undersøgelser i dossieret
 - b) en begrundelse for udeladelse af en bestemt type undersøgelse
 - c) en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse.

- 4) Formålet med de forsøg, der er beskrevet i denne del, er at påvise veterinærlægemidlets virkning. Alle oplysninger fra ansøgeren vedrørende lægemidlets egenskaber, virkninger og anvendelse skal understøttes af resultater af specifikke forsøg, som er anført i ansøgningen om markedsføringstilladelse.
- 5) Alle virkningsforsøg 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.
- 6) Kliniske forsøg (feltforsøg) udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis, medmindre andet er begrundet.
- 7) Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes 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.

I.2.5. *Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller dossierer om markedsføringstilladelse*

- 1) Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller specifikke typer af dossierer om markedsføringstilladelse er beskrevet i følgende afsnit i dette bilag:
 - a) I afsnit II beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om veterinærlægemidler bortset fra biologiske veterinærlægemidler
 - b) I afsnit III beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om biologiske veterinærlægemidler:
 - i) I afsnit IIIa beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om biologiske veterinærlægemidler bortset fra immunologiske veterinærlægemidler
 - ii) I afsnit IIIb beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om immunologiske veterinærlægemidler
 - c) I afsnit IV beskrives dossierkravene til specifikke typer af dossierer om markedsføringstilladelser
 - d) I afsnit V beskrives dossierkravene til særlige typer af veterinærlægemidler.

AFSNIT II

KRAV TIL VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende detaljerede krav finder anvendelse på veterinærlægemidler bortset fra biologiske veterinærlægemidler, medmindre andet er angivet i afsnit IV.

II.1. *Del 1: Sammendrag af dossieret*

Der henvises til afsnit I.

II.2. *Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)*

II.2A. *Varebeskrivelse*

II.2A1. *Kvalitativ og kvantitativ sammensætning*

- 1) Ved kvalitativ sammensætning af veterinærlægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:
 - a) det virksomme stof/de virksomme stoffer

- b) hjælpestoffer, indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, adjuvanter, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagsskorrigerende stoffer og aromastoffer
 - c) andre indholdsstoffer, 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, intraruminale indlæg
 - d) alle relevante data om den indre og, hvis relevant, den ydre emballage og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om anordninger, som veterinærlægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.
- 2) Ved almindeligt benyttede betegnelser til angivelse af veterinærlægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser fastsat i artikel 8:
- a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
 - b) for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn (INN) samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse
 - c) indholdsstoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
 - d) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF.
- 3) For at give den kvantitative sammensætning af alle virksomme stoffer og hjælpestoffer i veterinærlægemidlerne er det nødvendigt, afhængigt af den pågældende dispenseringsform, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed, for hvert virksomt stof og hjælpestof.
- 4) Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, som ikke kan defineres kemisk. Hvis der er 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.
- 5) Den kvantitative sammensætning suppleres:
- a) 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
 - b) 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 præparatet
 - c) for dispenseringsformer, der skal indgives i afmålte mængder: med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. afmålt mængde.
- 6) 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.
- 7) For veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i Unionen, 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.

II.2A2. Produktudvikling

- 1) Der skal gives en forklaring på valget af sammensætning, indholdsstoffer, emballering, hjælpestoffernes tilsigtede funktion i det færdige lægemiddel og fremstillingsmetoden, herunder en begrundelse for valget af metode og nærmere oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller de aseptiske procedurer, der er anvendt for det færdige lægemiddel. Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Enhver 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 dossieret vedrørende markedsføringstilladelse.
- 2) En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæreballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater.
- 3) De foreslåede pakningsstørrelser skal begrundes i forhold til den anbefalede administrationsvej, dosering og målart, navnlig for antimikrobielle (virksomme) stoffer.
- 4) Når en doseringsanordning leveres sammen med det færdige lægemiddel, skal dosens/dosernes nøjagtighed påvises.
- 5) Når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. en diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.
- 6) For veterinærlægemidler, der er bestemt til iblanding i foder, skal der gives oplysninger om indholdsrate, vejledning i iblanding, ensartethed i foderet og kompatibelt/egnet foder.

II.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden

- 1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.
- 2) Den skal således mindst omfatte:
 - a) den faktiske fremstillingsformel for de(n) foreslåede varepartistørrelse(r) med kvantitative oplysninger om alle anvendte stoffer. Alle stoffer, der kan forsvinde under fremstillingen, skal angives. Enhver overdosering skal angives
 - b) en beskrivelse af de forskellige trin i fremstillingen med oplysninger om procesforhold, på en beskrivende måde ledsaget af et procesflowdiagram
 - c) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at det færdige lægemiddel er ensartet. Der gives oplysninger om, hvordan en batch defineres (f.eks. udtrykt i et tidsrum eller en produktmængde, og de kan udtrykkes som intervaller)
 - d) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres, og acceptkriterierne
 - e) en angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen og, eventuelt, et procesvalideringsskema for batcher af produktionsstørrelse
 - f) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

II.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmateriale

- 1) I dette punkt forstås ved »udgangsmaterialer« virksomme stoffer, hjælpestoffer og emballage (indre emballage med lukkemekaniske og, hvis det er relevant, ydre emballage og enhver doseringsanordning, der leveres sammen med veterinærlægemidlet).
- 2) Dossieret skal indeholde specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer.
- 3) De rutinemæssige test, der udføres på udgangsmaterialer, skal udføres på samme måde som angivet i dossieret.

- 4) Hvis Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet har udstedt et egnethedscertifikat for et udgangsmateriale, virksomt stof eller hjælpestof, udgør dette certifikat henvisningen til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.
- 5) Hvis der henvises til et egnethedscertifikat, garanterer fremstilleren skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, efter at Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet udstedte egnethedscertifikatet. Hvis feltet »erklæring om adgang« i certifikatet er udfyldt og underskrevet, anses dette krav for opfyldt, uden at der er behov for yderligere sikkerhed.
- 6) Der skal fremlægges analysecertifikater for udgangsmaterialerne for at godtgøre overholdelse af den definerede specifikation.

II.2C1. Virksomt stof/virksomme stoffer

- 1) De krævede data indsendes på en af de tre måder, der er beskrevet i punkt 2-4.
- 2) Følgende oplysninger skal indsendes:
 - a) Der skal fremlægges oplysninger om det virksomme stofs identitet, struktur og en liste over dets fysisk-kemiske og andre relevante egenskaber, navnlig fysisk-kemiske egenskaber, der potentielt kan påvirke det virksomme stofs sikkerhed og virkning. Hvis det er relevant, skal dokumentation for molekylærstrukturen omfatte den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse.
 - b) 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 virksomme stof/de virksomme stoffer 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.
 - c) Oplysninger om kvalitetskontrol skal omfatte test (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.
 - d) Oplysninger om urenheder skal angive de forventelige urenheder samt de konstaterede urenheders niveau og art. De skal også indeholde oplysninger om sikkerheden ved disse urenheder, hvis det er relevant.

3) Masterfil for virksomme stoffer

For et ikke-biologisk virksomt stof kan ansøgeren sørge for, at oplysningerne om det virksomme stof i punkt 2 fremsendes direkte til de kompetente myndigheder af fremstilleren af det virksomme stof som en masterfil for virksomme stoffer. I så fald skal fremstilleren af det virksomme stof forsyne ansøgeren med alle de data (ansøgerens del af masterfilen for virksomme stoffer), som kan være nødvendige for, at ansøgeren kan påtage sig ansvaret for veterinærlægemidlet. En kopi af de data, som fremstilleren af det virksomme stof har forelagt ansøgeren, skal indgå i lægemiddeldossieret. Fremstilleren af det virksomme stof skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem batcherne og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom.

4) Egnethedscertifikat udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet

Egnethedscertifikatet og eventuelle yderligere data, der er relevante for den doseringsform, der ikke er omfattet af egnethedscertifikatet, skal fremlægges.

II.2C1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer

- 1) Med hensyn til anvendelsen af artikel 8 er det tilstrækkeligt, at de virksomme stoffer er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller, i mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hvert relevant afsnit af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.
- 2) 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 acceptkriterier for specifikke urenheder med validerede testprocedurer.
- 3) De kompetente myndigheder underretter de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyner disse myndigheder med nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

II.2C1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé

- 1) Virksomme stoffer, der ikke er opført i nogen farmakopé, skal beskrives i en monografi, der omfatter følgende afsnit:
 - a) indholdsstoffets navn, svarende til kravene under del II.2A1, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
 - b) definitionen af stoffet i en form, der svarer til den, der anvendes i Den Europæiske Farmakopé, skal ledsages af enhver nødvendig forklarende dokumentation, navnlig vedrørende den molekylære struktur. 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 testmetoder, der skal anvendes rutinemæssigt
 - d) renhedstest 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) test og acceptkriterier for at kontrollere parametre, der er relevante for det færdige lægemiddel, som f.eks. sterilitet, beskrives, og metoderne valideres eventuelt
 - f) med hensyn til de komplekse stoffer af vegetabilsk eller animalsk oprindelse sondres der mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste bestanddele, og tilfælde omfattende stoffer, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades.
- 2) Disse data skal godtgøre, at de foreslåede testprocedurer er tilstrækkelige til at kontrollere kvaliteten af det virksomme stof fra den definerede kilde.

II.2C1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden

Nedennævnte data vedrørende virksomme stoffer skal medtages som et led i den generelle beskrivelse af virksomme stoffer, når de indvirker på veterinærlægemidlets biotilgængelighed:

- a) krystalform og opløselighed
- b) partikelstørrelse
- c) hydratiseringsgrad

d) fordelingsforholdet mellem olie og vand

e) pK/pH-værdier.

Litra a)-c) gælder ikke for stoffer, der udelukkende anvendes i opløsning.

II.2C2. **Hjælpestoffer**

- 1) Med hensyn til anvendelsen af artikel 8 er det tilstrækkeligt, at hjælpestofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller, i mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hvert relevant afsnit af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé. Om nødvendigt skal yderligere test til kontrol af parametre som partikelstørrelse, sterilitet og/eller opløsningsmiddelrester supplere monografiens krav.
- 2) I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås en specifikation, som skal begrundes. Kravene til specifikationer for det virksomme stof, jf. del II.2C1.2, punkt 1, litra a)-e), skal overholdes. De foreslåede metoder og data til validering heraf skal forelægges.
- 3) Der skal fremlægges en erklæring til bekræftelse af, at farvestoffer beregnet til veterinærlægemidler overholder kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF ⁽³⁾, undtagen hvis ansøgningen om markedsføringstilladelse vedrører visse veterinærlægemidler til lokal anvendelse som f.eks. loppehalsbånd og øremærker.
- 4) Der skal fremlægges en erklæring til bekræftelse af, at de anvendte farvestoffer opfylder renhedskriterierne i Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 ⁽⁴⁾.
- 5) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i Unionen i et veterinærlægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstilling, karakterisering og kontrol med krydshenvisninger til støtte for både kliniske og ikkekliniske sikkerhedsdata. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse i punkt 3 og 4 for tilstrækkelige.

II.2C3. **Emballage (beholdere og lukkemekanismer)**

II.2C3.1. **Virksomt stof**

- 1) Der skal gives oplysninger om beholderen og dens lukkemekanisme for det virksomme stof, herunder identiteten af hvert indre emballagemateriale og specifikationerne herfor. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af det virksomme stofs fysiske tilstand (flydende, fast).
- 2) Hvis der fremlægges et egnethedscertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde med angivelse af en beholder og dens lukkemekanisme, kan de detaljerede oplysninger om disse for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til det gyldige egnethedscertifikat.
- 3) Hvis der indsendes en masterfil for virksomme stoffer fra den foreslåede kilde med angivelse af en beholder og dens lukkemekanisme, kan de detaljerede oplysninger om disse for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til masterfilen for virksomme stoffer.

II.2C3.2. **Det færdige lægemiddel**

- 1) Der skal gives oplysninger om beholderen og dens lukkemekanisme og enhver anordning for det færdige lægemiddel, herunder identiteten af hvert indre emballagemateriale og specifikationerne herfor. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af veterinærlægemidlets administrationsvej og doseringsformens fysiske tilstand (flydende, fast).

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF af 23. april 2009 om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse (EUT L 109 af 30.4.2009, s. 10).

⁽⁴⁾ Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 af 9. marts 2012 om specifikationer for fødevaretilsætningsstoffer opført i bilag II og III til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 (EUT L 83 af 22.3.2012, s. 1).

- 2) I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås og begrundes en specifikation for emballeringsmaterialet.
- 3) For emballagematerialer, der anvendes for første gang i Unionen, og som er i kontakt med lægemidlet, skal der fremlægges oplysninger om deres sammensætning, fremstilling og sikkerhed.

II.2C4. **Stoffer af biologisk oprindelse**

- 1) Der skal gives oplysninger om kilden til, behandlingen og karakteriseringen af samt kontrollen med alle materialer af biologisk oprindelse (fra mennesker, dyr, planter eller mikroorganismer), der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, herunder virale sikkerhedsdata, i overensstemmelse med de relevante retningslinjer.
- 2) Der skal afgives dokumentation for, at materialer fra dyrearter, der er relevante for overførsel af transmissible spongiforme encephalopatii (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. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnethedscertifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

II.2D. **Kontrol udført på isolerede mellemprodukter under fremstillingsprocessen**

- 1) I dette afsnit forstås ved »isoleret mellemprodukt« delvis forarbejdet materiale, der kan opbevares i en nærmere fastsat periode, og som skal undergå yderligere forarbejdningstrin, inden det bliver til et færdigt lægemiddel.
- 2) Der fastsættes en specifikation for hvert mellemprodukt, og analysemetoderne beskrives og valideres, hvis det er relevant.
- 3) Oplysninger om mellemproduktets primæremballage skal angives, hvis de afviger fra dem, der gælder for det færdige lægemiddel.
- 4) Mellemproduktets holdbarhed og opbevaringsforhold fastlægges på grundlag af data fra stabilitetsundersøgelser.

II.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel**

- 1) I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af et færdigt lægemiddel alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- og/eller sterilisationsprocesser. Ved kontinuerlig fremstilling kan batchstørrelsen udtrykkes i et tidsrum eller en produktmængde, og kan udtrykkes som intervaller.
- 2) De test, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres. Der skal gives en begrundelse for den foreslåede specifikation. Hyppigheden af de test, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal anføres og begrundes. Acceptkriterier for frigivelse skal angives.
- 3) Dossieret skal indeholde oplysninger om kontroltest af det færdige lægemiddel ved frigivelse og validering heraf. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende regler.
- 4) Såfremt der anvendes andre testprocedurer og acceptkriterier end dem, der er nævnt i de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, skal disse procedurer og kriterier begrundes ved at dokumentere, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for den pågældende dispenseringsform.

II.2E1. Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel

- 1) Visse test af de generelle egenskaber ved et lægemiddel skal altid indgå i testene af det færdige lægemiddel. Disse test omfatter, hvis det er muligt, kontrol af gennemsnitsmasse/-mængder og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske test, udseende, fysiske kendetegn, som f.eks. pH eller partikelstørrelse. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren angive standarder og acceptkriterier.
- 2) Testbetingelserne og i givet fald det anvendte apparatur og standarderne beskrives tilstrækkeligt detaljeret, såfremt de ikke er anført i Den Europæiske Farmakopé eller i medlemsstaternes nationale farmakopéer. Det samme gælder, når de metoder, der er fastsat i disse farmakopéer, ikke finder anvendelse.

II.2E2. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer

- 1) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomme stoffer skal enten gennemføres på en repræsentativ prøve af produktionsbatchen eller på en række doseringsenheder, der analyseres hver for sig.
- 2) Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke overstige $\pm 5\%$ på fremstillingstidspunktet.
- 3) 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 hver produktionsbatch, tillades det, at et eller flere virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadiet i produktionsprocessen. Denne forenklet 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 markedsført, er i overensstemmelse med specifikationen.
- 4) En in vivo eller in vitro biologisk kvantitativ bestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om lægemidlets 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 test på det færdige lægemiddel, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.
- 5) De højeste tilladte niveauer for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter umiddelbart efter fremstillingen skal angives. Begrundelsen for at medtage eller udelade nedbrydningsprodukter i specifikationen skal fremlægges.

II.2E3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

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

II.2E4. Mikrobiologisk kontrol

Oplysninger om mikrobiologiske test, som f.eks. sterilitet og bakterielle endotoksiner, skal indgå i de analytiske oplysninger, når sådanne test skal foretages rutinemæssigt for at kontrollere lægemidlets kvalitet.

II.2E5. Ensartethed mellem batcher

For at sikre, at lægemidlets kvalitet er ensartet fra batch til batch, og for at påvise overensstemmelse med specifikationen, skal der fremlægges batchdata med resultaterne af alle test, der generelt er udført på [3] batcher, der er fremstillet på de(t) foreslåede fremstillingssted(er) i henhold til den beskrevne produktionsproces.

II.2E6. Anden kontrol

Enhver anden test, der anses for nødvendig for at bekræfte lægemidlets kvalitet, skal kontrolleres.

II.2F. Stabilitetstest**II.2F1. Virksomt stof/virksomme stoffer**

- 1) Der skal specificeres en gentestperiode og opbevaringsforhold for det virksomme stof, medmindre fremstilleren af det færdige lægemiddel gennemfører en fuldstændig gentest af det virksomme stof, umiddelbart før det anvendes ved fremstillingen af det færdige lægemiddel.
- 2) Stabilitetsdata fremlægges for at dokumentere, hvordan kvaliteten af et virksomt stof varierer med tiden under påvirkning af en række miljøfaktorer, og for at understøtte den definerede gentestperiode og opbevaringsforhold, hvis det er relevant. Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af den gennemførte stabilitetsundersøgelse, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne.
- 3) Hvis der foreligger et egnethedscertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde med angivelse af en gentestperiode og opbevaringsforhold, kan stabilitetsdata for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til det gyldige egnethedscertifikat.
- 4) Hvis der indsendes en masterfil for virksomme stoffer fra den foreslåede kilde med angivelse af stabilitetsdata, kan de detaljerede oplysninger om stabiliteten for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til masterfilen for virksomme stoffer.

II.2F2. Det færdige lægemiddel

- 1) Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået, er fastsat.
- 2) Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af den gennemførte stabilitetsundersøgelse, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne.
- 3) For et færdigt lægemiddel, som skal opløses eller fortyndes inden indgift, gives detaljerede oplysninger om det opløste/fortyndede lægemiddels foreslåede holdbarhed og specifikation, støttet af relevante stabilitetsdata.
- 4) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for brug af beholderen.
- 5) Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i det færdige lægemiddel, skal ansøgeren deklarere disse produkter samt angive de anvendte identifikationsmetoder og testprocedurer.
- 6) Såfremt stabilitetsdataene viser, at den kvantitative bestemmelse af det virksomme stof mindskes ved opbevaring, skal beskrivelsen af kontroltestene for det færdige lægemiddel, hvis hensigtsmæssigt, omfatte den kemiske eller om fornødent den toksikologisk-farmakologiske undersøgelse af de ændringer, der er sket med dette stof, eventuelt med en karakterisering og/eller kvantitativ bestemmelse af nedbrydningsprodukterne.
- 7) Det højest tilladte niveau for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter ved udløbet af holdbarheden skal angives og begrundes.
- 8) På grundlag af resultaterne af stabilitetstestene skal de prøver, der udføres på det færdige lægemiddel i løbet af holdbarhedsperioden, og deres acceptkriterier anføres og begrundes.
- 9) Konklusionerne skal indeholde analyseresultater, der begrundes den foreslåede holdbarhed og, hvis det er relevant, holdbarheden efter ibrugtagning under de anbefalede opbevaringsforhold.

- 10) For veterinærlægemidler, der er beregnet til iblanding i foder, skal der desuden gives oplysninger om stabiliteten og den foreslåede holdbarhed efter iblanding i foder. Der skal også forelægges en specifikation for det foderlægemiddel, der er fremstillet ved hjælp af dette veterinærlægemiddel efter den anbefalede brugsanvisning.

II.2G. **Andre oplysninger**

Oplysninger om kvaliteten af veterinærlægemidlet, som ikke er omhandlet andetsteds i denne del, kan medtages i dossieret under dette punkt.

II.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)**

- 1) Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:
- a) et eksemplar af undersøgelsesplanen (protokol)
 - b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant
 - c) en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer
 - d) en beskrivelse og begrundelse af testsystemet
 - e) 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
 - f) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant
 - g) en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede virkninger og eventuelle usædvanlige resultater
 - h) laboratoriets navn
 - i) undersøgelseslederens navn
 - j) underskrift og dato
 - k) sted og tidsrum, hvor undersøgelsen blev gennemført
 - l) forklaring af forkortelser og koder, uanset om de er internationalt anerkendte eller ej
 - m) beskrivelse af matematiske og statistiske procedurer.
- 2) Offentliggjorte undersøgelser kan accepteres, hvis de indeholder en tilstrækkelig mængde data og tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering. Forsøgsteknikkerne skal beskrives så detaljeret, at de kan reproducere, og investigator skal bekræfte deres validitet. Resuméer af undersøgelser, for hvilke der ikke foreligger detaljerede rapporter, accepteres ikke som gyldig dokumentation. Såfremt stoffet tidligere er blevet evalueret med henblik på fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (»MRL«) for at opfylde visse sikkerhedskrav, kan der henvises til de europæiske offentlige MRL-vurderingsrapporter (»EPMAR'er«). Når der henvises til EPMAR, er det ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser, der allerede er evalueret som led i MRL-evalueringen. Der skal kun fremlægges nye undersøgelser, som ikke foreligger med henblik på MRL-vurderingen. Hvis eksponeringsvejen (f.eks. for brugeren) ikke er identisk med den eksponeringsvej, der anvendes i overensstemmelse med Kommissionens forordning (EU) 2018/782 ^(*), kan der være behov for nye undersøgelser.

II.3A. **Sikkerhedstest**

- 1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:
- a) veterinærlægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller uønskede virkninger hos målarter, som kan forekomme under de foreslåede anvendelsesbetingelser

(*) Kommissionens forordning (EU) 2018/782 af 29. maj 2018 om metodologiske principper for risikovurdering og risikohåndteringsanbefalinger som omhandlet i forordning (EF) nr. 470/2009 (EUT L 132 af 30.5.2018, s. 5).

- b) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret
- c) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

- 2) Undertiden kan der være behov for at teste moderstoffets metabolitter, hvis det er dem, der giver anledning til betænkelighed.
- 3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang i et veterinærlægemiddel eller ved en ny administrationsvej, skal behandles på samme måde som et virksomt stof.

II.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer**

- a) International fællesbetegnelse (INN)
- b) IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)
- c) CAS-nummer (Chemical Abstract Service)
- d) terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering
- e) synonymer og forkortelser
- f) strukturformel
- g) molekylær formel
- h) molekylvægt
- i) renhedsgrad
- j) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder
- k) beskrivelse af fysiske egenskaber:
 - i) smeltepunkt
 - ii) kogepunkt
 - iii) damptryk
 - iv) opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur
 - v) massefylde
 - vi) brydning af lys, optisk rotation osv.
- l) formulering af produktet.

II.3A2. **Farmakologi**

- 1) Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af de mekanismer, der fremkalder veterinærlægemidlets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i forsøgsdyr og dyrearter, som lægemidlet er bestemt for, medtages derfor. Der kan, hvis det er relevant, krydshenvises til de undersøgelser, der er fremlagt i dossierets del 4.
- 2) Såfremt et veterinærlægemiddel fremkalder farmakologiske virkninger uden toksisk reaktion, eller ved mindre doser end dem, der er nødvendige for at fremkalde toksicitet, skal disse farmakologiske virkninger inddrages i vurderingen af sikkerheden for brugeren af veterinærlægemidlet.
- 3) I sikkerhedsdokumentationen skal der altid indledningsvis gives detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for.

II.3A2.1 **Farmakodynamik**

Oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved undersøgelser med dyr. Detaljeret indberetning af farmakodynamiske egenskaber i forbindelse med den terapeutiske virkning skal angives i dossierets del 4A.

II.3A2.2 Farmakokinetik

Der skal forelægges data om det virksomme stof og dets metabolitters skæbne i laboratoriedyr, 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.

II.3A3. Toksikologi

- 1) Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge de retningslinjer, som agenturet har udgivet om den generelle testprocedure, og retningslinjerne for særlige undersøgelser. Generelt skal toksikologiske undersøgelser gennemføres med det virksomme stof/de virksomme stoffer, ikke med det formulerede lægemiddel, medmindre andet specifikt kræves.

- 2) Undersøgelser med dyr skal udføres med etablerede stammer af laboratoriedyr, for hvilke der (helst) foreligger historiske data.

- 3) Toksicitet ved enkeltindgift

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

- a) de mulige virkninger af akut overdosering på den art, lægemidlet er bestemt for
- b) de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker
- c) 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.

- 4) Toksicitet ved gentagen indgift

Test 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, hvordan disse forandringer hænger sammen med doseringen.

En undersøgelse af toksicitet ved gentagen indgift på én forsøgsdyreart skal normalt være tilstrækkelig. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, lægemidlet er bestemt for. Ved valg af administrationshyppighed og -vej samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse og/eller brugereksposering. Ansøgeren skal begrunde valget af undersøgelsesernes omfang og varighed samt af doseringer.

- 5) Tolerancen hos målarterne

Der forelægges et resumé af eventuelle tegn på intolerance, der er iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — hos målartern i overensstemmelse med kravene i del II.4A4 (Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for). De pågældende undersøgelser, de doser, hvorved intolerancen opstod, 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 dossierets del 4.

- 6) Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

For lægemidler, der er bestemt til anvendelse i avlsdyr, skal der fremlægges undersøgelser af sikkerheden for forplantningsevnen i overensstemmelse med VICH GL43. Undersøgelser af toksicitet for forplantningsevnen i laboratoriedyr forventes ikke at indgå i evalueringen af virkningerne på brugeren.

- 7) Undersøgelse af udviklingstoksicitet

Til evaluering af virkninger på den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kræves der ikke undersøgelser af udviklingstoksicitet for lægemidler, der udelukkende er bestemt til anvendelse i ikke-avlsdyr. For andre lægemidler skal der udføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være målartern. Hvis undersøgelsen udføres på målarterne, skal der her gives et resumé, og hele undersøgelsesrapporten skal indgå i dossierets del 4.

Til evaluering af brugersikkerhed skal der udføres standardudviklingstoksicitetstest i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL32- og OECD-test) i alle tilfælde, hvor der kan forventes betydelig brugereksposering.

8) Genotoksicitet

Der skal gennemføres test 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 udføres en standardgenotoksicitetstestrække i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL23- og OECD-test) på det virksomme stof/de virksomme stoffer.

9) Kræftfremkaldende egenskaber

Ved afgørelse af, hvorvidt en test af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetstest, sammenhænge mellem struktur og aktivitet og resultaterne af toksicitetstest ved gentagen indgift, der kan påvise potentialet for ændringer i hyper-/neo-plast.

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

Test af kræftfremkaldende egenskaber skal udføres i henhold til standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL28- og OECD-test).

10) Undtagelser

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

- a) det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt, eller
- b) det må påregnes, at brugeren af veterinærlægemidlet ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet oralt.

II.3A4. **Andre krav**

II.3A.4.1. **Særlige undersøgelser**

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under undersøgelser med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere test, f.eks. undersøgelser for sensibilisering eller forsinket neurotoksicitetstest. Afhængigt af lægemidlets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialet.

For lægemidler, for hvilke der kan være eksponering for hud og øjne, skal der fremlægges undersøgelser for irritation og sensibilisering. Sådanne undersøgelser gennemføres med det endelige præparat.

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den nyeste videnskabelige viden og de gældende retningslinjer.

II.3A.4.2. **Iagttagelser hos mennesker**

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet bruges som lægemiddel i behandling af mennesker. Hvis dette er tilfældet, skal der foretages en samling af alle de iagttagede virkninger (herunder bivirkninger) hos mennesker og deres årsag, i det omfang de kan være vigtige for vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed, eventuelt inklusive resultater fra offentliggjorte undersøgelser. Hvis indholdsstoffer i veterinærlægemidlet enten ikke, eller ikke længere, anvendes som lægemiddel til behandling af mennesker, skal dette begrundes, såfremt oplysninger herom er offentligt tilgængelige.

II.3A.4.3. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker

De datakrav, der er beskrevet i dette punkt, vedrører antibakterielle stoffer og kan muligvis ikke anvendes fuldt ud på andre typer antimikrobielle stoffer (navnlig antivirale lægemidler, antifungale midler og midler mod protozoer), selv om kravene i princippet kan overholdes, hvor det er relevant.

Data om den potentielle fremkomst af resistente bakterier eller resistente determinanter, der er relevante for menneskers sundhed, og som er forbundet med anvendelsen af veterinærlægemidler, er nødvendige for disse lægemidler. I den forbindelse er udviklings- og udvælgelsesmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Ansøgeren skal om nødvendigt foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Data om resistens, som er relevante for lægemidlets kliniske anvendelse hos dyr, som lægemidlet er bestemt for, behandles i overensstemmelse med del II.4A2. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del II.4A2.

- 1) For dyr bestemt til fødevareproduktion skal risikovurderingen omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker (zoonotiske og/eller kommensale bakterier), og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for (fareidentifikation)
 - b) sandsynligheden for, at den/de identificerede fare(r) fra den dyreart, lægemidlet er bestemt for, frigives som følge af anvendelsen af det pågældende veterinærlægemiddel
 - c) sandsynligheden for, at mennesker efterfølgende eksponeres for den/de identificerede fare(r) via den fødebårne vej eller gennem direkte kontakt, og de deraf følgende konsekvenser (sundhedsskadelige virkninger) for menneskers sundhed. Retningslinjer findes i VICH GL27 og EU-retningslinjer.
- 2) For selskabsdyr skal hensynet til risikoen for menneskers sundhed eller folkesundheden omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker, og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for
 - b) et skøn over eksponeringen af zoonotiske og kommensale bakterier hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, på grundlag af anvendelsesbetingelserne for det pågældende veterinærlægemiddel
 - c) hensyntagen til menneskers efterfølgende eksponering for antimikrobiel resistens (AMR) og de deraf følgende konsekvenser for menneskers sundhed.
- 3) Der skal tages hensyn til resistens i miljøet.

II.3A5. Brugsikkerhed

Dette afsnit skal omfatte en vurdering af de virkninger, der er konstateret i del II.3A-II.3A4 og relatere disse til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

Brugsikkerhed skal behandles i overensstemmelse med retningslinjerne fra Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP).

II.3A6. Miljørisikovurdering

- 1) 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.
- 2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle eksponering for lægemidlet, og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:
 - a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det foreslåede brugsmønster
 - b) indgiftsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer

- c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; nedbrydelighed i sådanne ekskreter
- d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

- 3) I anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering for lægemidlet samt tilgængelige oplysninger om de fysiske-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i de(t) pågældende stof(fer), herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre test og forsøg i medfør af denne forordning.
- 4) For lægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion klassificeres persistente, bioakkumulerende og toksiske stoffer (PBT) eller meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB) stoffer i henhold til kriterierne i bilag XIII til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 ⁽⁶⁾ (REACH-forordningen), og de vurderes i henhold til de retningslinjer for PBT- og vPvB-vurdering af stoffer i veterinærlægemidler, som agenturet har offentliggjort.

II.3B. Test for restkoncentrationer

- 1) Ved anvendelsen af dette punkt gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 470/2009.
- 2) Formålet med at undersøge nedbrydning af restkoncentrationer fra spiseligt væv eller fra æg, mælk og honning (voks, hvis det er relevant) fra behandlede dyr er at fastslå, under hvilke forhold og i hvilken grad restkoncentrationer kan forblive i fødevarer hidrørende fra disse dyr. Desuden skal undersøgelserne gøre det muligt at fastsætte en tilbageholdelsestid.
- 3) For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for dyr bestemt til fødevareproduktion skal undersøgelserne vise:
 - a) 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 (voks, hvis det er relevant) hidrørende fra sådanne dyr
 - b) at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget
 - c) at den/de analysemetode(r), der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

II.3B1. Identifikation af lægemidlet

Der skal forelægges en identifikation af det veterinærlægemiddel/de veterinærlægemidler, som er anvendt i testningen, herunder:

- a) sammensætning
- b) resultater af de fysiske og kemiske test for potens og renhed af den/de relevante batch(er)
- c) identifikation af batchen.

II.3B2. Nedbrydning af restkoncentrationer (metabolisme og restkoncentrationskinetik)

- 1) Formålet med disse undersøgelser, som måler den hastighed, hvormed restkoncentrationer nedbrydes hos det dyr, lægemidlet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet, er at gøre det muligt at fastsætte de tilbageholdelsestider, der er nødvendige for at sikre, at der ikke forekommer restkoncentrationer, som kan udgøre en fare for forbrugerne, i fødevarer fra behandlede dyr.

⁽⁶⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 af 18. december 2006 om registrering, vurdering og godkendelse af samt begrænsninger for kemikalier (REACH), om oprettelse af et europæisk kemikalieagentur og om ændring af direktiv 1999/45/EF og ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 793/93 og Kommissionens forordning (EF) nr. 1488/94 samt Rådets direktiv 76/769/EØF og Kommissionens direktiv 91/155/EØF, 93/67/EØF, 93/105/EF og 2000/21/EF (EUT L 396 af 30.12.2006, s. 1).

- 2) Den aktuelle status for MRL'en for bestanddelene i veterinærlægemidlet hos de relevante arter, som lægemidlet er bestemt for, skal rapporteres.
- 3) Indholdet af restkoncentrationer fastsættes på et tilstrækkeligt antal tidspunkter, efter at testdyrene har fået den endelige dosis af veterinærlægemidlet. Undersøgelserne af pattedyr og fugle skal udføres i overensstemmelse med VICH GL48 og andre relevante retningslinjer. Undersøgelser af restkoncentrationer i honning skal udføres i henhold til VICH GL56 og nedbrydningsundersøgelser hos akvatiske arter i henhold til VICH GL57.
- 4) På grundlag af evalueringen skal begrundelsen for den foreslåede tilbageholdelsesperiode behandles.

II.3B3. **Metode til analyse af restkoncentrationer**

Undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen, analysemetoden/-metoderne og valideringen heraf skal udføres i overensstemmelse med VICH GL49.

Analysemetoden skal tage hensyn til den videnskabelige og tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

II.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)**

II.4A. **Prækliniske undersøgelser**

Prækliniske undersøgelser har til formål at undersøge måldyrenes sikkerhed og lægemidlets virkning og er nødvendige for at fastslå lægemidlets farmakologiske aktivitet, farmakokinetiske egenskaber, dosis og doseringsinterval, resistens (hvis relevant) og tolerance hos måldyrearten.

II.4A1. **Farmakologi**

II.4A.1.1. **Farmakodynamik**

- 1) De farmakodynamiske virkninger af det virksomme stof/de virksomme stoffer i veterinærlægemidlet skal karakteriseres.
- 2) Virkningsmekanismen og de farmakologiske virkninger, som den anbefalede anvendelse er baseret på i praksis, skal beskrives fyldestgørende, herunder eventuelle sekundære virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges. Resultaterne udtrykkes kvantitativt (f.eks. ved hjælp af kurver over dosis/virkning og/eller kurver over tid/virkning) og, hvor det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis aktivitet er velkendt (hvis aktiviteten hævdes at være højere end for det stof, hvis aktivitet er velkendt, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant).
- 3) Det skal undersøges, hvorledes andre af lægemidlets karakteristika (som f.eks. administrationsvej eller formulering) indvirker på det virksomme stofs farmakologiske aktivitet.
- 4) Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages og deres validitet fastslås. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt, og resultatet af eventuelle statistiske sammenligninger skal angives.
- 5) Enhver kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen indgift af stoffet skal ligeledes undersøges. Undtagelse herfra skal behørigt begrundes.

II.4A.1.2. **Farmakokinetik**

- 1) Der kræves grundlæggende farmakokinetiske data om det virksomme stof i forbindelse med vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, navnlig hvis der er tale om et nyt stof eller en ny formulering.
- 2) Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, kan inddeles i fire hovedgrupper:

- a) at beskrive det virksomme stofs grundlæggende farmakokinetiske egenskaber (nemlig absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse) i formuleringen
 - b) brug af disse grundlæggende farmakokinetiske egenskaber til undersøgelse af forholdet mellem dosering, ændringer i plasma- og vævskoncentration over tid og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger
 - c) eventuelt at sammenligne farmakokinetiske parametre mellem de forskellige arter, som lægemidlet er bestemt for, og at udforske eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den art, lægemidlet er bestemt for.
 - d) eventuelt at sammenligne biotilgængeligheden for at støtte sammenkobling af oplysninger om sikkerhed og virkning mellem forskellige lægemidler, dispenseringsformer, styrker eller administrationsveje eller at sammenligne virkningen af ændringer i fremstillingen eller sammensætningen.
- 3) For de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for, er farmakokinetiske undersøgelser generelt nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøgelser for at understøtte fastlæggelsen af sikker og virkningsfuld dosering (administrationsvej og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.). Der kan være behov for yderligere farmakokinetiske undersøgelser for at fastsætte doseringer afpasset efter visse populationsvariable.
 - 4) Hvis der er forelagt farmakokinetiske undersøgelser i henhold til dossierets del 3, kan der krydshenvises til sådanne undersøgelser. For faste kombinationer henvises til afsnit IV.

II.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr**

- 1) For relevante veterinærlægemidler (f.eks. antimikrobielle stoffer, antiparasitære stoffer) skal der gives oplysninger om den aktuelle resistens (hvis relevant) og om den potentielle udvikling af resistens af klinisk relevans for den angivne indikation hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Hvis det er muligt, skal der gives oplysninger om resistensmekanismen/-mekanismerne, det molekylære genetiske grundlag for resistens og graden af overførsel af resistente determinanter. Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om samtidig resistens og krydsresistens. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen i organismer af klinisk relevans for den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.
- 2) Resistens, der er relevant for risici for mennesker, skal håndteres i overensstemmelse med del II.3A4, punkt 3. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del II.3A4, punkt 3.

II.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis**

Der skal fremlægges passende data til at begrunde den foreslåede dosis, doseringsintervallet, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller.

For undersøgelser, der gennemføres under feltbetingelser, skal der fremlægges relevante oplysninger som anført i del II.4B, medmindre andet er behørigt begrundet.

II.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for**

Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Formålet med undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede administrationsvej(e). Dette kan opnås ved at øge behandlingens dosis og/eller varighed. Undersøgelsesrapporten/-rapporterne skal indeholde detaljer vedrørende alle forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger. Gennemførelsen af undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, skal være i overensstemmelse med de internationale retningslinjer fra det internationale samarbejde om harmonisering af tekniske krav til registrering af veterinærlægemidler (»VICH«) og de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Andre prækliniske undersøgelser, herunder undersøgelser fastsat i del 3, og kliniske forsøg sammen med relevante oplysninger fra den offentliggjorte litteratur kan også give oplysninger om sikkerheden hos de arter, lægemidlet er bestemt for. Undersøgelser af udviklingstoksicitet hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, skal medtages her, og der skal gives et resumé i dossierets del 3.

II.4B. Klinisk(e) forsøg**II.4B1. Generelle principper**

- 1) Kliniske forsøg skal udformes, gennemføres og rapporteres under behørig hensyntagen til de internationale retningslinjer om god klinisk praksis i VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Data fra kliniske forsøg, der gennemføres uden for Unionen, kan kun tages i betragtning ved vurderingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvis dataene er tilstrækkeligt repræsentative for situationen i Unionen.
- 2) Forsøgsdata som f.eks. forsøgs-/pilotforsøg eller resultater fra ikke-eksperimentelle metoder skal bekræftes ved kliniske forsøg, medmindre andet er begrundet.
- 3) Formålet med kliniske forsøg er under feltbetingelser at undersøge et veterinærlægemiddels sikkerhed og virkning hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, under normale opdrætsforhold og/eller som led i god veterinær praksis. De skal påvise virkningen af veterinærlægemidlet efter indgivelse til den påtænkte målart ved anvendelse af den foreslåede dosering og den/de foreslåede administrationsvej(e). Forsøgets udformning skal have til formål at understøtte indikationerne og at tage hensyn til eventuelle kontraindikationer efter art, alder, race og køn, brugsanvisninger for veterinærlægemidlet samt eventuelle bivirkninger, det måtte have.
- 4) Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsprotokol.
- 5) For formuleringer, der er bestemt til anvendelse i veterinærkliniske forsøg i Unionen, skal ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« stå tydeligt og udsletteligt på mærkningen.
- 6) Medmindre andet er begrundet, skal kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning med det nye lægemiddel sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt til den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme måldyreart, eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal rapporteres.
- 7) Ved protokoldesign, analyse og evaluering i forbindelse med kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, følges, medmindre andet er begrundet.

II.4B2. Dokumentation**II.4B2.1. Resultater af prækliniske undersøgelser**

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

- a) test til påvisning af farmakologisk aktivitet, herunder test til påvisning af de farmakodynamiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning, og test til påvisning af den vigtigste farmakokinetiske profil
- b) test og undersøgelser af resistens, hvis det er relevant
- c) test til påvisning af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for
- d) test til bestemmelse og bekræftelse af dosis (herunder dosisinterval, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller).

Såfremt der under gennemførelse af testene findes uventede resultater, skal der fremlægges detaljerede oplysninger herom. Udelades nogen af disse data, skal dette begrundes. I alle prækliniske undersøgelses-rapporter fremlægges følgende oplysninger:

- a) et resumé
- b) en undersøgelsesprotokol
- c) en udførlig beskrivelse af mål, udformning og gennemførelse, som omfatter anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseringsplan

- d) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant
- e) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for.

II.4B2.2. 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.

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 kontrol- og testdyr 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:
 - i) ikke har modtaget behandling
 - ii) har fået et placebo eller
 - iii) har modtaget et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt for den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme dyreart, som lægemidlet er bestemt for, eller
 - iv) 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 testdyr 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.

Forsøgslederen uddrager generelle konklusioner om veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, ved forskriftsmæssig brug og især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt, hvis hensigtsmæssigt, eventuelle konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved behandling og kliniske tegn på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

AFSNIT III

BESTEMMELSER VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Med forbehold af de specifikke krav i EU-lovgivningen for bekæmpelse og udryddelse af specifikke infektionssygdomme hos dyr finder følgende krav anvendelse for biologiske veterinærlægemidler, dog ikke, hvis disse er beregnet til visse arter eller ved specifikke indikationer, jf. definitionerne i afsnit IV og V og i de relevante retningslinjer.

AFSNIT IIIa

KRAV VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende krav gælder for biologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, stk. 6, med undtagelse af de lægemidler, der er defineret i artikel 4, stk. 5, eller hvis andet er fastsat i afsnit IV.

Der tillades fleksibilitet med hensyn til overholdelse af kravene i dette afsnit, men enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet og baseret på det biologiske lægemiddels specifikke egenskaber. For bestemte stoffer kan der kræves sikkerhedsdata ud over de krav, der er anført i dette afsnit, afhængigt af lægemidlets art.

IIIa.1. Del 1: Sammen drag af dossieret

Der henvises til afsnit I.

IIIa.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)**IIIa.2A. Varebeskrivelse****IIIa.2A1. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

- 1) Det biologiske veterinærlægemiddels kvalitative og kvantitative sammensætning skal angives. Dette afsnit skal indeholde oplysninger om:
 - a) det virksomme stof/de virksomme stoffer
 - b) indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder adjuvanter, konserveringsmidler, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.
 - c) sammensætningen, dvs. en liste over alle bestanddele i doseringsformen og mængden heraf pr. enhed (herunder eventuelle overdoseringer), bestanddelenes funktion og en henvisning til deres kvalitetsstandarder (f.eks. monografier, der overholder vedtagne specifikationer, eller producentens specifikationer)
 - d) ledsagende opløsningsmiddel/-midler til rekonstituering
 - e) den type beholder og dertilhørende lukkemekanisme, der anvendes til doseringsformen og eventuelle ledsagende opløsningsmidler og udstyr til rekonstituering, hvis det er relevant. Hvis udstyret ikke leveres sammen med det biologiske veterinærlægemiddel, angives relevante oplysninger om udstyret.
- 2) For at give den kvantitative sammensætning af alle virksomme stoffer og hjælpestoffer i veterinærlægemidlerne er det nødvendigt, afhængigt af den pågældende dispenseringsform, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed, for hvert virksomt stof og hjælpestof.
- 3) Når det er muligt, skal der anføres biologisk aktivitet pr. masse- eller volumenenhed. Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes, medmindre andet er begrundet. 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.
- 4) Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af biologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 8:
 - a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf 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

- b) for andre stoffer: det af WHO anbefalede INN samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- c) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 2009/35/EF.

IIIa.2A2. **Produktudvikling**

Der skal gives en forklaring, der omfatter, men ikke er begrænset til:

- a) valget af sammensætning og valget af indholdsstoffer, navnlig i forhold til deres tilsigtede funktioner og deres respektive koncentrationer
- b) medtagelse af et konserveringsmiddel i sammensætningen skal begrundes
- c) den indre emballage og egnetheden for den beholder og dennes lukkemekanisme, der anvendes til opbevaring, og anvendelse af det færdige lægemiddel. En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæremballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater
- d) de mikrobiologiske egenskaber (mikrobiologisk renhed og antimikrobiel aktivitet) og brugsvejledningen
- e) eventuel yderligere emballage, ydre emballage, hvis det er relevant
- f) de foreslåede pakningsstørrelser relateret til den foreslåede administrationsvej, dosering og målart
- g) eventuel(le) overdosering(er) i formuleringen for at sikre en minimumspotens ved holdbarhedsperiodens udløb med begrundelse
- h) valg af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og det færdige lægemiddel
- i) forskelle mellem de(n) fremstillingsproces(sen), der anvendes til fremstilling af batcher, der anvendes i kliniske forsøg, og den proces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal drøftes
- j) når en doseringsanordning leveres sammen med det færdige lægemiddel, skal dosens/dosernes nøjagtighed påvises
- k) når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. en diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.
- l) Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling.

IIIa.2A3. **Karakterisering**

IIIa.2A3.1. **Forklaring af strukturen og andre kendetegn**

- 1) Karakterisering af et bioteknologisk eller biologisk stof (herunder bestemmelse af fysisk-kemiske egenskaber, biologisk aktivitet, immunokemiske egenskaber, renhed og urenheder) ved anvendelse af passende teknikker er nødvendig for at kunne fastlægge en passende specifikation. Det er ikke acceptabelt kun at henvise til litteraturdata, medmindre andet er begrundet med forudgående viden fra lignende molekyler til ændringer, hvor der ikke er sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Der skal foretages en passende karakterisering i udviklingsfasen og om nødvendigt efter væsentlige procesændringer.
- 2) Alle tilgængelige relevante oplysninger om den primære, sekundære og højere ordens struktur, herunder posttranslationelle (f.eks. glycoformer) og andre ændringer af det virksomme stof, skal fremlægges.
- 3) Der skal gives nærmere oplysninger om den biologiske aktivitet (dvs. et lægemiddels specifikke evne eller kapacitet til at opnå en defineret biologisk virkning). Normalt skal den biologiske aktivitet bestemmes eller evalueres ved hjælp af en passende, pålidelig og kvalificeret metode. Mangel på en sådan bestemmelse skal begrundes. Det erkendes, at omfanget af karakteriseringsdata vil stige under udviklingen.

- 4) Der skal fremlægges en begrundelse for valget af de metoder, der anvendes til karakterisering, og deres egnethed skal begrundes.

IIIa.2A3.2. **Urenheder**

- 1) Procesrelaterede urenheder (f.eks. værtscelleproteiner, værtscelle-DNA, medierester, stoffer, der kan udvaskes) og produktrelaterede urenheder (f.eks. prækursorer, spaltede former, nedbrydningsprodukter, aggregater) skal behandles. Der skal gives kvantitative oplysninger om urenheder, herunder maksimumsmængde for den højeste dosis. For visse procesrelaterede urenheder (f.eks. skumdæmpningsmidler) kan det være berettiget at anslå clearance.
- 2) Hvis der kun fremlægges kvalitative data for visse urenheder, skal dette begrundes.

IIIa.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden**

- 1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende beskrivelse af arten af de anvendte processer.
 - 2) Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller -anlæg, som er involveret i fremstilling, testning og batchfrigivelse.
 - 3) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen skal mindst omfatte:
 - a) de forskellige fremstillingsfaser, herunder fremstilling af det virksomme stof og beskrivelse af oprensningsprocesserne
 - b) der udarbejdes et procesflowdiagram over alle på hinanden følgende trin, således at der kan foretages en vurdering af, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling kan gentages, og af risikoen for bivirkninger på det færdige lægemiddel, som f.eks. mikrobiologisk kontaminering
 - c) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hver batch af det færdige lægemiddel. Der skal gives oplysninger om, hvordan en batch er defineret, og om de(n) foreslåede varepartistørrelse(r)
 - d) en fortegnelse over alle stofferne på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen
 - e) nærmere oplysninger om opblanding med kvantitative angivelser af alle anvendte stoffer, herunder et eksempel på en repræsentativ produktionsbatch
 - f) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres, og acceptkriterier
 - g) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.
 - 4) Beskrivelse, dokumentation og resultater af validerings- og/eller evalueringsundersøgelserne skal fremlægges for kritiske trin eller kritiske assay, der anvendes i fremstillingsprocessen (f.eks. validering af steriliseringsprocessen eller den aseptiske behandling eller påfyldning), og valideringen af produktionsprocessen som helhed skal påvises ved fremlæggelse af resultater fra tre på hinanden følgende batcher, der er fremstillet ved hjælp af den beskrevne metode.
- #### IIIa.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer**
- 1) I dette punkt forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, herunder de virksomme stoffer, som indgår i fremstillingen af det biologiske veterinærlægemiddel. Kulturmedier anvendt til fremstilling af de virksomme stoffer betragtes som ét udgangsmateriale.
 - 2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning angives, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for det færdige lægemiddels kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici.

- 3) Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstilling af disse kulturmedier, skal de anvendte dyrearter og væv medtages, og overensstemmelse med de relevante monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, skal påvises.
- 4) Ansøgeren skal fremlægge dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne, herunder seedmaterialer, celleseeds, serumbatcher og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som er relevante i forbindelse med overførsel af TSE og fremstilling af veterinærlægemidlet, er i overensstemmelse med kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med kravene i den tilsvarende monografi i Den Europæiske Farmakopé.
- 5) For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnethedscertifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.
- 6) Dossieret skal omfatte specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer og resultaterne fra en batch af alle anvendte bestanddele, og forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser.
- 7) Der skal fremlægges analysecertifikater for udgangsmaterialerne for at godtgøre overholdelse af den definerede specifikation.
- 8) Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 2009/35/EF.
- 9) Anvendelsen af antibiotika under fremstilling og konserveringsmidler skal være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 10) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i Unionen 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 støtte for både kliniske og ikkekliniske sikkerhedsdata. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse som nævnt i del II.2C2, punkt 3 og 4, for tilstrækkelige.

IIIa.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéen**

- 1) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle udgangsmaterialer, der er opført deri, medmindre andet er fyldestgørende begrundet.
- 2) For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages for de lægemidler, der fremstilles på dens område.
- 3) Beskrivelsen af analysemetoderne kan erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.
- 4) De rutinemæssige test, der foretages på hver batch af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.
- 5) 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.

IIIa.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**

IIIa.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**

- 1) 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, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres. Oprindelse, generel sundhedsstatus og immunologisk status for dyr, der anvendes til produktion, skal angives, og udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.

- 2) Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og virus) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé for så vidt angår frømateriale, herunder cellefrø og serumpuljer og, hvor det er muligt, de udgangsmaterialer, som de er afledt af.
- 3) Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen. Oplysningerne skal omfatte fremstillingsstrategien, rensnings- og inaktiveringsprocedurerne med deres validering og alle de procedurer for kontrol under processen, der er udformet med henblik på at sikre det færdige lægemiddels kvalitet, sikkerhed og ensartethed mellem batcher, samt nærmere oplysninger om eventuelle test for kontaminering, der er udført for hver batch af stoffet. Eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.
- 4) Når der anvendes udgangsmaterialer fra dyr eller mennesker, skal det beskrives, hvilke foranstaltninger der træffes for at forhindre tilstedeværelse af fremmede agenser. Hvis der påvises eller er mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller forarbejdes for at mindske risikoen for forekomst med en valideret behandling. Hvis der konstateres eller er mistanke om tilstedeværelse efter behandlingen, må det tilsvarende materiale kun anvendes, såfremt den videre forarbejdning af lægemidlet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres. Fjernelse og/eller inaktivering af sådanne fremmede agenser skal påvises.
- 5) Når der anvendes celleseeds, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede op til det højeste antal passager, der er anvendt ved fremstillingen.
- 6) For gensplejsede udgangsmaterialer skal oplysningerne omfatte en beskrivelse af oprindelsesceller eller -stammer, konstruktion af vektor (navn, oprindelse, funktion af replikon, promoter-forstærker og andre regulerende elementer), kontrol af den indførte DNA- eller RNA-sekvens, oligonukleotid-sekvenser 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.
- 7) For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningens kvalitetsoplysninger også ledsages af de dokumenter, der kræves i henhold til direktiv 2001/18/EF.
- 8) Der skal om fornødent fremlægges prøver af det biologiske råmateriale eller reagenser, der anvendes i testningen, således at der på de ansvarlige myndigheders foranledning kan gennemføres kontroltest.

IIIa.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse**

- 1) Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubrikker:
 - a) udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under del IIIa.2A1, punkt 4, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
 - b) beskrivelsen af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelsen i Den Europæiske Farmakopé
 - c) udgangsmaterialets funktion
 - d) identifikationsmetoder
 - e) eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.

IIIa.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen**

- 1) Dossieret skal indeholde nærmere oplysninger om de kontroltest under processen, der gennemføres på mellemstadiet i fremstillingen med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessen og det færdige lægemiddels ensartethed. Der fastsættes specifikationer for hver kontroltest, og analysemetoderne beskrives. Der skal foreligge en validering af kontroltestene, medmindre andet er begrundet.

- 2) Specifikationer for batchen/batcherne af det virksomme stof skal definere acceptkriterier sammen med de test, der anvendes til at udøve tilstrækkelig kontrol af det virksomme stofs kvalitet. En test for biologisk aktivitet skal medtages, medmindre andet er begrundet. Der fastsættes øvre grænser for urenhederne, idet der tages sikkerhedsmæssige hensyn. Den mikrobiologiske kvalitet af det virksomme stof skal angives. Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og virus) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 3) I overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

IIIa.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel**

IIIa.2E1. **Specifikationer for det færdige lægemiddel**

For alle test skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af det færdige lægemiddel være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.

Såfremt der anvendes andre testprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal opregne, hvilke test der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hver batch af det færdige lægemiddel. Hvis det er relevant, angives hyppigheden af de test, der er udført på den endelige bulk i stedet for på de(n) batch(er), der er fremstillet heraf. Hyppigheden af de test, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal begrundes. Acceptkriterier for frigivelse skal angives og begrundes. Valideringen af de kontroltest, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres.

Der fastsættes øvre grænser for urenhederne, idet der tages sikkerhedsmæssige hensyn.

IIIa.2E2. **Metodebeskrivelser og validering af frigivelsestest**

1) Generelle egenskaber

Test af generelle egenskaber skal, hvor det er relevant, vedrøre det færdige lægemiddels udseende og fysiske eller kemiske afprøvninger, som f.eks pH, osmolalitet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde fastsætte specifikationer med passende konfidensgrænser.

2) Identifikations- og potenstest

Om nødvendigt gennemføres en særlig test til identifikation af det virksomme stof. Hvis det er relevant, kan identifikationstesten kombineres med potenstesten.

Der gennemføres en aktivitetstest eller en test til kvantitativ bestemmelse af det virksomme stof eller en test til kvantitativ måling af funktionaliteten (biologisk aktivitet/funktionel virkning), som er knyttet til relevante biologiske egenskaber, for at vise, at hver batch har en passende potens til at sikre dens sikkerhed og virkning.

En biologisk kvantitativ bestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om lægemidlets 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 test på det færdige lægemiddel, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

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

3) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationstest. En øvre og nedre grænseværditest skal være obligatorisk for konserveringsmidler. En øvre grænseværditest for alle andre hjælpestoffer, der kan give anledning til bivirkninger, skal være obligatorisk. Hvis det er relevant, skal mængden og arten af adjuvanten og dens bestanddele efterprøves på det færdige lægemiddel, medmindre andet er begrundet.

4) Sterilitets- og renhedstest

Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og bakteriel endotoksin, hvor det er relevant) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé. Der gennemføres passende test til påvisning af, at der ikke forefindes forurening fra andre stoffer i lægemidlet i overensstemmelse med arten af det biologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Hvis der rutinemæssigt gennemføres færre test for hver batch end påkrævet i Den Europæiske Farmakopé, skal de gennemførte test være afgørende for overholdelsen af monografien. Det skal godtgøres, at det biologiske veterinærlægemiddel ville overholde kravene, hvis det blev testet i fuld overensstemmelse med monografien.

5) Restfugtighed

Hver batch af frysetørrede produkter eller tabletter skal testes for restfugtighed.

6) Fyldningsvolumen

Der skal udføres passende test til påvisning af korrekt fyldningsvolumen.

IIIa.2E3. **Referencestandarder eller -materialer**

Der skal gives oplysninger om den fremstillingsproces, der er anvendt til at fastlægge referencematerialet. Hvis der er blevet anvendt mere end én referencestandard til en bestemt test under produktudviklingen, skal der fremlægges en kvalifikationshistorik med en beskrivelse af, hvordan forholdet mellem de forskellige standarder blev opretholdt.

Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder end dem i Den Europæiske Farmakopé, skal disse angives og beskrives detaljeret.

IIIa.2F. **Ensartethed mellem batcher**

IIIa.2F1. **Virksomt stof**

For at sikre, at kvaliteten af det virksomme stof er ensartet fra batch til batch, og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne skal der fremlægges data fra repræsentative batcher.

IIIa.2F2. **Det færdige lægemiddel**

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra batch til batch og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende batcher, der er repræsentative for den rutinemæssige produktion.

IIIa.2G. **Stabilitetstest**

1) Stabilitetstest omfatter stabilitet hos det virksomme stof og det færdige lægemiddel, herunder opløsningsmiddel/-midler, hvis det er relevant. Hvis der opbevares et eller flere virksomme stoffer, skal de påtænkte opbevaringsbetingelser og den påtænkte opbevaringsvarighed fastlægges på grundlag af stabilitetsdata. De kan opnås enten ved testning af selve de virksomme stoffer eller ved passende testning af det færdige lægemiddel.

2) Der gives en beskrivelse af de test, som understøtter den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået. Disse test skal altid være realtidsundersøgelser. De skal foretages på mindst tre repræsentative batcher, der er produceret i overensstemmelse med den beskrevne produktionsproces, og på lægemidler, der er oplagret i den eller de endelige beholdere. Disse test omfatter biologiske og fysisk-kemiske stabilitetstest, der foretages med regelmæssige mellemrum for det færdige lægemiddel indtil udløbet af den angivne udløbsdato.

- 3) Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid under de foreslåede opbevaringsforhold. Der skal tages hensyn til de resultater, der er opnået under stabilitetsundersøgelsen, når der fastlægges passende formulerings- og udgivelsesspecifikationer, for at sikre, at lægemidlet er i overensstemmelse med den angivne udløbsdato.
- 4) For lægemidler, som indgives sammen med foder, oplyses der om fornødent også om lægemidlets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.
- 5) For et færdigt lægemiddel, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om den foreslåede udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste lægemiddel. Der fremlægges data, som danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste lægemiddel.
- 6) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for brug af beholderen.
- 7) Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i det færdige lægemiddel, skal ansøgeren deklare disse produkter samt angive de anvendte identifikationsmetoder og testprocedurer.
- 8) Stabilitetsdata fra kombinerede lægemidler kan, hvor det er behørigt begrundet, anvendes for afledte lægemidler, der indeholder én eller flere af de samme bestanddele.
- 9) Virkningen af konserveringssystemer skal påvises. Det kan være tilstrækkeligt at afgive oplysninger om konserveringsmidlers virkning i andre lignende biologiske veterinærlægemidler fra samme fremstiller.

IIIa.2H. **Andre oplysninger**

Oplysninger om kvaliteten af det biologiske veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af del IIIa.2-IIIa.2G, kan medtages i dossieret.

IIIa.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)**

- 1) Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:
 - a) et eksemplar af undersøgelsesplanen (protokol)
 - b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant
 - c) en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer
 - d) en beskrivelse og begrundelse af testsystemet
 - e) en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af ophavsmandens fortolkning
 - f) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant
 - g) en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede virkninger og eventuelle usædvanlige resultater
 - h) laboratoriets navn
 - i) undersøgelseslederens navn
 - j) underskrift og dato
 - k) sted og tidsrum, hvor undersøgelsen blev gennemført
 - l) forklaring af forkortelser og koder, uanset om de er internationalt anerkendte eller ej
 - m) beskrivelse af matematiske og statistiske procedurer.

- 2) Offentliggjorte undersøgelser kan accepteres, hvis de indeholder en tilstrækkelig mængde data og tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering. Forsøgsteknikkerne skal beskrives så detaljeret, at de kan reproducere, og investigator skal bekræfte deres validitet. Resuméer af undersøgelser, for hvilke der ikke foreligger detaljerede rapporter, accepteres ikke som gyldig dokumentation. For at opfylde visse sikkerhedskrav kan der henvises til EPMAR, når stoffet tidligere er blevet evalueret med henblik på fastsættelse af MRL'er. Når der henvises til EPMAR'er, er det ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser, der allerede er evalueret som led i MRL-evalueringen. Der skal kun fremlægges nye undersøgelser, som ikke foreligger med henblik på MRL-vurderingen. Hvis eksponeringsvejen (f.eks. for brugeren) ikke er identisk med den eksponeringsvej, der anvendes i overensstemmelse med forordning (EU) 2018/78, kan der være behov for nye undersøgelser.

IIIa.3A. **Sikkerhedstest**

- 1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:
- a) veterinærlægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller uønskede virkninger hos målarter, som kan forekomme under de foreslåede anvendelsesbetingelser
 - b) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret
 - c) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.
- 2) Undertiden kan der være behov for at teste moderstoffets metabolitter, hvis det er dem, der giver anledning til betænkelighed.
- 3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang i et veterinærlægemiddel eller ved en ny indgivelsesmåde, skal behandles som et virksomt stof.
- 4) Alle afsnit i del IIIa.3A skal behandles. Afhængigt af lægemidlets art er visse afsnit måske ikke relevante, og undersøgelser kan udelades, hvis det er begrundet.

IIIa.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer:**

- a) internationale fællesbetegnelser (INN)
- b) IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)
- c) CAS-nummer (Chemical Abstract Service)
- d) terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering
- e) synonyme og forkortelser
- f) strukturformel
- g) molekylær formel
- h) molekylvægt
- i) renhedsgrad
- j) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder
- k) beskrivelse af fysiske egenskaber
- l) opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur
- m) brydning af lys, optisk rotation osv.
- n) formulering af produktet.

IIIa.3A2. **Farmakologi**

- 1) Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af mekanismer, der fremkalder veterinærlægemidlets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i målarter og, hvor det er relevant, ikkemålarter, medtages derfor. Der kan, hvis det er relevant, krydshenvises til de undersøgelser, der er fremlagt i dossierets del 4.

- 2) Farmakologiske undersøgelser kan 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 inddrages i vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed.
- 3) I sikkerhedsdokumentationen skal der altid indledningsvis gives detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for.

IIIa.3A2.1. Farmakodynamik

Oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved undersøgelser med dyr. Detaljeret indberetning af farmakodynamiske egenskaber i forbindelse med den terapeutiske virkning skal angives i dossierets del 4A.

IIIa.3A2.2. Farmakokinetik

Der skal forelægges data om det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i laboratoriedyr, 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.

IIIa.3A3. Toksikologi

- 1) Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge de retningslinjer, som agenturet har udgivet om den generelle testprocedure, og retningslinjerne for særlige undersøgelser. Disse retningslinjer omfatter de toksikologiske data, der er nødvendige for at fastslå brugernes sikkerhed, og vurderingen af bivirkninger hos måldyr og miljøet.
- 2) Toksikologiske undersøgelser gennemføres med det virksomme stof/de virksomme stoffer, ikke med det formulerede lægemiddel, medmindre andet specifikt kræves.
- 3) Undersøgelser med dyr skal udføres med etablerede stammer af laboratoriedyr, for hvilke der (helst) foreligger historiske data.

IIIa.3A3.1. Toksicitet ved enkeltindgift

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

- a) de mulige virkninger af akut overdosering på den art, lægemidlet er bestemt for
- b) de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker
- c) 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.

IIIa.3A3.2. Toksicitet ved gentagen indgift

Test 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, hvordan disse forandringer hænger sammen med doseringen.

En undersøgelse af toksicitet ved gentagen indgift på én forsøgsdyreart skal normalt være tilstrækkelig. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, lægemidlet er bestemt for. Ved valg af administrationshyppighed og -vej samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse og/eller brugereksposering. Ansøgeren skal begrunde valget af undersøgelsernes omfang og varighed samt af doseringer.

IIIa.3A3.3. Tolerancen hos målarterne

Der forelægges et resumé af eventuelle tegn på intolerance, der er iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — hos målartern i overensstemmelse med kravene i del IIIa.4A4 (sikkerhed hos måldyr). De pågældende undersøgelser, de doser, hvorved intolerancen opstod, 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 dossierets del 4.

IIIa.3A3.4. Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

1) Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

For lægemidler, der er bestemt til anvendelse i avlsdyr, skal der fremlægges undersøgelser af sikkerheden for forplantningsevnen i overensstemmelse med VICH GL43. Undersøgelser af toksicitet for forplantningsevnen i laboratoriedyr forventes ikke at indgå i evalueringen af virkningerne på brugeren.

2) Undersøgelse af udviklingstoksicitet

Til evaluering af virkninger på den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kræves der ikke undersøgelser af udviklingstoksicitet for lægemidler, der udelukkende er bestemt til anvendelse i ikke-avlsdyr. For andre lægemidler skal der udføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være målartern.

Til evaluering af brugersikkerhed skal der udføres standardudviklingstoksicitetstest i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL32- og OECD-test) i alle tilfælde, hvor der kan forventes betydelig brugereksposering.

IIIa.3A3.5. Genotoksicitet

Medmindre andet er begrundet, skal der gennemføres test 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 udføres en standardgenotoksicitetstestrække i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL23- og OECD-test) på det virksomme stof/de virksomme stoffer.

IIIa.3A3.6. Kræftfremkaldende egenskaber

Ved afgørelse af, hvorvidt en test af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetstest, sammenhænge mellem struktur og aktivitet og resultaterne af toksicitetstest ved gentagen indgift, der kan påvise potentialet for ændringer i hyper-/neo-plast.

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

Test af kræftfremkaldende egenskaber skal udføres i henhold til standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL28- og OECD-test).

IIIa.3A3.7. Undtagelser

Hvis et veterinærlægemiddel er bestemt for lokal brug, skal der foretages undersøgelser af absorption i de dyrearter, lægemidlet er bestemt for. Hvis det påvises, at den systemiske absorption er ubetydelig, kan toksicitetstest ved gentagen indgift, testene af udviklingstoksicitet og af kræftfremkaldende egenskaber undlades, medmindre:

- a) det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt, eller
- b) det må påregnes, at brugeren af veterinærlægemidlet ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet oralt.

IIIa.3A4. Andre krav

IIIa.3A4.1. Særlige undersøgelser

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under undersøgelser med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunogenicitet, immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere test, f.eks. undersøgelser for sensibilisering eller forsinket neurotoksicitetstest. Afhængigt af lægemidlets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotential.

For lægemidler, for hvilke der kan være eksponering for hud og øjne, skal der fremlægges undersøgelser for irritation og sensibilisering. Disse undersøgelser gennemføres almindeligvis med det endelige præparat.

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den videnskabelige erkendelses stade og de gældende retningslinjer.

IIIa.3A4.2. Iagttagelser hos mennesker

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet bruges som lægemiddel i behandling af mennesker. Hvis dette er tilfældet, skal der foretages en samling af offentliggjorte undersøgelser af alle de observerede virkninger (herunder bivirkninger) hos mennesker og af årsagen hertil, i det omfang de kan være vigtige for vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed, og hvis indholdsstofferne i veterinærlægemidlerne af sikkerhedsmæssige årsager ikke selv anvendes eller ikke længere anvendes som lægemidler til behandling af mennesker skal de anføres, hvis de er offentligt tilgængelige.

IIIa.3A4.3. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker

De datakrav, der er nævnt i dette punkt, vedrører antibakterielle stoffer og kan muligvis ikke anvendes på andre typer antimikrobielle stoffer (navnlig antivirale lægemidler, antifungale midler og midler mod protozoer); for andre stoffer end antibakterielle stoffer, for hvilke forekomsten af antimikrobiel resistens er veletableret, kan de samme krav følges, hvor det er relevant.

Data om den potentielle fremkomst af resistente bakterier eller resistente determinanter, der er relevante for menneskers sundhed, og som er forbundet med anvendelsen af veterinærlægemidler, er nødvendige. I den forbindelse er udviklings- og udvælgelsesmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Hvis det er nødvendigt, skal der foreslås foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Data om resistens, som er relevante for lægemidlets kliniske anvendelse hos dyr, som lægemidlet er bestemt for, behandles i overensstemmelse med del IIIa.4A2. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del IIIa.4A2.

- 1) For dyr bestemt til fødevareproduktion skal risikovurderingen omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker (zoonotiske og/eller kommensale bakterier), og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for (fareidentifikation)
 - b) sandsynligheden for, at den/de identificerede fare(r) fra den dyreart, lægemidlet er bestemt for, frigives som følge af anvendelsen af det pågældende veterinærlægemiddel
 - c) sandsynligheden for, at mennesker efterfølgende eksponeres for den/de identificerede fare(r) via den fødebårne vej eller gennem direkte kontakt, og de deraf følgende konsekvenser (sundhedsskadelige virkninger) for menneskers sundhed. Retningslinjer findes i VICH GL27 og EU-retningslinjer.
- 2) For selskabsdyr skal hensynet til risikoen for menneskers sundhed eller folkesundheden omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker, og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for
 - b) et skøn over eksponeringen af zoonotiske og kommensale bakterier hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, på grundlag af anvendelsesbetingelserne for det pågældende veterinærlægemiddel

- c) hensyntagen til menneskers efterfølgende eksponering for AMR og de deraf følgende konsekvenser for menneskers sundhed.

3) Der skal tages hensyn til resistens i miljøet.

IIIa.3A5. **Brugersikkerhed**

Afsnittet om brugersikkerhed skal omfatte en vurdering af de virkninger, der er konstateret i del IIIa.3A-IIIa.3A4 og relatere disse til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

Brugersikkerhed skal behandles i overensstemmelse med CVMP's retningslinjer.

IIIa.3A6. **Miljøriskovurdering**

IIIa.3A6.1. **Miljøriskovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**

- 1) Der skal foretages en miljøriskovurdering 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.
- 2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:
 - a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det foreslåede brugsmønster
 - b) indgiftsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer
 - c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; nedbrydelighed i sådanne ekskreter
 - d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.
- 3) I anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering for lægemidlet samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i de(t) pågældende stof(fer), herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre test og forsøg i medfør af denne forordning.

For lægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion klassificeres persistente, bioakkumulerende og toksiske stoffer (PBT) eller meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB) stoffer i henhold til kriterierne i REACH-forordningens bilag XIII, og de vurderes i henhold til de retningslinjer for PBT- og vPvB-vurdering af stoffer i veterinærlægemidler, som agenturet har offentliggjort.

IIIa.3A6.2. **Miljøriskovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**

- 1) 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.
- 2) Potentielle negative virkninger på menneskers sundhed og miljøet, som kan opstå ved genoverførsel fra GMO'er til andre organismer eller skyldes genetiske modifikationer, skal vurderes nøjagtigt fra sag til sag. Formålet med en sådan miljøriskovurdering er at udpege og evaluere potentielle direkte og indirekte, umiddelbare eller forsinkede negative virkninger af GMO'en på menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr), og den skal gennemføres i overensstemmelse med principperne i bilag II til direktiv 2001/18/EF.

IIIa.3B. Test for restkoncentrationer

- 1) Ved anvendelsen af dette punkt gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 470/2009.
- 2) Formålet med at undersøge nedbrydning af restkoncentrationer fra spiseligt væv eller fra æg, mælk og honning (voks, hvis det er relevant) fra behandlede dyr er at fastslå, under hvilke forhold og i hvilken grad restkoncentrationer kan forblive i fødevarer hidrørende fra disse dyr. Desuden skal undersøgelserne gøre det muligt at fastsætte en tilbageholdelsestid.
- 3) For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for dyr bestemt til fødevareproduktion skal undersøgelserne vise:
 - a) 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 (voks, hvis det er relevant) hidrørende fra sådanne dyr
 - b) at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget
 - c) at den/de analysemetode(r), der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

IIIa.3B1. Identifikation af lægemidlet

Der skal forelægges en identifikation af det veterinærlægemiddel/de veterinærlægemidler, som er anvendt i testningen, herunder:

- a) sammensætning
- b) resultater af de fysiske og kemiske test for potens og renhed af den/de relevante batch(er)
- c) identifikation af batchen.

IIIa.3B2. Nedbrydning af restkoncentrationer

- 1) Formålet med disse undersøgelser, som måler den hastighed, hvormed restkoncentrationer nedbrydes hos det dyr, lægemidlet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet, er at gøre det muligt at fastsætte de tilbageholdelsestider, der er nødvendige for at sikre, at der ikke forekommer restkoncentrationer, som kan udgøre en fare for forbrugerne, i fødevarer fra behandlede dyr.
- 2) Den aktuelle status for maksimalgrænseværdier for bestanddelene i veterinærlægemidlet hos de relevante arter, som lægemidlet er bestemt for, skal rapporteres.
- 3) Indholdet af restkoncentrationer fastsættes på et tilstrækkeligt antal tidspunkter, efter at testdyrene har fået den endelige dosis af veterinærlægemidlet. Undersøgelserne af pattedyr og fugle skal udføres i overensstemmelse med VICH GL48 og andre relevante retningslinjer. Undersøgelser af restkoncentrationer i honning skal udføres i henhold til VICH GL56 og nedbrydningsundersøgelser hos akvatiske arter i henhold til VICH GL57.
- 4) På grundlag af evalueringen skal begrundelsen for den foreslåede tilbageholdelsesperiode behandles.

IIIa.3B3. Metode til analyse af restkoncentrationer

- 1) Undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen, analysemetoden/-metoderne og valideringen heraf skal udføres i overensstemmelse med VICH GL49.
- 2) Den foreslåede analysemetodes egnethed vurderes med hensyntagen til den foreliggende videnskabelige og tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

IIIa.4. Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)**IIIa.4A. Prækliniske undersøgelser**

Prækliniske undersøgelser har til formål at undersøge måldyrenes sikkerhed og lægemidlets virkning og er nødvendige for at fastslå lægemidlets farmakologiske aktivitet, farmakokinetiske egenskaber, dosis og doseringsinterval, resistens (hvis relevant) og tolerance hos måldyrearten.

IIIa.4A1. Farmakologi**IIIa.4A1.1. Farmakodynamik**

- 1) De farmakodynamiske virkninger af det virksomme stof/de virksomme stoffer i veterinærlægemidlet skal karakteriseres.
- 2) Virkningsmekanismen og de farmakologiske virkninger, som den anbefalede anvendelse i praksis er baseret på, skal beskrives fyldestgørende, herunder eventuelle sekundære virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges. Resultaterne udtrykkes i kvantitativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis virkning er kendt. Hvis et virksomt stof hævdes at have en højere aktivitet, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant.
- 3) Det skal undersøges, hvorledes andre af lægemidlets karakteristika (som f.eks. administrationsvej eller formulering) indvirker på det virksomme stofs farmakologiske aktivitet.
- 4) Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages og deres validitet fastslås. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt, og resultatet af eventuelle statistiske sammenligninger skal angives.
- 5) Medmindre andet er behørigt begrundet, skal enhver kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen indgift af stoffet også undersøges.

IIIa.4A1.2. Farmakokinetik

- 1) Der kræves grundlæggende farmakokinetiske data om det virksomme stof i forbindelse med vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, navnlig hvis der er tale om et nyt stof eller en ny formulering.
- 2) Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, kan inddeles i fire hovedgrupper:
 - a) at beskrive det virksomme stofs grundlæggende farmakokinetiske egenskaber (nemlig absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse) i formuleringen
 - b) at undersøge forholdet mellem dosering, plasma- og vævskoncentration over tid og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger
 - c) eventuelt at sammenligne farmakokinetiske parametre mellem de forskellige arter, som lægemidlet er bestemt for, og at udforske eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den art, lægemidlet er bestemt for.
 - d) eventuelt at sammenligne biotilgængeligheden for at støtte sammenkobling af oplysninger om sikkerhed og virkning mellem forskellige lægemidler, dispenseringsformer, styrker eller administrationsveje eller at sammenligne virkningen af ændringer i fremstillingen eller sammensætningen, herunder pilotformuleringer og endelige formuleringer.
- 3) For de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, er farmakokinetiske undersøgelser generelt nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøgelser, der understøtter doseringsfastlæggelsen og -sikkerheden (administrationsvej og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.). Der kan være behov for yderligere farmakokinetiske undersøgelser for at fastsætte doseringer afpasset efter visse populationsvariabler.

- 4) Hvis der er forelagt farmakokinetiske undersøgelser i henhold til dossierets del 3, kan der krydshenvises til sådanne undersøgelser.

- 5) For faste kombinationer henvises til afsnit IV.

IIIa.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr**

- 1) For relevante biologiske veterinærlægemidler (f.eks. stoffer med antimikrobiel og antiparasitær aktivitet) skal der gives oplysninger om den aktuelle resistens (hvis relevant) og om den potentielle udvikling af resistens af klinisk relevans for den angivne indikation hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Hvis det er muligt, skal der gives oplysninger om resistensmekanismen/-mekanismerne, det molekylære genetiske grundlag for resistens og graden af overførsel af resistente determinanter. Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om samtidig resistens og krydsresistens. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen i organismer af klinisk relevans for den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.
- 2) Resistens, der er relevant for risici for mennesker, skal behandles i dossierets del 3. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til dataene i dossierets del 3.

IIIa.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis**

- 1) Der skal fremlægges passende data til at begrunde den foreslåede dosis, doseringsintervallet, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller.
- 2) For undersøgelser, der gennemføres under feltbetingelser, skal der fremlægges relevante oplysninger som anført under kliniske undersøgelser.

IIIa.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for**

- 1) Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Formålet med undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede administrationsvej(e). Dette kan opnås ved at øge behandlingens dosis og/eller varighed.
- 2) Undersøgelsesrapporten/-rapporterne skal indeholde detaljer vedrørende alle forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger. Gennemførelsen af undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, skal være i overensstemmelse med VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Andre prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg sammen med relevante oplysninger fra den offentliggjorte litteratur kan også give oplysninger om sikkerheden hos de arter, lægemidlet er bestemt for.

IIIa.4B. **Kliniske forsøg**

IIIa.4B1. **Generelle principper**

- 1) Kliniske forsøg skal udformes, gennemføres og rapporteres under hensyntagen til VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Data fra kliniske forsøg, der er gennemført uden for Unionen, kan kun tages i betragtning ved vurderingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvis dataene er tilstrækkeligt repræsentative for situationen i Unionen.
- 2) Forsøgsdata som f.eks. forsøgs-/pilotforsøg eller resultater fra ikke-eksperimentelle metoder skal bekræftes ved data, som er indhentet under normale feltbetingelser, medmindre andet er begrundet.
- 3) Formålet med kliniske forsøg er under feltbetingelser at undersøge et veterinærlægemiddels sikkerhed og virkning hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, under normale opdrætsforhold og/eller som led i god veterinær praksis. De skal påvise virkningen af veterinærlægemidlet efter indgivelse til den påtænkte målart ved anvendelse af den foreslåede dosering og den/de foreslåede administrationsvej(e). Forsøgets udformning skal have til formål at understøtte indikationerne og tage hensyn til eventuelle kontraindikationer efter art, alder, race og køn, brugsanvisninger for veterinærlægemidlet samt eventuelle bivirkninger, det måtte have.
- 4) Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsprotokol. For formuleringer, der er bestemt til anvendelse i veterinærkliniske forsøg i Unionen, skal ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« stå tydeligt og uudsletteligt på mærkningen.

- 5) Medmindre andet er begrundet, skal kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning med det nye lægemiddel sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt til den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme mål dyreart, eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal rapporteres.
- 6) Ved protokol design, analyse og evaluering i forbindelse med kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, følges, medmindre andet er begrundet.

IIIa.4B2. **Dokumentation**

Dossieret om virkning skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation, uanset om denne er gunstig eller ugunstig for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem fordele og risiko ved lægemidlet.

IIIa.4B2.1. **Resultater af prækliniske undersøgelser**

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

- test til påvisning af farmakologisk aktivitet
- test til påvisning af de farmakologiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning
- test til påvisning af de vigtigste farmakokinetiske profiler
- test til påvisning af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for
- test til bestemmelse og bekræftelse af dosis (herunder dosisinterval, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller)
- test og undersøgelser af resistens, hvis det er relevant.

Såfremt der under gennemførelse af testene findes uventede resultater, skal disse resultater være tilstrækkeligt detaljerede. I alle prækliniske undersøgelsesrapporter fremlægges desuden følgende oplysninger:

- et resumé
- en undersøgelsesprotokol
- en udførlig beskrivelse af mål, udformning og gennemførelse, som omfatter anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseringsplan
- en statistisk analyse af resultaterne
- en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for.

Udelades nogen af disse data, skal dette begrundes.

IIIa.4B2.2. **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.

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:

- antallet af behandlede kontrol- og testdyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn
- antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

- c) hvorvidt eventuelle kontroldyr:
 - i) ikke har modtaget behandling
 - ii) har fået et placebopræparat
 - iii) har modtaget et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt for de(n) foreslåede indikation(er) til anvendelse hos den samme dyreart, som lægemidlet er bestemt for, eller
 - iv) 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 testdyr 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.

Forsøgslederen uddrager generelle konklusioner om veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, ved forskriftsmæssig brug, herunder især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt, hvis hensigtsmæssigt, konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved behandling og kliniske tegn på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

AFSNIT IIIb

BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende krav gælder for immunologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, stk. 5, medmindre andet er angivet i afsnit IV.

IIIb.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret**

Der henvises til afsnit I.

IIIb.2. **Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske og mikrobiologiske oplysninger)**

IIIb.2.A. **Varebeskrivelse**

IIIb.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

- 1) Ved kvalitativ sammensætning af det immunologiske veterinærlægemiddels indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:
 - a) det virksomme stof/de virksomme stoffer
 - b) sammensætning af adjuvanterne
 - c) indholdsstofferne i andre hjælpestoffer, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.
 - d) ledsagende opløsningsmidler til rekonstituering.
- 2) Disse data i punkt 1 suppleres med alle relevante data om den indre og, hvis relevant, den ydre emballage 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 lægemidlet.
- 3) Ved almindeligt benyttede betegnelser til angivelse af immunologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 8:

- a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf 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
 - b) for andre stoffer: det af WHO anbefalede INN samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
 - c) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 2009/35/EF.
- 4) For at give den kvantitative sammensætning af de virksomme stoffer i et immunologisk veterinærlægemiddel er det nødvendigt så vidt muligt at angive antal organismer, specifikt proteinindhold, masse, antal internationale enheder eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. volumenenhed, og for så vidt angår adjuvant og indholdsstofferne i hjælpestoffer angives masse eller volumen for hvert af disse stoffer under behørig hensyntagen til de oplysninger, der er nævnt i del IIb.2B.
- 5) Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes.
- 6) 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 mængden som bestemt ved titrerings- eller potenstestning af det færdige lægemiddel.
- 7) Sammensætningen angives i form af minimumsmængder og, hvor det er relevant, maksimumsmængder.

IIIb.2A2. **Produktudvikling**

- 1) Der skal gives en forklaring med hensyn til, men ikke begrænset til:
- a) valget af sammensætning og valget af indholdsstoffer, navnlig i forhold til deres tilsigtede funktioner og deres respektive koncentrationer
 - b) medtagelse af et konserveringsmiddel i sammensætningen skal begrundes
 - c) den indre emballage og egnetheden for den beholder og dennes lukkemekanisme, der anvendes til opbevaring, og anvendelse af det færdige lægemiddel. En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæremballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater
 - d) eventuel yderligere emballage, ydre emballage, hvis det er relevant
 - e) de foreslåede pakningsstørrelser relateret til den foreslåede administrationsvej, dosering og målart
 - f) eventuel(le) overdosering(er) i formuleringen for at sikre en minimumspotens eller et minimalt antigenindhold ved holdbarhedsperiodens udløb med begrundelse
 - g) valg af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og det færdige lægemiddel
 - h) forskelle mellem de(n) fremstillingsproces(ser), der anvendes til fremstilling af batcher, der anvendes i kliniske forsøg, og den proces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal drøftes
 - i) når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.
- 2) Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling.

IIIb.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden

- 1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende beskrivelse af arten af de anvendte processer, herunder bestemmelse af de vigtigste trin i produktionsprocessen.
- 2) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen skal mindst omfatte:
 - a) de forskellige trin i fremstillingen (herunder fremstilling af antigenet og rensningsprocedurer) sammen med et procesflowdiagram, således at der kan foretages en vurdering af, om den anvendte fremstillingsprocedure kan gentages, og af risikoen for bivirkninger for det færdige lægemiddel, som f.eks. mikrobiologisk kontaminering
 - b) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hver batch af det færdige lægemiddel. Der skal gives oplysninger om, hvordan en batch er defineret, og om de(n) foreslåede varepartistørrelse(r)
 - c) en fortegnelse over alle stofferne på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen
 - d) nærmere oplysninger om opblanding med kvantitative angivelser af alle anvendte stoffer, herunder et eksempel på en repræsentativ produktionsbatch
 - e) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres
 - f) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.
- 3) Valideringen af alle de kontrolmetoder, der anvendes i fremstillingsprocessen, skal beskrives og dokumenteres, og resultaterne skal fremlægges, medmindre andet er begrundet. Valideringen af de vigtigste trin i produktionsprocessen skal påvises, og valideringen af produktionsprocessen som helhed skal dokumenteres ved fremlæggelse af resultater fra tre på hinanden følgende batcher, der er fremstillet ved hjælp af den beskrevne metode.

IIIb.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer

- 1) I denne del forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, som indgår i fremstillingen af det immunologiske veterinærlægemiddel.
- 2) Brugsklare adjuvanssystemer, der er kommercielt tilgængelige, og som er omfattet af et varemærke, samt kulturmedier, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, der består af flere komponenter, betragtes som ét udgangsmateriale. Ikke desto mindre angives den kvalitative og kvantitative sammensætning, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for det færdige lægemiddels kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici.
- 3) Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstilling af disse kulturmedier eller adjuvanssystemer, skal de anvendte dyrearter og væv medtages, og overensstemmelse med de relevante monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, skal påvises.
- 4) Ansøgeren skal fremlægge dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne, herunder seedmaterialer, celleseeds, serumbatcher og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som er relevante i forbindelse med overførsel af TSE og fremstilling af veterinærlægemidlet, er i overensstemmelse med kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med kravene i den tilsvarende monografi i Den Europæiske Farmakopé. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnethedscertifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.
- 5) Dossieret skal omfatte specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer, og resultaterne for en batch af alle anvendte bestanddele og forelægges i overensstemmelse med kravene i denne del.

- 6) Der skal fremlægges analysecertifikater for udgangsmaterialerne for at godtgøre overholdelse af den definerede specifikation.
- 7) Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 2009/35/EF.
- 8) Anvendelsen af antibiotika under fremstillingen og medtagelsen af konserveringsmidler i det færdige lægemiddels sammensætning skal begrundes og være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 9) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i et veterinærlægemiddel for første gang i Unionen, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både kliniske og ikkekliniske. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse som nævnt i del II.2C2, punkt 3 og 4, for tilstrækkelige.

IIIb.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer**

- 1) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle udgangsmaterialer, der er opført deri, medmindre andet er behørigt begrundet.
- 2) For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages for de lægemidler, der fremstilles på dens område.
- 3) Beskrivelsen af analysemetoderne kan erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.
- 4) De rutinemæssige test, der foretages på hver batch af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.
- 5) Dersom en specifikation eller andre bestemmelser 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.

IIIb.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**

IIIb.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**

- 1) Beskrivelsen skal gives i form af en monografi.
- 2) 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 serum, skal de producerende dyrs oprindelse, almindelige sundhedstilstand og immunologiske status angives, og udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.
- 3) Udgangsmaterialets oprindelse, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres.
- 4) For gensplejsede udgangsmaterialer skal oplysningerne omfatte en beskrivelse af oprindelsesceller eller -stammer, konstruktion af vektor (navn, oprindelse, funktion af replikon, promoter-forstærker og andre regulerende elementer), kontrol af den indførte DNA- eller RNA-sekvens, oligonukleotid-sekvenser 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.
- 5) For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningens kvalitetsoplysninger også ledsages af de dokumenter, der kræves i henhold til direktiv 2001/18/EF.

- 6) Seedmaterialer, herunder celleseeds og råserum til fremstilling af antiserum, skal testes for at fastslå identitet, og fravær af fremmede agenser skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 7) Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen. Oplysningerne skal omfatte:
 - a) detaljer om udgangsmaterialet
 - b) detaljer om enhver anvendt forarbejdning, rensning og inaktivering samt data vedrørende valideringen af disse processer og kontroller under fremstillingen
 - c) detaljer om enhver test vedrørende kontaminering, der er gennemført for hver batch af stoffet.
- 8) Hvis der påvises eller er mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller forarbejdes for at mindske risikoen for forekomst med en valideret behandling. Hvis der konstateres eller er mistanke om tilstedeværelse efter behandlingen, må det tilsvarende materiale kun anvendes, såfremt den videre forarbejdning af lægemidlet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres. Fjernelse og/eller inaktivering af sådanne fremmede agenser skal påvises.
- 9) Når der anvendes celleseeds, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede op til det højeste antal passager, der er anvendt ved fremstillingen.
- 10) For levende svækkede vacciner skal der fremlægges bekræftelse af holdbarheden af stammens svækkelseskaraktistika. Medmindre en specifik egenskab er forbundet med svækkelsen (f.eks. genetisk markør, termisk stabilitet), opnås dette typisk ved, at måldyrearten ikke vender tilbage til virulens.
- 11) Der skal om fornødent fremlægges prøver af det biologiske råmateriale eller reagenser, der anvendes i testningen, således at der på de ansvarlige myndigheders foranledning kan gennemføres kontroltest.

IIIb.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse**

Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubrikker:

- a) udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under del IIIb.2A1, punkt 3, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
- b) beskrivelsen af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelsen i Den Europæiske Farmakopé
- c) udgangsmaterialets funktion
- d) identifikationsmetoder
- e) eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.

IIIb.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen**

- 1) Dossieret skal indeholde nærmere oplysninger om de kontroltest, der gennemføres på mellemstadierne i fremstillingen med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessens og det færdige lægemiddels ensartethed. Der fastsættes specifikationer for hver kontroltest, og analysemetoderne beskrives. Der skal fremlægges en validering af kontroltestene for parametre, der betragtes som kritiske for fremstillingsprocessen, medmindre andet er begrundet.
- 2) For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal inaktivering eller detoksificering testes under hver produktion snarest muligt efter afslutningen af inaktiverings- eller detoksificeringsprocessen og efter eventuel neutralisering, men før næste trin i fremstillingen.
- 3) I overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

IIIb.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel

- 1) For alle test skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af det færdige lægemiddel være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.
- 2) Hvor der foreligger passende monografier, og såfremt der anvendes andre testprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal opregne, hvilke test der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hver batch af det færdige lægemiddel. Hyppigheden af de test, der er udført på den endelige vaccinebulklast i stedet for på de(n) batch(er), der er fremstillet heraf, skal angives. Frigivelsesgrænser skal angives og begrundes. Valideringen af de kontroltest, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres.
- 3) Der skal gives oplysninger om udarbejdelse og udskiftning af referencemateriale. Hvis der er blevet anvendt mere end én referencestandard, skal der fremlægges en kvalifikationshistorik med en beskrivelse af, hvordan forholdet mellem de forskellige standarder blev opretholdt.
- 4) 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.
- 5) I overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.
- 6) Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel

Test af generelle egenskaber skal, hvor det er relevant, vedrøre udseende og fysiske eller kemiske test, som f.eks. ledningsevne, pH, viskositet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren fastsætte specifikationer med passende acceptgrænser.
- 7) Identifikation af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Om nødvendigt gennemføres en særlig test til identifikation af stofferne. Hvis det er relevant, kan identifikations testen kombineres med titer- eller potenstesten for batchen.
- 8) Titer eller potens for batchen

Der skal foretages en kvantificering af det virksomme stof for hver batch for at påvise, at hver batch indeholder den relevante potens eller titer, således at sikkerheds- og virkningskriterier overholdes.
- 9) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter

Mængden og arten af adjuvanten og dens bestanddele efterprøves på det færdige lægemiddel, medmindre andet er begrundet.
- 10) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationstest.

En øvre og nedre grænseværditest skal være obligatorisk for konserveringsmidler. En øvre grænseværditest for alle andre hjælpestoffer, der kan give anledning til bivirkninger, skal være obligatorisk.
- 11) Sterilitets- og renhedstest

Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og bakteriel endotoksin, hvor det er relevant) skal påvises for parenteralt administrerede lægemidler i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé. For ikke-flydende, ikke-parenteralt administrerede lægemidler kan overholdelse af en maksimal grænse for mikrobiel belastning i stedet for sterilitetstest accepteres, hvis dette er behørigt begrundet.

Der gennemføres passende test til påvisning af, at der ikke forefindes fremmede agenser eller andre stoffer i lægemidlet i overensstemmelse med arten af det immunologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Der anvendes en risikobaseret tilgang til påvisning af fravær af fremmede agenser som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé.

12) Restfugtighed

Hver batch af frysetørrede lægemidler skal testes for restfugtighed.

13) Fyldningsvolumen

Der skal udføres passende test til påvisning af korrekt fyldningsvolumen.

IIIb.2F. **Ensartethed mellem batcher**

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra batch til batch og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende batcher, der er repræsentative for den rutinemæssige fremstilling, med resultater for alle de test, der er foretaget under fremstillingen og af det færdige lægemiddel. Data om ensartethed fra kombinerede lægemidler kan anvendes for afledte lægemidler, der indeholder en eller flere af samme bestanddel.

IIIb.2G. **Stabilitetstest**

1) Stabilitetstest omfatter stabilitet hos det virksomme stof og det færdige lægemiddel, herunder opløsningsmiddel/-midler, hvis det er relevant.

2) Der gives en beskrivelse af de test, som understøtter den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som er blevet foreslået for det virksomme stof og det færdige lægemiddel. Disse test skal altid være reeltidsundersøgelser.

Hvis mellemprodukter, der er fremstillet på forskellige trin i fremstillingsprocessen, opbevares, skal de påtænkte opbevaringsforhold og den påtænkte opbevaringsvarighed være behørigt begrundet på grundlag af de foreliggende stabilitetsdata.

3) Stabilitetstest af det færdige lægemiddel skal foretages på mindst tre repræsentative batcher, der er fremstillet i overensstemmelse med den beskrevne produktionsproces, og på lægemidler, der er oplagret i de(n) endelige beholder(e). Disse undersøgelser omfatter biologiske og fysisk-kemiske stabilitetstest, der foretages med regelmæssige mellemrum for det færdige lægemiddel, indtil den angivne udløbsdato er overskredet med 3 måneder.

4) Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid under de foreslåede opbevaringsforhold. Der skal tages hensyn til de resultater, der er opnået under stabilitetsundersøgelsen, når der fastlægges passende formulerings- og udgivelsesspecifikationer, for at sikre, at lægemidlet er i overensstemmelse med den angivne udløbsdato.

5) For lægemidler, som indgives sammen med foder, oplyses der om fornødent også om lægemidlets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.

6) For et færdigt lægemiddel, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om den foreslåede udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste lægemiddel. Der fremlægges data, som danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste lægemiddel.

7) Stabilitetsdata fra kombinerede lægemidler kan, hvor det er behørigt begrundet, anvendes for afledte lægemidler, der indeholder én eller flere af de samme bestanddele.

8) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for beholderen.

9) Virkningen af konserveringssystemer skal påvises.

10) Det kan være tilstrækkeligt at afgive oplysninger om konserveringsmidlers virkning i andre lignende immunologiske veterinærlægemidler fra samme fremstillere.

- 11) Hvis der opbevares virksomme stoffer, skal de påtænkte opbevaringsforhold og den påtænkte opbevaringsvarighed fastlægges på grundlag af stabilitetsdata. Disse data kan opnås enten ved testning af selve de virksomme stoffer eller ved passende testning af det færdige lægemiddel.

IIIb.2H. **Andre oplysninger**

Oplysninger om kvaliteten af det immunologiske veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af dette afsnit, kan medtages i dossieret.

IIIb.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)**

IIIb.3A. **Generelle krav**

- 1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:
 - a) det immunologiske veterinærlægemiddels sikkerhed, når det indgives til den dyreart, lægemidlet er bestemt for, og eventuelle uønskede virkninger, der kan forekomme under de påtænkte anvendelsesbetingelser. Disse uønskede virkninger skal vurderes i forhold til de potentielle fordele ved lægemidlet
 - b) de potentielle skadelige virkninger for mennesker af restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller stoffet i fødevarer fra behandlede dyr
 - c) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret
 - d) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.
- 2) Prækliniske undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med kravene til god laboratoriepraksis (GLP).

Ikke-GLP-undersøgelser kan accepteres for undersøgelser af ikkemåarter samt for undersøgelser til evaluering af vaccinstammernes immunologiske, biologiske eller genetiske egenskaber under tilstrækkeligt kontrollerede forhold. Andre afvigelser skal begrundes.
- 3) Alle sikkerhedsforsøg udføres i overensstemmelse med en grundigt overvejet og detaljeret protokol, 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.
- 4) I forvejen fastsatte, systematiske skriftlige procedurer for tilrettelæggelse, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation vedrørende sikkerhedsforsøg er påkrævet.
- 5) Kliniske forsøg (feltforsøg) udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis. Afvigelser skal begrundes.
- 6) Sikkerhedsundersøgelserne skal være i overensstemmelse med de relevante krav i Den Europæiske Farmakopé. Afvigelser skal begrundes.
- 7) Sikkerhedsundersøgelser udføres på den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af lægemidlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og sikkerhedstestene udtages i en eller flere batcher, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.
- 8) For laboratorietest, der er beskrevet i afsnit B.1, B.2 og B.3, skal veterinærlægemidlets dosis indeholde den maksimale titer, antigenindhold eller potens. Om nødvendigt kan antigenets koncentration tilpasses for at opnå den påkrævede dosis.
- 9) Sikkerheden ved et immunologisk veterinærlægemiddel påvises for hver kategori måldyreart, i hvilken dets anvendelse er anbefalet, for hver forskriftsmæssig administrationsvej og anvendelsesmåde og under anvendelse af den foreslåede doseringsplan. Det værste tænkelige scenarie kan anvendes for administrationsvej og anvendelsesmåde, hvis det er videnskabeligt begrundet.

- 10) For immunologiske veterinærlægemidler, der består af levende organismer, er der fastsat særlige krav under B.6.
- 11) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal forelægges i overensstemmelse med kravene til prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg som beskrevet i del IIIb.4B, punkt 4, og IIIb.4C, punkt 3.

IIIb.3B. **Prækliniske undersøgelser**

- 1) Sikkerhed ved indgift af en enkelt dosis

Det immunologiske veterinærlægemiddel indgives med den anbefalede dosis og efter hver anbefalet administrationsvej og anvendelsesmåde til dyr af hver art og hver relevant kategori (f.eks. minimumsalder, drægtige dyr, alt efter hvad der er relevant), hvori det er beregnet til anvendelse.

Dyrene observeres og undersøges dagligt for tegn på systemiske og lokale reaktioner, indtil der ikke længere kan forventes reaktioner, men under alle omstændigheder mindst 14 dage efter indgift. Disse undersøgelser skal, hvor det er hensigtsmæssigt, omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og -mikroskopi af injektionsstedet. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Denne undersøgelse kan indgå i undersøgelsen af gentagen dosis i henhold til punkt 3 eller udelades, hvis resultaterne af overdosisundersøgelsen i henhold til punkt 2 ikke viste betydelige tegn på systemiske eller lokale reaktioner. Hvis den udelades, skal de systemiske eller lokale reaktioner, der ses i overdosisundersøgelsen, lægges til grund for beskrivelsen af lægemidlets sikkerhed i produktresuméet.

- 2) Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis

En overdosistestning er kun påkrævet for levende immunologiske veterinærlægemidler.

Der indgives en overdosis af det immunologiske veterinærlægemiddel, som normalt består af ti doser, efter hver anbefalet administrationsvej og anvendelsesmåde til dyr af den mest modtagelige kategori af arter, som lægemidlet er bestemt for, medmindre valget af den mest modtagelige af flere lignende administrationsveje er begrundet. For immunologiske veterinærlægemidler, der indgives ved injektion, skal der ved valg af dosis, administrationsvej(e) og anvendelsesmåde(r) tages højde for den maksimale mængde, som kan indgives på et enkelt injektionssted.

Dyrene observeres og undersøges dagligt i mindst 14 dage efter indgift for tegn på systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Undersøgelserne skal, hvor det er hensigtsmæssigt, 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 enkelt dosis

For immunologiske veterinærlægemidler, som skal indgives mere end én gang ifølge den grundlæggende indgiftsplan, kræves en undersøgelse af gentagen indgift af en dosis for at afsløre eventuelle bivirkninger som følge af en sådan indgift.

Testen gennemføres ved forskriftsmæssig indgift på den mest modtagelige kategori af den art, lægemidlet er bestemt for (som f.eks. visse racer og aldersgrupper).

Antallet af indgifter må ikke være mindre end det anbefalede maksimale antal. For vacciner skal der tages hensyn til antallet af indgifter til primær vaccination og den første revaccination.

Intervallet mellem indgifter kan være kortere end det, der er angivet i produktresuméet. Det valgte interval skal begrundes med hensyn til de foreslåede anvendelsesbetingelser.

Dyrene observeres og undersøges dagligt i mindst 14 dage efter sidste indgift for tegn på systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

4) Undersøgelse af forplantningsevne

Undersøgelse af forplantningsevne overvejes, når det immunologiske veterinærlægemiddel er bestemt til anvendelse eller kan anvendes til drægtige dyr eller æglæggende fugle, og når data tyder på, at det udgangsmateriale, som lægemidlet hidrører fra, kan være en potentiel risikofaktor.

Forplantningsevnen for handyr og for drægtige og ikkedrægtige hundyr undersøges ved den forskriftsmæssige dosis og den mest modtagelige administrationsvej og anvendelsesmåde.

For immunologiske veterinærlægemidler, der anbefales til anvendelse hos drægtige dyr, skal undersøgelsen af forplantningsevnen omfatte sikkerheden ved indgift i hele drægtighedsperioden eller i en specifik del af drægtighedsperioden under hensyntagen til den påtænkte anvendelse af lægemidlet.

Observationsperioden udvides til at omfatte fødsel for at undersøge mulige skadelige virkninger på afkommet, herunder teratogene og abortfremkaldende virkninger.

Disse undersøgelser kan indgå i de sikkerhedsundersøgelser, der er beskrevet i punkt 1, 2, 3, eller i feltforsøgene i afsnit IIIb.3C.

5) Undersøgelse af immunologiske funktioner

For immunologiske veterinærlægemidler, som kan indvirke skadeligt på immunreaktionen hos det vaccinerede dyr eller dets afkom, gennemføres passende test af immunologisk funktion.

6) Særlige krav for levende vacciner

1) Spredning af vaccinstammer

Der gennemføres undersøgelser af spredning af vaccinstammer fra vaccinerede til uvaccinerede dyr, som lægemidlet 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, lægemidlet er bestemt for, og som har stor modtagelighed for levende vaccinstammer. Der skal fremlægges en vurdering af antallet af passager fra dyr til dyr, der sandsynligvis vil forekomme under normale anvendelsesbetingelser, og de potentielle konsekvenser.

2) Spredning i det vaccinerede dyr

Ekskrementer, urin, mælk, æg, sekret fra mund, næse eller andet testes 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 for organismen findes. For så vidt angår levende vacciner mod zoonoser, jf. definitionen i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/99/EF, som er beregnet til anvendelse i dyr bestemt til fødevarereproduktion, skal disse undersøgelser især fokusere på organismens nedbrydelighed på injektionsstedet.

3) Stigning i virulens

Stigning i eller 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 og anvendelsesmåde, der med størst sandsynlighed vil føre til øget virulens og tyder på tilbagevenden til virulens. Der udføres gentagne passager på de fem grupper af de dyr, lægemidlet er bestemt for, medmindre der foreligger begrundelse for at udføre flere passager, eller organismen forsvinder hurtigere fra testdyrene. Hvis organismen ikke replikerer tilstrækkeligt, udføres så mange passager på måldyrearterne som muligt.

4) Vaccinestammens biologiske egenskaber

Der gennemføres om fornødent andre test med henblik på nøjagtig bestemmelse af vaccinestammens iboende biologiske egenskaber (f.eks. neurotropisme).

For vacciner, der indeholder levende genetisk modificerede organismer, og hvor produktet af et fremmed gen inkorporeres i stammen som et strukturelt protein, skal risikoen for ændring af stammens tropisme eller virulens undersøges, og der skal om nødvendigt gennemføres specifikke test.

- 5) Rekombination eller genomisk resortering af stammer
- Sandsynligheden for rekombination eller genomisk resortering med feltstammer eller andre stammer vurderes, og konsekvenserne af sådanne hændelser diskuteres.
- 7) Brugsikkerhed
- Dette afsnit skal omfatte en diskussion af de virkninger, der er konstateret i del IIIb.3A-IIIb.3B, og relatere disse virkninger til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.
- Brugsikkerhed skal behandles i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.
- 8) Interaktion
- Hvis resuméet af lægemidlets egenskaber indeholder oplysninger om kompatibilitet med andre veterinærlægemidler, undersøges sikkerheden i forbindelse hermed. Alle andre kendte interaktioner med veterinærlægemidler skal beskrives.

IIIb.3C. **Kliniske forsøg**

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra kliniske forsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i de samme kliniske forsøg.

IIIb.3D. **Miljørisikovurdering**

- 1) 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.
- 2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:
- a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster
 - b) administrationsvej og anvendelsesmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer
 - c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse eller sekretion af lægemidlet eller dets virksomme stoffer i miljøet, sådanne ekskretorer eller sekreterers nedbrydelighed
 - d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.
- 3) For så vidt angår levende vaccinstammer, som kan være zoonotiske, skal risikoen for mennesker vurderes.
- 4) Hvis konklusionerne fra første fase indikerer en relevant potentiel miljørisiko ved lægemidlet, skal ansøgeren gå videre til anden fase og evaluere veterinærlægemidlets mulige miljørisici. Om fornødent kan der gennemføres yderligere undersøgelser af lægemidlets virkning (i jord, vand og luft, akvatiske systemer, virkning på andre organismer end dem, som lægemidlet er bestemt for).
- 5) For så vidt angår DNA-vacciner er en særlig sikkerhedsmæssig betænkelighed den potentielle risiko for migration af DNA til kønskirtelvæv og potentiel DNA-overførsel til kønsceller fra vaccinerede han- og hundyr og dermed potentiel overførsel til afkom. Ansøgeren skal evaluere og drøfte potentielle risici, som sådanne immunologiske veterinærlægemidler kan udgøre for menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr). Hvis der påvises potentielle risici, skal der foretages undersøgelser af virkningen af vaccinen afhængigt af dens anvendelse hos selskabsdyr eller dyr bestemt til fødevarereproduktion for at give oplysninger om dette punkt.

IIIb.3E. Påkrævet vurdering ved veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer

- 1) Hvis veterinærlægemidlet indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningen ledsages af de dokumenter, der foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF og de specifikke retningslinjer om GMO'er.
- 2) Potentielle negative virkninger på menneskers sundhed og miljøet, som kan opstå ved genoverførsel fra GMO'er til andre organismer eller skyldes genetiske modifikationer, skal vurderes nøjagtigt fra sag til sag. Formålet med en sådan miljörisikovurdering er at udpege og evaluere potentielle direkte og indirekte, umiddelbare eller forsinkede negative virkninger af GMO'en på menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr), og den skal gennemføres i overensstemmelse med principperne i bilag II til direktiv 2001/18/EF.

IIIb.3F. Test for restkoncentrationer, der skal indgå i de prækliniske undersøgelser

- 1) For immunologiske veterinærlægemidler er der normalt ikke behov for undersøgelse af restkoncentrationer.
- 2) Hvis antibiotika, adjuvanter, konserveringsmidler eller andre hjælpestoffer anvendes til fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler til dyr bestemt til fødevareproduktion og/eller indgår i den endelige formulering, skal der tages hensyn til muligheden for, at forbrugerne eksponeres for restkoncentrationer i fødevarer fra behandlede dyr, og om lovgivningen om MRL'er overholdes. Der skal tages hensyn til konsekvenserne for forbrugersikkerhed som følge af deres potentielle tilstedeværelse i det færdige lægemiddel.
- 3) For levende vacciner mod veletablerede zoonotiske sygdomme kan det ud over undersøgelser af spredning være nødvendigt at bestemme de resterende vaccineorganismer på injektionsstedet. Om fornødent skal virkningerne af sådanne restkoncentrationer undersøges.
- 4) Den anbefalede tilbageholdelsestid anføres og drøftes i relation til de undersøgelser for restkoncentrationer, som måtte være gennemført.

IIIb.4. Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)**IIIb.4A. Generelle krav**

- 1) Følgende generelle krav skal overholdes:
 - a) virkningsundersøgelserne skal være i overensstemmelse med de relevante krav i Den Europæiske Farmakopé. Afgivelser skal begrundes.
 - b) det primære parameter, som bestemmelse af virkning baseres på, skal defineres af undersøgelseslederen på tidspunktet for undersøgelsens udformning og må ikke ændres, efter at undersøgelsen er afsluttet
 - c) den planlagte statistiske analyse skal beskrives detaljeret i undersøgelsesprotokollerne
 - d) valg af antigener eller vaccinstammer begrundes ud fra epizootologiske data
 - e) virkningsforsøg, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontroldyr, medmindre dette ikke kan retfærdiggøres af hensyn til dyrevelfærd, og virkningen kan påvises på anden måde.
- 2) Generelt skal prækliniske undersøgelser understøttes af forsøg, der udføres under feltbetingelser.

Når prækliniske undersøgelser fuldt ud understøtter påstandene i produktresuméet, er forsøg udført under feltbetingelser ikke påkrævet.

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra kliniske forsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i de samme kliniske forsøg.

- 3) Alle forsøg skal beskrives i så tilstrækkeligt detaljeret grad, at de kompetente myndigheder kan vurdere dem korrekt. Validiteten af alle teknikker, der anvendes i forsøget, skal påvises.
- 4) Alle opnåede resultater, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, skal fremlægges:
 - a) Et immunologisk veterinærlægemiddels virkning påvises for hver kategori måldyreart, i hvilken dets anvendelse er anbefalet, for hver forskriftsmæssig administrationsvej og anvendelsesmåde og under anvendelse af den foreslåede doseringsplan. Medmindre andet er begrundet, skal immunitetens indtræden og varighed fastslås og underbygges af data fra forsøg.
 - b) Virkningen af passivt erhvervede antistoffer fra moderdyret på virkningen af vacciner, når de gives til dyr i en alder, hvor der stadig er immunitet, som stammer fra moderdyret, skal vurderes på passende vis, hvis det er relevant.
 - c) Virkningen af hver af bestanddelene i multivalente og kombinerede immunologiske veterinærlægemidler påvises. Hvis lægemidlet anbefales til indgift i kombination eller samtidig med et andet veterinærlægemiddel, skal virkningen i forbindelse hermed påvises gennem relevante undersøgelser. Alle kendte interaktioner med andre veterinærlægemidler skal beskrives.
 - d) Når et lægemiddel indgår i en af ansøgeren anbefalet vaccinationsplan, skal dets igangsættende eller forstærkende virkning eller det immunologiske veterinærlægemiddels bidrag til virkningen af planen som helhed påvises.
 - e) Den anvendte dosis skal svare til den mængde af lægemidlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og virkningstestene udtages i en eller flere batcher, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.
 - f) For diagnostiske immunologiske veterinærlægemidler, som indgives på dyr, anfører ansøgeren, hvorledes reaktionerne på lægemidlet skal fortolkes.
 - g) For så vidt angår vacciner, der skal gøre det muligt at sondre mellem vaccinerede og inficerede dyr (markørvacciner), hvor virkningsoplysningen er baseret på in vitro-diagnostiske test, forelægges tilstrækkelige data om de diagnostiske test til, at der kan foretages en passende vurdering af oplysningerne om markøregenskaberne.

IIIb.4B. **Prækliniske undersøgelser**

- 1) I princippet gennemføres påvisningen af virkning under velkontrollerede laboratorieforhold ved belastning efter forskriftsmæssig indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel på det dyr, lægemidlet er bestemt for. Forholdene, under hvilke belastningen finder sted, skal afspejle de naturlige betingelser for infektion. Der skal afgives nærmere oplysninger om belastningsstammen og dens relevans.
- 2) For levende vacciner skal det lægemiddel, der anvendes til virkningstest, udtages fra en eller flere batcher, der indeholder mindst mulig titer eller potens. For andre lægemidler anvendes lægemidler fra batcher med det mindst mulige aktive indhold eller den mindst mulige potens, der forventes ved gyldighedsperiodens udløb, medmindre andet er begrundet.
- 3) 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, lægemidlet er bestemt for, skal så vidt muligt specificeres og dokumenteres.
- 4) For alle prækliniske undersøgelser gives følgende oplysninger:
 - a) et resumé
 - b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis for prækliniske undersøgelser, hvis det er relevant
 - c) navn på den institution, der udfører undersøgelserne

- d) 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
- e) hvorvidt kontroldyrene har fået et placebopræparat eller ikke har været genstand for behandling
- f) for så vidt angår behandlede dyr og i det omfang, det er relevant, om de modtog det testede lægemiddel eller et andet lægemiddel, der er godkendt i Unionen
- g) alle generelle og individuelle observationer og opnåede resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser), hvad enten de er gunstige eller ugunstige. Disse data beskrives så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning. De individuelle data fremlægges i tabelform. Til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af gengivelser af optegnelser, mikrofotografier osv.
- h) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
- i) antal dyr, der er udgået af undersøgelserne før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
- j) statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af testene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne
- k) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
- l) alle detaljer om andre veterinærlægemidler, som måtte indgives som led i gennemførelse af undersøgelsen
- m) eventuelle andre observationer og afvigelser fra protokollen og eventuel indvirkning på resultaterne
- n) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og virkning.

IIIb.4C. **Kliniske forsøg**

- 1) Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra feltforsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i det samme feltforsøg.
- 2) Hvis lægemidlets virkning ikke kan belyses gennem prækliniske undersøgelser, kan det tillades, at der alene gennemføres feltforsøg.
- 3) Oplysninger om feltforsøg skal være tilstrækkeligt udførlige til at danne grundlag for en objektiv vurdering. De skal omfatte følgende:
 - a) et resumé
 - b) en erklæring om overholdelse af god klinisk praksis
 - c) forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer
 - d) sted og dato for indgift, identitetskode, som kan forbindes til dyreejerens navn og adresse
 - e) udførlige oplysninger om forsøgsprotokollen med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger som f.eks. administrationsvej og anvendelsesmåde, indgiftsplan, dosering, kategorier af dyr, observationens varighed, serologisk respons og andre undersøgelser af dyrene efter indgift
 - f) hvorvidt kontroldyrene har fået et placebopræparat, et konkurrerende lægemiddel eller ikke har været genstand for behandling
 - g) identifikation af behandlede dyr og kontroldyr (i gruppe eller enkeltvis, alt efter hvad der er relevant), såsom art, race eller stamme, alder, vægt, køn, fysiologisk status

- h) kort beskrivelse af opdræt og fodring med angivelse af art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer i foderet
- i) alle oplysninger om observationer, ydelser og resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser); i tilfælde af individuelle test og målinger gives oplysningerne for hvert enkelt individ
- j) statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af testene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne
- k) alle observationer og resultater af forsøgene, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, med fyldestgørende angivelse af observationer og resultater af de objektive test af aktivitet, som indgår i vurderingen af lægemidlet; de anvendte metoder skal angives, og betydningen af eventuelle iagttagne afvigelser i resultaterne skal forklares
- l) indvirkning på dyrenes ydelse
- m) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
- n) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
- o) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
- p) alle oplysninger om andre veterinærlægemidler, der er blevet anvendt enten før eller samtidigt med det testede lægemiddel eller i observationsperioden; alle konstaterede interaktioner skal anføres
- q) eventuelle andre observationer og afvigelser fra protokollen og eventuel indvirkning på resultaterne
- r) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og virkning.

AFSNIT IV

KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**IV.1. Ansøgninger vedrørende generiske veterinærlægemidler**

- IV.1.1. Ansøgninger i henhold til artikel 18 (generiske veterinærlægemidler) skal indeholde de data, der er omhandlet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit II. Hvis det kræves, skal der i henhold til artikel 18, stk. 7, indgå en miljørisikovurdering. Dossieret skal desuden indeholde data, der viser, at lægemidlet har samme kvalitative og kvantitative sammensætning i det virksomme stof/de virksomme stoffer og den samme dispenseringsform som referencelægemidlet; og data, der viser bioækvivalens med referencelægemidlet eller en begrundelse for, hvorfor sådanne undersøgelser ikke er blevet foretaget i henhold til gældende retningslinjer. Alle orale dispenseringsformer med øjeblikkelig udløsning skal betragtes som samme dispenseringsform.

For biologiske (herunder immunologiske) veterinærlægemidler anses den generiske standardtilgang i princippet ikke for at være hensigtsmæssig, og der skal anvendes en hybrid tilgang (se del IV.2).

- IV.1.2. For generiske veterinærlægemidler skal de kritiske ekspertrapporter om sikkerhed og virkning især fokusere på følgende elementer:
- a) grundene til, at der påstås at være bioækvivalens
 - b) et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og, hvis det er relevant, af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), samt en evaluering af disse urenheder
 - c) en evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller andre oplysninger, der kan understøtte påstanden om bioækvivalens, i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort
 - d) eventuelle supplerende data med henblik på at påvise ækvivalensen af sikkerheds- og virkningsegenskaber for forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof

- e) en gennemgang af risikovurderingen af brugersikkerheden med fokus på forskelle mellem generiske veterinærlægemidler og referenceveterinærlægemidler (f.eks. sammensætningen af hjælpestoffer)
- f) en gennemgang af miljørisikovurderingen, hvis det er relevant.

IV.1.3. For en ansøgning om et generisk veterinærlægemiddel, der indeholder et antimikrobielt stof, skal der gives oplysninger om resistensniveauet, som det fremgår af bibliografiske data.

IV.1.4. For et generisk veterinærlægemiddel, der indeholder et antiparasitært stof, skal der gives oplysninger om resistensniveauet, som det fremgår af bibliografiske data.

IV.1.5. For så vidt angår generiske veterinærlægemidler beregnet til intramuskulær, subkutan eller transdermal indgift, fremlægges følgende yderligere data:

- a) dokumentation for ækvivalent eller afvigende nedbrydning af restkoncentrationer fra indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af restkoncentrationsnedbrydning
- b) dokumentation for tolerance hos målarterne ved indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af tolerancen hos målarterne.

IV.2. **Ansøgninger vedrørende hybride veterinærlægemidler**

IV.2.1. Ansøgninger i henhold til artikel 19 (hybride veterinærlægemidler) vedrører veterinærlægemidler, som ligner et referenceveterinærlægemiddel, men som ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk veterinærlægemiddel.

IV.2.2. For sådanne ansøgninger skal der gives følgende oplysninger:

- a) alle de data, der er omhandlet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit II eller III, alt efter hvad der er relevant
- b) for så vidt angår dossierets del 3 og 4 kan hybridansøgninger delvis baseres på resultaterne af passende sikkerheds- og restkoncentrationsundersøgelser, prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg for et allerede godkendt referenceveterinærlægemiddel og til dels på nye data. Nye data skal omfatte en sikkerhedsrisikovurdering for brugerne og en miljørisikovurdering i overensstemmelse med artikel 18, stk. 7, hvis det er relevant. For relevante lægemidler (f.eks. antimikrobielle, antiparasitære) skal risikoen for udvikling af resistens desuden imødegås, hvis det er relevant.

IV.2.3. Hvis der er tale om biologiske (herunder immunologiske) veterinærlægemidler, skal der foretages en omfattende sammenligning, der vedrører kvalitet, sikkerhed og virkning.

IV.2.4. Når der henvises til data fra et andet godkendt veterinærlægemiddel, skal der gives en begrundelse for anvendelsen og relevansen af disse data for det nye lægemiddel.

IV.2.5. Omfanget af nye data, der kræves til støtte for sikkerhed og virkning, afhænger af det enkelte nye lægemiddels særlige egenskaber og dets forskelle i forhold til referenceveterinærlægemidlet og fastlægges fra sag til sag. Nye prækliniske og kliniske data for det nye lægemiddel skal fremlægges for alle aspekter, hvor referenceveterinærlægemidlet ikke yder relevant støtte.

IV.2.6. Hvis der gennemføres nye undersøgelser med batcher af et referenceveterinærlægemiddel, der er godkendt i et tredjeland, skal ansøgeren påvise, at referenceveterinærlægemidlet er blevet godkendt i overensstemmelse med krav, der svarer til dem, der er fastsat i Unionen, og er så tilstrækkeligt ensartede, at de kan erstatte hinanden i de prækliniske undersøgelser eller kliniske forsøg.

IV.3. Ansøgninger vedrørende kombinationsveterinærlægemidler

- IV.3.1. En ansøgning vedrørende et fast kombinationslægemiddel med individuelle virksomme stoffer, som allerede har været genstand for en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel i EØS, skal fremlægges i henhold til artikel 20.

Et fast kombinationslægemiddel, der indeholder mindst ét nyt virksomt stof, som endnu ikke er godkendt for et veterinærlægemiddel i EØS, skal fremlægges i henhold til artikel 8.

- IV.3.2. For ansøgninger indgivet i henhold til artikel 20 skal der fremlægges et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4.

- IV.3.3. Der skal fremlægges en god videnskabelig begrundelse baseret på gyldige behandlingsprincipper for kombinationen af virksomme stoffer, herunder kliniske data, som påviser behovet for og bidraget fra alle virksomme stoffer på behandlingstidspunktet.

- IV.3.4. Generelt skal alle data om sikkerhed og virkning fremlægges for det faste kombinationslægemiddel, og data om sikkerhed og virkning for de enkelte virksomme stoffer kræves ikke, medmindre deres individuelle farmakologiske egenskaber skal præciseres.

- IV.3.5. Hvis ansøgeren har adgang til data om sikkerheden og virkningen af et individuelt kendt virksomt stof med tilstrækkelig detaljeringsgrad, kan disse data fremlægges for at undgå, at der er behov for visse undersøgelser med den faste kombination, eller bidrage med relevante oplysninger. I så fald skal den mulige interaktion mellem virksomme stoffer også undersøges.

- IV.3.6. Brugsikkerhedsvurdering, miljørisikovurdering, undersøgelser af restkoncentrationsnedbrydning og kliniske undersøgelser skal udføres med det faste kombinationslægemiddel.

- IV.3.7. Medmindre udeladelsen er begrundet, skal der fremlægges en sikkerhedsundersøgelse for de dyr, lægemidlet er bestemt for, med den endelige formulering.

IV.4. Ansøgninger baseret på informeret samtykke

- IV.4.1. Ansøgninger i henhold til artikel 21 vedrører lægemidler, der har samme sammensætning, dispenseringsform og fremstillingsproces (herunder råvarer og udgangsmaterialer, procesparametre og fremstillingssteder) som allerede godkendte veterinærlægemidler.

- IV.4.2. Dossieret for sådanne ansøgninger skal kun indeholde data for del 1A og 1B som beskrevet i bilag I (punkt 1-6.4), forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen for det allerede godkendte veterinærlægemiddel skriftligt har givet ansøgeren sit samtykke til at henvise til indholdet af del 1C, 2, 3 og 4 i dossieret for det pågældende lægemiddel. I så fald er der heller ikke behov for at fremlægge kritiske ekspertrapporter om kvalitet, sikkerhed og virkning. Ansøgeren skal fremlægge dokumentation for det skriftlige samtykke sammen med ansøgningen.

IV.5. Ansøgninger baseret på bibliografiske data

- IV.5.1. Hvad angår veterinærlægemidler, for hvilke det virksomme stof/de virksomme stoffer finder almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin, jf. artikel 22, og er virkningsfulde og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser.

- IV.5.2. Der fremlægges et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4. Ansøgeren skal fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilag. For del 3 og 4 skal der fremlægges en detaljeret videnskabelig bibliografi sammen med oplysninger, der dokumenterer, at der er en passende forbindelse mellem bibliografiske referencer og veterinærlægemidlet, for så vidt angår sikkerhed og virkning. Det kan være nødvendigt at supplere de bibliografiske data med dokumentation, der er specifik for lægemidlet, f.eks. brugsikkerheds- og miljørisikovurderinger eller data fra undersøgelser af restkoncentrationer for at begrunde eventuelle foreslåede tilbageholdelsestider.

- IV.5.3. De særlige regler i del IV.5.3.1-IV.5.3.12 finder anvendelse med henblik på at påvise en almindeligt anerkendt veterinær anvendelse.

- IV.5.3.1. For at fastslå en almindelig anerkendt veterinærmedicinsk anvendelse af bestanddele i veterinærlægemidler skal der tages hensyn til følgende faktorer:
- a) det tidsrum, hvori et virksomt stof regelmæssigt er blevet anvendt i den dyreart, lægemidlet er bestemt for, ved anvendelse af den foreslåede administrationsvej og dosering
 - b) kvantitative aspekter af anvendelsen af det virksomme stof/de virksomme stoffer under hensyntagen til, i hvilket omfang stoffet/stofferne er blevet anvendt i praksis, og omfanget af den geografiske anvendelse
 - c) graden af videnskabelig interesse i anvendelse af det virksomme stof/de virksomme stoffer (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur)
 - d) kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.
- IV.5.3.2. Det kan være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige virksomme stoffers almindeligt anerkendte anvendelse. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en almindeligt anerkendt anvendelse inden for veterinærmedicin af et lægemiddels bestanddel, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som veterinærlægemiddel i Unionen.
- IV.5.3.3. Anvendelse inden for veterinærmedicin betyder ikke udelukkende anvendelse som godkendt veterinærlægemiddel. Almindeligt anerkendt veterinær anvendelse henviser til anvendelse til et specifikt terapeutisk formål hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for.
- IV.5.3.4. Hvis der foreslås et stof i almindelig anerkendt anvendelse til helt nye terapeutiske indikationer, er det ikke muligt udelukkende at henvise til en almindeligt anerkendt veterinær anvendelse. Der skal fremlægges yderligere data om den nye terapeutiske indikation sammen med passende sikkerheds- og restkoncentrationstest samt prækliniske og kliniske data, og i så fald er det ikke muligt at ansøge i henhold til artikel 21.
- IV.5.3.5. Den offentliggjorte dokumentation, som ansøgeren forelægger, skal være frit tilgængelig for offentligheden og offentliggøres af en velrenommeret kilde, helst fagfællebedømt.
- IV.5.3.6. Dokumentation skal indeholde tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering.
- IV.5.3.7. Dokumentation skal omfatte alle aspekter vedrørende sikkerheds- og/eller virkningsvurderingen af lægemidlet, når det anvendes ved den foreslåede indikation i den dyreart, lægemidlet er bestemt for, og efter forskrifterne for administrationsvej og dosering. Dokumentation skal omfatte eller henvise til en oversigt over den relevante litteratur under hensyntagen til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringer i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser.
- IV.5.3.8. Al dokumentation, både gunstig og ugunstig, skal fremlægges. Med hensyn til bestemmelserne om almindeligt anerkendt veterinær anvendelse er det særligt nødvendigt at påpege, at bibliografisk henvisning til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende test og forsøg kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse dokumentationskilder beskrives og begrundes på tilfredsstillende vis af ansøgeren.
- IV.5.3.9. Offentlige vurderingsrapporter eller informationsresuméer kan ikke anses for at give tilstrækkelige oplysninger, bortset fra den vurderingsrapport, som agenturet offentliggør efter en evaluering af en ansøgning om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, som kan anvendes på passende vis som litteratur, navnlig i forbindelse med sikkerhedstest.
- IV.5.3.10. Man skal især være opmærksom på manglende oplysninger, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller virkningsniveau, skønt der mangler nogle oplysninger.
- IV.5.3.11. De kritiske ekspertrapporter om sikkerhed og virkning 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 lægemiddel, der er undersøgt i bibliografien, på tilfredsstillende vis eller videnskabeligt kan forbindes med det lægemiddel, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.
- IV.5.3.12. Erfaringer efter markedsføring med andre lægemidler, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

IV.6. Ansøgninger til begrænsede markeder

- IV.6.1. Der kan udstedes en markedsføringstilladelse for et begrænset marked, hvis der ikke foreligger fuldstændige sikkerheds- og/eller virkningsdata, og hvis ansøgeren, jf. artikel 23, påviser, at lægemidlet er beregnet til anvendelse på et begrænset marked, og at fordelene ved tilgængeligheden af det nye lægemiddel opvejer den risiko, der er forbundet med udeladelsen af nogle af de sikkerheds- eller virkningsdata, der kræves i henhold til dette bilag.
- IV.6.2. For sådanne ansøgninger skal ansøgeren fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilag.
- IV.6.3. For del 3 og 4 kan nogle af de sikkerheds- eller virkningsdata, der kræves i henhold til dette bilag, udelades. For så vidt angår omfanget af sikkerheds- og virkningsdata, der kan udelades, skal der tages hensyn til de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

IV.7. Ansøgninger under særlige omstændigheder

- IV.7.1. Under særlige omstændigheder vedrørende dyre- eller folkesundheden kan der i henhold til artikel 25 udstedes en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel med forbehold af visse særlige forpligtelser, betingelser og/eller begrænsninger.
- IV.7.2. For sådanne ansøgninger skal ansøgeren indsende del 1 som beskrevet i dette bilag sammen med en begrundelse for, hvorfor fordelene ved det pågældende veterinærlægemiddels umiddelbare tilgængelighed på markedet opvejer den risiko, der er forbundet med, at der ikke er fremlagt visse data om kvalitet, sikkerhed eller virkning.
- IV.7.3. For del 2, 3 og 4 kan visse data vedrørende kvalitet, sikkerhed eller virkning, som kræves i henhold til dette bilag, udelades, hvis ansøgeren begrunder, at disse data ikke kan fremlægges på indgivelsestidspunktet. For så vidt angår bestemmelsen af de væsentlige krav for sådanne ansøgninger, skal der tages hensyn til de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.
- IV.7.4. Der kan anmodes om undersøgelser efter tilladelse til markedsføring som led i betingelserne for markedsføringstilladelse, og de skal udformes, gennemføres, analyseres og præsenteres i overensstemmelse med de generelle principper for kvalitets-, sikkerheds- og virkningstest, der er fastsat i dette bilag, og relevante vejledninger, alt efter hvilket spørgsmål der skal behandles i undersøgelsen.

AFSNIT V

KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER

I dette afsnit fastlægges de særlige krav til bestemte veterinærlægemidler, der vedrører egenskaberne for de virksomme stoffer, der findes deri.

V.1. Veterinærlægemidler til nye terapiformer**V.1.1. Generelle krav**

- V.1.1.1. Afhængigt af det virksomme stof og virkningsmåden kan et veterinærlægemiddel til nye terapiformer falde ind under en af de tre produktkategorier:
- veterinærlægemidler, bortset fra biologiske veterinærlægemidler
 - biologiske veterinærlægemidler, bortset fra immunologiske veterinærlægemidler
 - immunologiske veterinærlægemidler.
- V.1.1.2. Ansøgninger om markedsføringstilladelse for veterinærlægemidler til ny terapiformer som anført i artikel 4, stk. 43, skal generelt følge det format og de datakrav, der er beskrevet i afsnit II eller III i dette bilag, afhængigt af, hvordan den nye terapiform kategoriseres. Et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4, skal normalt forelægges i overensstemmelse med kravene i afsnit II eller III og eventuelle relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Afvigelser fra kravene i dette bilag kan være mulige, hvis det er begrundet. Hvis det er relevant, og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til nye terapiformer, kan yderligere krav være relevante for bestemte lægemiddeltypen.

- V.1.1.3. Fremstillingsprocesserne for veterinærlægemidler til nye terapiformer skal være i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis (GMP), der om nødvendigt tilpasses for at afspejle disse lægemidlers særlige karakter. Der skal udarbejdes særlige retningslinjer for veterinærlægemidler til nye terapiformer for på passende vis at afspejle fremstillingsprocessens særlige karakter.
- V.1.1.4. Afhængigt af den særlige karakter hos et lægemiddel til nye terapiformer kan anvendelsen af lægemidlet potentielt være forbundet med særlige risici. Disse risici identificeres ved hjælp af en risikoprofileringsmetode til at identificere de risici, der er forbundet med det specifikke lægemiddel, og de risikofaktorer, der bidrager til disse risici. I denne forbindelse vil risici være eventuelle negative virkninger, der kan tilskrives anvendelsen af lægemidlet til nye terapiformer, som berører målgruppen og/eller brugeren, forbrugeren og/eller miljøet. Risikoanalysen kan dække hele udviklingen. Risikofaktorer, der kan tages i betragtning, omfatter udgangsmaterialets (cellernes osv.) oprindelse, virkningsmåde i dyret (proliferation, initiering af immunrespons, permanens i kroppen osv.), cellemanipulationsniveauet (f.eks. fremstillingsprocessen), kombinationen af det virksomme stof med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, omfanget af den evne, som virus og mikroorganismer, der anvendes in vivo, har til replikation, graden af nukleinsyresekvensers eller geners integration i genomet, langtidsfunktionaliteten, risikoen for onkogenicitet, ikke mål-virkninger og administrationsmåde eller anvendelsesmåde.
- V.1.1.5. På grundlag af evalueringen af oplysningerne om de identificerede risici og risikofaktorer fastlægges der en særlig profil for hver enkelt risiko, der er forbundet med et bestemt lægemiddel, og som kan anvendes til at fastlægge og begrunde, hvordan det fremlagte datasæt giver den fornødne garanti for kvalitet, sikkerhed og virkning og er tilstrækkelig til at understøtte en ansøgning om markedsføringstilladelse, navnlig for så vidt angår de aspekter af veterinærlægemidler til nye terapiformer, der ligger ud over den nuværende viden.
- V.1.1.6. For at afhjælpe datamangler eller usikkerheder på tidspunktet for produktgodkendelsen kan gennemførelsen af foranstaltninger eller undersøgelser efter tilladelse til markedsføring overvejes fra sag til sag. Med henblik på at påvise tidlige eller forsinkede tegn på bivirkninger, forebygge kliniske konsekvenser af sådanne bivirkninger og sikre rettidig behandling og indhente oplysninger om den langsigtede sikkerhed og virkning for veterinærlægemidler til nye terapiformer skal en risikostyringsplan indeholde en detaljeret beskrivelse af de foranstaltninger, der er planlagt for at sikre en sådan opfølgning.
- V.1.1.7. For alle lægemidler til nye terapiformer, navnlig dem, der betragtes som et fremspirende område inden for veterinærmedicin, anbefales det at rådføre sig med agenturet i god tid inden indsendelse af dossieret om markedsføringstilladelse med henblik på at klassificere lægemidlet, fastlægge den relevante dossierstruktur og modtage relevante oplysninger om det supplerende datasæt, der kan være nødvendige for at understøtte kvalitet, sikkerhed og virkning.
- V.1.2. **Kvalitetskrav**
- V.1.2.1. Generelt skal der indsendes en beskrivelse af sammensætningen, fremstillingsmetoden, produktionens ensartethed, kontrol af udgangsmaterialer, kontroller gennemført under fremstillingsprocessen, testning af det færdige lægemiddel, herunder gennemførelse af en aktivitetstest eller en kvantificering af det virksomme stof og stabilitetsdata.
- V.1.2.2. Datakravene til fremstilling og testning af veterinærlægemidler til nye terapiformer af biologisk oprindelse, der er klassificeret som et biologisk lægemiddel eller som et immunologisk lægemiddel, skal generelt være i overensstemmelse med datakravene for biologiske eller immunologiske lægemidler (som beskrevet i dette bilags afsnit III), herunder behovet for en relevant potenstest. Der kan være tilfælde, hvor der gælder yderligere krav, f.eks. celle- og vektorgenkonstruktioner.
- V.1.2.3. For veterinærlægemidler til nye terapiformer fremstillet ved kemisk syntese gælder datakravene for andre veterinærlægemidler end biologiske lægemidler (som beskrevet i dette bilags afsnit II) generelt. Der kan være tilfælde, hvor der gælder yderligere krav, f.eks. en relevant potenstest.

V.1.3. Sikkerhedskrav

- V.1.3.1. Afhængigt af lægemidlets art og påtænkte anvendelse kan yderligere data til vurdering af sikkerheden for måldyret, brugeren, forbrugeren eller miljøet være relevante som fastlagt ved en risikoanalyse i hvert enkelt tilfælde.
- V.1.3.2. Der skal tages hensyn til kravene i direktiv 2001/18/EF, når det behandlede dyr selv kan blive en genetisk modificeret organisme. Direktiv 2001/18/EF finder ganske vist anvendelse på færdige lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer, men det er fortsat den bedste tekniske vejledning, der i øjeblikket findes til at opstille de nødvendige data. Et af de vigtigste spørgsmål er integreringen af DNA i kimmøller (som således kan overføres til afkom) eller den potentielle overførsel af de genetisk modificerede celler til afkom. Det skal også bemærkes, at dette problem ikke er helt det samme, når selskabsdyr og dyr bestemt til fødevarerproduktion tages i betragtning (konsum af lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer).
- V.1.3.3. For stoffer, der er beregnet til integration i eller redigering af genomet, skal der udføres passende test for at vurdere risikoen for ændringer uden for målgruppen og/eller mutationer ved indsættelse.

V.1.4. Krav til virkning

- V.1.4.1. Kravene til virkningsdata varierer primært afhængigt af de påtænkte indikationer for anvendelse hos de dyrearter, lægemidlet er bestemt for. Afhængigt af kategoriseringen af lægemidlet til nye terapiformer og den påtænkte anvendelse hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kan de virkningskrav, der er fastsat i afsnit II eller III, finde anvendelse på et veterinærlægemiddel til nye terapiformer.
- V.1.4.2. De angivne indikationer skal underbygges af passende data for den dyreart, lægemidlet er bestemt for.

V.1.5. Særlige datakrav for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer**V.1.5.1. Principper**

- V.1.5.1.1. Under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til nye terapiformer, kan der være behov for særlige krav ud over standardkravene til vurdering af kvalitet, sikkerhed og virkning.
- V.1.5.1.2. I de følgende afsnit fremhæves de særlige krav, der skal tages i betragtning for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer. De særlige krav, der er fastsat for en bestemt type lægemidler til nye terapiformer, udgør en ikke-udtømmende liste over krav, der eventuelt skal tilpasses til det pågældende lægemiddel fra sag til sag og på grundlag af en risikoanalyse.
- V.1.5.1.3. I alle tilfælde og navnlig i forbindelse med nye terapiformer, der betragtes som fremspirende inden for veterinærmedicin, skal ansøgerne tage hensyn til den aktuelle viden om veterinærmedicin og de videnskabelige retningslinjer, som agenturet og Kommissionen har offentliggjort, jf. afsnit I i dette bilag.

V.1.5.2. Veterinærlægemidler til genterapi

- V.1.5.2.1. Lægemidler til genterapi er biologiske veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til dyr med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en genetisk sekvens. Deres terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som de indeholder, eller til produktet af denne sekvens' genetiske ekspresion.
- V.1.5.2.2. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:
- Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af celler, alt efter hvad der er relevant, efterfølgende dyrkning og præservering af de genetisk modificerede celler, under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.
 - For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller en virus, skal der gives data om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets cellecyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.

- c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i de relevante afsnit i dossieret og navnlig kontaminering med replikationskompetente virus, hvis vektoren er replikationsinkompetent.
- d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.
- e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes. For genetisk modificerede celler gælder — ud over de særlige krav til lægemidler til genterapi — også kvalitetskravene for lægemidler til celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv.
- f) Indsættelser uden for målgruppen (der f.eks. fører til tumorer/kræft, metaboliske dysfunktioner) og mutationer ved indsættelse og genotoksicitet (indsættelse af genetiske elementer og ekspression af DNA-modificerende proteiner som mediatorer for genotoksiske bivirkninger) i målarter skal tages i betragtning.
- g) Der skal fremlægges undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre andet er begrundet.

V.1.5.3. **Regenerativ medicin, vævsteknologi og veterinærlægemidler til celleterapi**

V.1.5.3.1. Regenerative lægemidler anses for at omfatte en bred vifte af lægemidler og terapiformer, der generelt har til formål at genoprette funktioner. Disse lægemidler omfatter cellebaserede terapier, hvori lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv er omfattet.

V.1.5.3.2. Veterinærlægemidler til celleterapi er biologiske veterinærlægemidler, der indeholder eller består af celler eller væv, der har været genstand for væsentlig manipulation med hensyn til enten art eller funktion, således at de biologiske egenskaber, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske anvendelse, er blevet ændret, eller af celler eller væv, der ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlige funktion(er) hos modtageren og donoren. De præsenteres som havende egenskaber for eller anvendes i eller gives til dyr med henblik på behandling, forebyggelse eller diagnosticering af en sygdom gennem deres cellers eller vævs farmakologiske, immunologiske eller metaboliske virkning eller regenerering, reparation eller udskiftning af væv.

V.1.5.3.3. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

- a) Der skal gives kortfattede oplysninger om udtagning og testning af animalsk væv og celler, der anvendes som udgangsmateriale. Hvis ikke-raske celler eller væv anvendes som udgangsmateriale, skal deres anvendelse begrundes.
- b) Den potentielle variabilitet, der indføres via de animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assay, fastsættelse af specifikationer og stabilitet.
- c) For genetisk modifikation af cellerne finder de tekniske krav, der er fastsat for lægemidler til genterapi, anvendelse.
- d) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede agenser og cellulære kontaminanter), levedygtighed, potens, karyologi, tumorigenicitet og egnethed for den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.
- e) Virkningen af og interaktionen mellem alle bestanddele, der kan forventes at interagere (direkte eller som følge af nedbrydning eller metabolisme) med de virksomme stoffer, skal undersøges.
- f) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler.

V.1.5.4. Veterinærlægemiddel, der er specielt beregnet til bakteriofagterapi

- V.1.5.4.1. Bakteriofager er virus, der er afhængige af bakterieværter for at kunne spredes, og virker meget specifikt på visse bakteriestammer. Bakteriofagterapi kan f.eks. anvendes som et alternativ til antibiotika. Generelt består bakteriofager af et genom, der består af enkelt- eller dobbeltstrenget DNA eller RNA, der er indkapslet af et proteinkapsid. På grund af de mange forskellige tilsigtede mål for behandling og bakteriofagernes specificitet vil det være nødvendigt at vælge den passende bakteriofagstamme i forhold til den sygdomsfremkaldende bakteriestamme fra sag til sag for det enkelte sygdomsudbrud.
- V.1.5.4.2. Kvaliteten og mængden af bakteriofager, der skal anvendes i det færdige lægemiddel, varierer normalt. Derfor vil en fast kvalitativ og kvantitativ sammensætning af bakteriofager ikke være normen, da fagerne skal tilpasses løbende. På grundlag heraf er det nødvendigt at etablere og vedligeholde et lager af frø af bakteriofagstammer (som kan sammenlignes med en multi-strain-metode).
- V.1.5.4.3. Bakteriofager samt værtsbakterie- og mastercellebanker til fremstilling skal helst fremstilles på grundlag af et master seed-system. Det skal bekræftes, at den anvendte bakteriofag er lytisk.
- V.1.5.4.4. Fravær af resistensgener og fravær af gener, der koder for virulensfaktorer, skal vises på alle master seeds.
- V.1.5.4.5. Indikationen skal være for profylaktisk, metafylaktisk og/eller terapeutisk behandling af en eller flere specifikke infektioner eller infektionssygdomme. Behandlingens virkning er knyttet til den lytiske aktivitet i fager, der fører til bakteriedræbende aktivitet på bakteriofager med specificitet for den pågældende bakteriestamme.
- V.1.5.4.6. For genetisk modificerede fager beskrives den genetiske modifikation.

V.1.5.5. Nanoteknologisk afledt veterinærlægemiddel

- V.1.5.5.1. Nanoteknologi ses primært som en teknologi til at generere bærere for kemisk fremstillede stoffer, men kan også være bærere for biologiske stoffer. Anvendelsen af nanopartikler kan være en måde at kontrollere tilførslen af stoffer med lav opløselighed eller toksiske forbindelser på.
- V.1.5.5.2. »Nanoteknologi« dækker over udformning, karakterisering og fremstilling af nanomaterialer ved at styre form og størrelse på nanoskalaen (op til ca. 100 nm).
- V.1.5.5.3. »Nanopartikler« anses for at have to eller flere dimensioner i nanoskala.
- V.1.5.5.4. På veterinærområdet er nanopartikler til lægemiddelfremføringssystemer relevante som »nanoteknologisk afledte produkter«. Nanopartikler konjugeres med stoffer for at ændre de farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske egenskaber. mRNA-lægemidler er snarere indkapslet i nanopartikelfremføringssystemer.
- V.1.5.5.5. Ud over de kvalitetsdatakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:
- a) partikelstørrelsesfordelingen bestemmes
 - b) der skal anvendes en egnet in vitro-test for deres funktion og mulige fremføringskapacitet (hvis de anvendes som et lægemiddelfremføringssystem).
- V.1.5.5.6. Med hensyn til sikkerhed kan den type farer, der opstår ved brug af nanopartikler til fremføring af lægemidler, være mere vidtgående end konventionelle farer, der er forbundet med kemikalier i klassiske fremføringsmatricer. Derfor skal følgende aspekter tages i betragtning med hensyn til sikkerhed:
- a) Nanopartikler til lægemiddelfremføring kan påvirke lægemidlets toksicitet. Det virksomme stofs toksicitet er afgørende for lægemidlet, men nanopartiklens toksicitet for lægemiddelfremføringen skal også tages i betragtning, da de kan indebære specifikke risici (agglomerater, cytotoxicitet), kan overføre urenheder ved adsorption, kan generere toksiske materialer ved nedbrydning eller opløsning eller kan overføres gennem fysiologiske barrierer (blod-hjernebarriere, føtoplacentær barriere, celle- og kernemembraner osv.). I denne sammenhæng gælder følgende:

- i) når fysiologiske barrierer krydses, skal nanopartiklers virkning for lægemiddelfremføring undersøges for de(t) pågældende organ(er)
 - ii) virkningen af agglomerater skal undersøges i de forskellige målorganer med særlig fokus på risikoen for emboli i de mindre blodkar
 - iii) sikkerhedsspørgsmål i forbindelse med nanopartikler til lægemiddelfremføring kan være forbundet med en akkumulerende virkning, en nedbrydningsprofil eller persistens i kroppen med negative virkninger for de pågældende organers funktioner
 - iv) der kan også være sikkerhedsspørgsmål på celleniveau. Celler er måske ikke altid i stand til at fjerne nanopartikler, der overføres gennem cellemembranen, hvilket fører til cytotoxicitet, navnlig via induktion af oxidativt stress. De toksikologiske assay, der skal gennemføres, skal kunne bruges til at vurdere denne cytotoxicitet og de dermed forbundne aspekter som f.eks. generering af giftfrie radikaler og biopersistens.
- b) Den toksikologiske profil af de virksomme stoffer i nanopartikler til lægemiddelfremføring kan variere, da de kan fordeles forskelligt i forskellige indre organer (forskellig opløselighed i biologiske matricer), og da de uventet kan krydse forskellige biologiske barrierer i kroppen, som f.eks. hjernebarrieren.
- c) De bivirkninger, der er forbundet med de virksomme stoffer, kan forværres, når de fremføres af nanopartikler.
- d) For nanomedicin blev der allerede konstateret immunsikkerhedsproblemer, som f.eks. immunotoksicitet (direkte beskadigelse af immunceller), immunstimulering, immunsuppression og immunmodulation (som f.eks. komplementaktivering, betændelse, aktivering af medfødt eller afpasset immunitet).
- e) Nanopartiklers evne til at fremkalde inflammatoriske eller allergiske reaktioner skal tages i betragtning. Evnen til at trænge ind i blodstrømmen og fremkalde inflammatoriske reaktioner kan føre til dissemineret intravaskulær koagulation eller fibrinolyse med yderligere konsekvenser som f.eks. trombose. Nanopartiklernes hæmokompatibilitet skal derfor kontrolleres.

V.1.5.6. RNA-antisensterapi og RNA-interferensterapilægemidler

- V.1.5.6.1. Lægemidler til antisensterapi og interferensterapi kan genereres ved syntese eller ved rekombinante teknikker.
- V.1.5.6.2. Antisens-RNA er et enkeltstrengt RNA, der supplerer et messenger-RNA, som koder for protein, og med hvilket det hybridiserer, og derved blokeres dets omsætning til protein.
- V.1.5.6.3. RNA-interferens er en biologisk proces, hvor RNA-molekyler forhindrer genekspression eller -omsætning ved at neutralisere omfattede mRNA-molekyler.
- V.1.5.6.4. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:
- a) minimumsmængden af RNA-segmenter pr. volumen skal fastsættes som led i kontroltest af det færdige lægemiddel samt bekræftelse af, at RNA-segmenterne fremviser den korrekte sekvens
 - b) for visse antisensterapilægemidler, der er omfattet af dette bilags afsnit II, kan der være behov for en potensassay til frigivelsestestning heraf
 - c) stabilitetsundersøgelser skal omfatte en test til overvågning af nedbrydningshastigheden for RNA-segmenterne over tid
 - d) for RNA-antisensterapilægemidler skal de mulige skadelige virkninger som følge af tilsigtet eller utilsigtet binding imødegås, og det samme skal mulige ikke-antisens-skadelige virkninger som følge af f.eks. akkumulering, proinflammatoriske reaktioner og binding af aptamerer
 - e) for RNAi-terapilægemidler skal de mulige skadelige virkninger af utilsigtet interferens (som følge af den positive RNAi-streng) imødegås, og det samme skal muligheden for at krydse blod-hjernebarrieren og forårsage forstyrrelser i centralnervesystemet
 - f) for RNA-antisensterapi- og RNA-interferensterapilægemidler, der er beregnet til genterapi, skal kravene til veterinærlægemidlet til genterapi tages i betragtning.

V.2. Vaccineantigen-masterfil

For særlige immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra afsnit IIIb, del 2, indføres begrebet »vaccineantigen-masterfil«.

V.2.1. Principper

V.2.1.1. I dette bilag forstås ved en vaccineantigen-masterfil en selvstændig del af dossieret i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse til en vaccine, som indeholder alle relevante oplysninger om kvaliteten af hvert af de virksomme stoffer, som indgår i veterinærlægemidlet. 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.

V.2.1.2. Det er valgfrit at anvende vaccineantigen-masterfiler. For kombinerede vacciner skal vaccineantigenet/-antigenerne, der skal indgå i vaccineantigen-masterfilen/-filerne, specificeres, og der kræves en særskilt vaccineantigen-masterfil for hver af dem.

V.2.1.3. Indsendelse og godkendelse af en vaccineantigen-masterfil skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

V.2.2. Indhold

Dossieret vedrørende vaccineantigen-masterfilen skal indeholde de oplysninger i del V.2.2.1-V.2.3.3, som er udtrukket fra de relevante afsnit i del 1 (Sammendrag af dossieret) og del 2 (Kvalitetsdokumentation), jf. dette bilags afsnit IIIb:

V.2.2.1. Sammendrag af dossieret (del 1)

Navn og adresse på fremstilleren/fremstillerne og de(t) sted(er), der er involveret i de forskellige trin i fremstillingen af og kontrollen med det virksomme stof, skal angives sammen med kopier af de tilsvarende fremstillingstilladelser.

V.2.2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning af indholdsstofferne (del 2.A)

Det virksomme stofs fuldstændige og nøjagtige navn (f.eks. virus- eller bakteriestamme, antigen) skal oplyses på samme måde som anført i et hvilket som helst færdigt lægemiddel. Der skal fremlægges oplysninger om produktudvikling, der er relevante for det virksomme stof.

V.2.2.3. Beskrivelse af fremstillingsmåden (del 2.B)

Der skal fremlægges en beskrivelse af fremstillingsmåden for det virksomme stof, herunder validering af de vigtigste produktionstrin og begrundelse, hvis det er relevant, for eventuel foreslået mellemlagring. For inaktiverede vacciner skal der fremlægges data, der er relevante for inaktiveringen af det virksomme stof, herunder validering af inaktiveringsprocessen.

V.2.2.4. Produktion og kontrol af udgangsmaterialer (del 2.C)

V.2.2.4.1. De standardkrav, der er beskrevet i afsnit IIIb.2C, og som er relevante for det virksomme stof, finder anvendelse.

V.2.2.4.2. Der skal gives oplysninger om det virksomme stof (f.eks. virus-/bakteriestammen), substratet/substraterne (celler, dyrkningsmedium) og alle råvarer (farmakopé eller ikke-farmakopé, biologiske eller ikke-biologiske), der anvendes ved produktionen af det virksomme stof.

V.2.2.4.3. Dossieret skal omfatte specifikationerne, oplysninger om de gennemførte processer og de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer, og resultater for et batch af alle anvendte bestanddele.

V.2.2.4.4. Der skal fremlægges en risikovurdering for TSE og fremmede agenser, hvis det er relevant. Det skal bemærkes, at de målarter, der beholdes for de færdige lægemidler, og som henviser til vaccineantigen-masterfilen, skal indgå i risikovurderingen for TSE og fremmede agenser. Der kan indføres advarsler eller begrænsninger i anvendelsen på vaccineantigen-masterfil-niveau afhængigt af de fremlagte oplysninger, som kan afbødes i forbindelse med risikoanalysen for det færdige lægemiddel.

V.2.2.4.5. Hvis det virksomme stof opnås ved rekombinante teknikker, skal alle relevante data om det genetisk modificerede virus/den genetisk modificerede bakterie fremlægges.

V.2.2.5. Kontroltest under fremstillingsprocessen (del 2.D)

Standardkravene i afsnit IIIb.2D finder anvendelse på de proceskontroltest, der udføres under fremstillingen af det virksomme stof, herunder valideringer af centrale kontroltest og, hvis det er relevant, foreslået mellemlagring (inden opblanding).

V.2.2.6. Ensartethed mellem batcher (del 2.F)

Standardkravene i afsnit IIIb.2F finder anvendelse for påvisning af ensartethed i fremstillingen af antigenet.

V.2.2.7. Stabilitet (del 2.G)

Standardkravene i afsnit IIIb.2G til påvisning af antigenets stabilitet og, hvor det er relevant, mellemlagring finder anvendelse.

V.2.3. Evaluering og certificering

V.2.3.1. For vacciner, der indeholder nye vaccineantigener, og hvor der ikke allerede findes en vaccineantigen-masterfil, skal ansøgeren forelægge agenturet et fuldstændigt dossier for ansøgning om markedsføringstilladelse, herunder alle de vaccineantigen-masterfiler, der svarer til hvert enkelt af de vaccineantigener, for hvilke det er hensigten at anvende en vaccineantigen-masterfil. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af hver vaccineantigen-masterfil. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt vaccineantigen-masterfil er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Unionen.

V.2.3.2. Del V.2.3.1 finder også anvendelse på alle vacciner, der består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om et eller flere af disse vaccineantigener indgår i vacciner, der allerede er godkendt i Unionen.

V.2.3.3. Ændringer af indholdet af en vaccineantigen-masterfil for en vaccine, der er godkendt i Unionen, skal underkastes en videnskabelig og teknisk evaluering foretaget af agenturet. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at vaccineantigen-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Unionen.

V.3. Multi-strain-dossier

V.3.1. For visse immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra bestemmelserne i afsnit IIIb, del 2, indføres begrebet multi-strain-dossier.

V.3.2. Et multi-strain-dossier er et enkelt dossier, der indeholder de relevante data til en entydig og grundig videnskabelig vurdering af de forskellige muligheder for stammer/kombinationer af stammer, der gør det muligt at godkende inaktiverede vacciner mod antigenvarierende virus eller bakterier, for hvilke der er behov for hurtige eller hyppige ændringer i sammensætningen af vaccineformuleringer for at sikre virkning med hensyn til den epidemiologiske situation på området. Afhængigt af den epidemiologiske situation kan der, hvor vaccinen er beregnet til at blive anvendt, udvælges en række stammer blandt dem, der indgår i dossieret, til formulering af et færdigt lægemiddel.

V.3.3. Hvert multi-strain-dossier kan kun anvendes på én virusart, én bakterieslægt eller én vektor for en given sygdom. Blandinger af forskellige virus, der tilhører forskellige familier, slægter, arter eller bakterier, der tilhører forskellige familier eller slægter, kan ikke godkendes i forbindelse med et multi-strain-dossier.

V.3.4. I forbindelse med nye ansøgninger om markedsføringstilladelser med et multi-strain-dossier, hvor der ikke allerede findes nogen godkendt multi-strain-vaccine mod et bestemt virus/en bestemt bakterie/en bestemt sygdom, skal agenturet bekræfte, at ansøgningen opfylder kriterierne for anvendelse af multi-strain-dossier-metoden, inden ansøgningen indsendes.

V.3.5. Indsendelsen af multi-strain-dossieret skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

V.4. Vaccineplatformsteknologi

V.4.1. Principper

- V.4.1.1. Vaccineplatformsteknologi er en samling teknologier, som har det til fælles, at de anvender en »backbone carrier« eller en vektor, der er modificeret med et andet antigen eller sæt af antigener for hver vaccine, der stammer fra platformen. Dette omfatter, men er ikke begrænset til, proteinbaserede platforme (viruslignende partikler), DNA-vaccineplatforme, mRNA-baserede platforme, replikoner (selvreplicerende RNA) og virus- og bakterievektorvacciner.
- V.4.1.2. Ansøgninger om markedsføringstilladelse for immunologiske veterinærlægemidler, der er fremstillet på grundlag af vaccineplatformsteknologier, anses for at være berettigede til begrænsede datakrav. Der kræves et fuldstændigt dossier for det første lægemiddel fra en producent baseret på en bestemt platformsteknologi for en bestemt målart. På tidspunktet for indsendelsen af det første (fuldstændige) dossier baseret på platformsteknologien kan ansøgeren sideløbende indsende en »platformsteknologi-masterfil«, der omfatter alle de data vedrørende platformen, for hvilke der er rimelig videnskabelig sikkerhed, som forbliver uændret, uanset hvilke(t) antigen(er)/gen(er) der føjes til platformen. Arten af de data, der skal indgå i platformsteknologi-masterfilen, afhænger af platformstypen.
- V.4.1.3. Når en platformsteknologi-masterfil er certificeret, kan certifikatet anvendes til at opfylde de relevante datakrav i efterfølgende ansøgninger om markedsføringstilladelser, der er baseret på samme platform og er beregnet til samme målart.
- V.4.2. Evaluering og certificering
- V.4.2.1. Indsendelsen af platformsteknologi-masterfiler skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af en platformsteknologi-masterfil. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at platformsteknologi-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Unionen.
- V.4.2.2. Ændringer af indholdet af en platformsteknologi-masterfil for en vaccine, der er godkendt i Unionen, skal underkastes en videnskabelig og teknisk evaluering foretaget af agenturet.
- V.4.2.3. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at platformsteknologi-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen.
- V.5. **Godkendte homøopatiske veterinærlægemidler**
- V.5.1. **Kvalitet (del 2)**
- Bestemmelserne i afsnit II.2. Del 2 finder anvendelse på de dokumenter med henblik på godkendelse af homøopatiske veterinærlægemidler, der er omhandlet i artikel 85, stk. 2, med følgende ændringer.
- V.5.2. **Terminologi**
- Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret i forbindelse med ansøgningen 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.
- V.5.3. **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 godkendte 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 i fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige homøopatiske lægemiddel. Såfremt der findes en toksisk bestanddel, skal den kontrolleres, om muligt i den endelige fortynding. Hvis dette ikke er muligt pga. en høj fortynding, kontrolleres den toksiske bestanddel normalt på et tidligere trin. Alle trin i fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte fortyndingstrin 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.

V.5.4. 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 indholdsstoffer. Hvis det er begrundet, at alle toksikologisk relevante indholdsstoffer 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.

V.5.5. Stabilitetstest

Det færdige lægemiddels stabilitet skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/potenseringsmetoder, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en kvantitativ bestemmelse heraf, kan der anføres stabilitetsdata for dispenseringsformen.

V.5.6. Sikkerhedsdokumentation (del 3)

Del 3 finder anvendelse på homøopatiske veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 4, stk. 10, i nærværende forordning med følgende specifikation, uden at det berører Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 ⁽⁷⁾ om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer.

Udeladelse af oplysninger skal begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv hvor nogle undersøgelser mangler.»

⁽⁷⁾ Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 af 22. december 2009 om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer (EUT L 15 af 20.1.2010, s. 1).

KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) 2021/806**af 10. marts 2021****om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 med henblik på at optage carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf som et aktivstof i bilag I hertil****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 af 22. maj 2012 om tilgængeliggørelse på markedet og anvendelse af biocidholdige produkter ⁽¹⁾, særlig artikel 28, stk. 1, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) I Kommissionens delegerede forordning (EU) nr. 1062/2014 ⁽²⁾ er der opstillet en liste over eksisterende aktivstoffer, som skal vurderes med henblik på eventuel godkendelse til anvendelse i biocidholdige produkter. Denne liste omfatter carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf
- (2) Carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf er blevet vurderet til anvendelse i biocidholdige produkter af produkttype 19, afskræknings- og tiltrækningsmidler, jf. bilag V til forordning (EU) nr. 528/2012.
- (3) Frankrig blev udpeget som rapporterende medlemsstat, og landets kompetente vurderingsmyndighed fremsendte vurderingsrapporten sammen med sine konklusioner til Det Europæiske Kemikalieagentur (»agenturet«) den 18. september 2019.
- (4) I overensstemmelse med artikel 7, stk. 2, i delegeret forordning (EU) nr. 1062/2014 vedtog Udvalget for Biocidholdige Produkter agenturets udtalelse den 16. juni 2020 ⁽³⁾ under hensyntagen til den kompetente vurderingsmyndigheds konklusioner.
- (5) I henhold til udtalelsen kan det forventes, at biocidholdige produkter af produkttype 19, der anvender carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf, opfylder kravene i artikel 19, stk. 1, litra b), i forordning (EU) nr. 528/2012. Agenturet konkluderede ligeledes i sin udtalelse, at dette aktivstof ikke giver anledning til betænkelighed og kan optages i bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012.
- (6) Under hensyntagen til agenturets udtalelse bør carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf optages i bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012. Da carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan, butan eller en blanding heraf er vurderet på grundlag af et dossier om aktivstoffer, der opfylder kravene i artikel 11, stk. 1, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 98/8/EF ⁽⁴⁾, bør carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan, butan eller en blanding heraf optages i kategori 6 i bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012, »Stoffer, for hvilke en medlemsstat har valideret et dossier om aktivstoffet i henhold til artikel 7, stk. 3, i nærværende forordning eller har accepteret dette dossier i henhold til artikel 11, stk. 1, i direktiv 98/8/EF«.
- (7) Artikel 89, stk. 3, i forordning (EU) nr. 528/2012 indeholder overgangsforanstaltninger for tilfælde, hvor et eksisterende aktivstof, der er omfattet af arbejdsprogrammet for systematisk undersøgelse af eksisterende aktivstoffer, bliver godkendt i overensstemmelse med nævnte forordning. For så vidt angår carbondioxid (kuldioxid)

⁽¹⁾ EUT L 167 af 27.6.2012, s. 1.

⁽²⁾ Kommissionens delegerede forordning (EU) nr. 1062/2014 af 4. august 2014 om det arbejdsprogram for systematisk undersøgelse af alle eksisterende aktivstoffer i biocidholdige produkter, der er omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 (EUT L 294 af 10.10.2014, s. 1).

⁽³⁾ Udvalget for Biocidholdige Produkter, Opinion on the application for approval of the active substance: Carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf, produkttype: 19, ECHA/BPC/249/2020, vedtaget den 16. juni 2020.

⁽⁴⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 98/8/EF af 16. februar 1998 om markedsføring af biocidholdige produkter (EFT L 123 af 24.4.1998, s. 1).

genereret ved forbrænding af propan, butan eller en blanding heraf til produkttype 19 bør godkendelsesdatoen med henblik på artikel 89, stk. 3, i nævnte forordning, fastsættes til den 1. juli 2022 for at give tilstrækkelig tid til at indgive ansøgninger om godkendelse i overensstemmelse med forordningens artikel 89, stk. 3, andet afsnit —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012 ændres som angivet i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

Med henblik på artikel 89, stk. 3, i forordning (EU) nr. 528/2012 er datoen for godkendelse af carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan, butan eller en blanding heraf til produkttype 19 den 1. juli 2022.

Artikel 3

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

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 10. marts 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG

I bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012, i kategori 6 i listen over aktivstoffer, som omhandlet i artikel 25, litra a), tilføjes følgende:

EF-nr.	Navn/gruppe	Restriktion	Bemærkning
»204-696-9	Carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf (*)		CAS-nr.: 124-38-9

(*) Datoen for godkendelse af carbondioxid (kuldioxid) genereret ved forbrænding af propan og butan eller en blanding heraf for produkttype 19 i henhold til artikel 89, stk. 3, er den 1. juli 2022.«.

KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) 2021/807**af 10. marts 2021****om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 med henblik på at optage kaliumsorbat som et aktivstof i bilag I hertil****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 af 22. maj 2012 om tilgængeliggørelse på markedet og anvendelse af biocidholdige produkter ⁽¹⁾, særlig artikel 28, stk. 1, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Kalium-(E,E)-hexa-2,4-dienoat (kaliumsorbat) er blevet vurderet som et eksisterende aktivstof, der er omfattet af arbejdsprogrammet for systematisk undersøgelse af eksisterende aktivstoffer, jf. artikel 89, stk. 1, i forordning (EU) nr. 528/2012, og gennemført i overensstemmelse med Kommissionens delegerede forordning (EU) nr. 1062/2014 ⁽²⁾.
- (2) Udvalget for Biocidholdige Produkter ⁽³⁾ vedtog den 4. december 2014 udtalelsen fra Det Europæiske Kemikalieagentur (»agenturet«), jf. artikel 7, stk. 2, i delegeret forordning (EU) nr. 1062/2014, hvori der var taget hensyn til den kompetente vurderingsmyndigheds konklusioner. Da den kompetente myndigheds evaluering var afsluttet den 20. oktober 2010, blev ansøgningen om godkendelse af kaliumsorbat undersøgt i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 98/8/EF ⁽⁴⁾ i henhold til artikel 90, stk. 2, i forordning (EU) nr. 528/2012, og agenturet konkluderede i sin udtalelse, at biocidholdige produkter af produkttype 8, der indeholder kaliumsorbat, kan forventes at opfylde kravene i artikel 5 i direktiv 98/8/EF.
- (3) Kaliumsorbat blev derfor godkendt som aktivstof til anvendelse i biocidholdige produkter af produkttype 8 ved Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2015/1729 ⁽⁵⁾.
- (4) Kaliumsorbat er stadig omfattet af arbejdsprogrammet for systematisk undersøgelse af alle eksisterende aktivstoffer vedrørende dets anvendelse i biocidholdige produkter af produkttype 6.
- (5) I sin udtalelse af 4. december 2014 konkluderede agenturet også, at kaliumsorbat opfylder kriterierne for optagelse i bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012.
- (6) Under hensyntagen til agenturets udtalelse bør kaliumsorbat optages i bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012. Da kaliumsorbat er blevet vurderet på grundlag af et dossier om aktivstoffer, der opfylder kravene i overensstemmelse med artikel 11, stk. 1, i direktiv 98/8/EF, bør kaliumsorbat optages i kategori 6 i bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012.
- (7) Artikel 89, stk. 3, i forordning (EU) nr. 528/2012 indeholder overgangsforanstaltninger for tilfælde, hvor et eksisterende aktivstof, der er omfattet af arbejdsprogrammet for systematisk undersøgelse af eksisterende aktivstoffer, bliver godkendt i overensstemmelse med nævnte forordning. For så vidt angår kaliumsorbat til produkttype 6 bør godkendelsesdatoen med henblik på artikel 89, stk. 3, i nævnte forordning, fastsættes til den 1. februar 2023 for at give tilstrækkelig tid til at indgive ansøgninger om godkendelse i overensstemmelse med forordningens artikel 89, stk. 3, andet afsnit —

⁽¹⁾ EUT L 167 af 27.6.2012, s. 1.

⁽²⁾ Kommissionens delegerede forordning (EU) nr. 1062/2014 af 4. august 2014 om det arbejdsprogram for systematisk undersøgelse af alle eksisterende aktivstoffer i biocidholdige produkter, der er omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 (EUT L 294 af 10.10.2014, s. 1).

⁽³⁾ Udvalget for Biocidholdige Produkter, Opinion on the application for approval of the active substance: Potassium sorbate, Product type: 8, ECHA/BPC/37/2014, vedtaget den 4. december 2014.

⁽⁴⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 98/8/EF af 16. februar 1998 om markedsføring af biocidholdige produkter (EFT L 123 af 24.4.1998, s. 1).

⁽⁵⁾ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2015/1729 af 28. september 2015 om godkendelse af kaliumsorbat som et eksisterende aktivstof til anvendelse i biocidholdige produkter af produkttype 8 (EUT L 252 af 29.9.2015, s. 24).

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012 ændres som angivet i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

Med henblik på artikel 89, stk. 3, i forordning (EU) nr. 528/2012 er datoen for godkendelse af kaliumsorbat til produkttype 6 den 1. februar 2023.

Artikel 3

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

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 10. marts 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG

I bilag I til forordning (EU) nr. 528/2012, i kategori 6 i listen over aktivstoffer, som omhandlet i artikel 25, litra a), tilføjes følgende:

EF-nummer	Navn/gruppe	Begrænsning	Bemærkninger
»246-376-1	Kalium-(E,E)-hexa-2,4-dienoat (kaliumsorbat) (*)	Aktivstoffets minimumsrenhedsgad (**): 990 g/kg	CAS-nr.: 24634-61-5

(*) Datoen for godkendelse af kaliumsorbat til produkttype 6 med henblik på artikel 89, stk. 3, er 1. februar 2023.

(**) Renheden som angivet i denne kolonne er minimumsrenhedsgaden af det vurderede aktivstof. Aktivstoffet i det produkt, der bringes i omsætning, kan have samme eller en anden renhedsgad, hvis der er påvist teknisk ækvivalens med det vurderede aktivstof.»

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2021/808**af 22. marts 2021****om analysemetoders ydeevne med hensyn til restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer, der anvendes i dyr bestemt til fødevarereproduktion, om fortolkningen af resultater, om de metoder, der skal anvendes til prøveudtagning, og om ophævelse af beslutning 2002/657/EF og 98/179/EF****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/625 af 15. marts 2017 om offentlig kontrol og andre officielle aktiviteter med henblik på at sikre anvendelsen af fødevarer- og foderlovgivningen og reglerne for dyresundhed og dyrevelfærd, plantesundhed og plantebeskyttelsesmidler, om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 999/2001, (EF) nr. 396/2005, (EF) nr. 1069/2009, (EF) nr. 1107/2009, (EU) nr. 1151/2012, (EU) nr. 652/2014, (EU) 2016/429 og (EU) 2016/2031, Rådets forordning (EF) nr. 1/2005 og (EF) nr. 1099/2009 samt Rådets direktiv 98/58/EF, 1999/74/EF, 2007/43/EF, 2008/119/EF og 2008/120/EF og om ophævelse af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 854/2004 og (EF) nr. 882/2004, Rådets direktiv 89/608/EØF, 89/662/EØF, 90/425/EØF, 91/496/EØF, 96/23/EF, 96/93/EF og 97/78/EF og Rådets afgørelse 92/438/EØF (forordningen om offentlig kontrol) ⁽¹⁾, særlig artikel 34, stk. 6, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Ved forordning (EU) 2017/625 er der fastsat regler for offentlig kontrol og andre officielle aktiviteter, som medlemsstaternes kompetente myndigheder gennemfører for at verificere, at EU-lovgivningen er overholdt for så vidt angår blandt andet fødevarersikkerheden i alle produktions-, forarbejdnings- og distributionsled. Den indeholder særlige regler om offentlig kontrol i forbindelse med stoffer, hvis anvendelse kan medføre restkoncentrationer i fødevarer og foder, og der fastsættes generelle krav til de metoder, der skal anvendes til prøveudtagning og laboratorieanalyser og -undersøgelser i forbindelse med offentlig kontrol og andre officielle aktiviteter.
- (2) Ved Kommissionens beslutning 2002/657/EF ⁽²⁾ er der fastsat krav til analysemetoders ydeevne og fortolkning af resultater af analyser af visse stoffer og restkoncentrationer heraf i levende dyr og animalske produkter, og ved Kommissionens beslutning 98/179/EF ⁽³⁾ er der fastsat nærmere bestemmelser om officiel prøveudtagning til kontrol af visse stoffer og restkoncentrationer heraf i levende dyr og produkter heraf. Begge beslutninger blev vedtaget på grundlag af Rådets direktiv 96/23/EF ⁽⁴⁾, som blev ophævet ved forordning (EU) 2017/625. I lyset af ny videnskabelig udvikling bør disse regler ajourføres, og de bør integreres i den ramme for offentlig kontrol, der er fastlagt ved forordning (EU) 2017/625.
- (3) I henhold til artikel 1, stk. 2, i beslutning 2002/657/EF finder nævnte beslutning ikke anvendelse på stoffer, som der er fastsat nærmere bestemmelser for i andre EU-forskrifter. Disse stoffer er mykotoksiner i fødevarer, dioxiner og dioxinlignende polychlorede biphenyler (PCB'er) i fødevarer og bly, cadmium, kviksølv og benzo(a)pyren i fødevarer. Mykotoksiner i fødevarer skal opfylde kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 401/2006 ⁽⁵⁾ om prøveudtagnings- og analysemetoder til offentlig kontrol af indholdet af mykotoksiner i fødevarer. Kommissionens forordning (EU) 2017/644 ⁽⁶⁾ om prøveudtagnings- og analysemetoder til kontrol af indholdet af dioxiner, dioxinlignende PCB'er og

⁽¹⁾ EUT L 95 af 7.4.2017, s. 1.

⁽²⁾ Kommissionens beslutning 2002/657/EF af 14. august 2002 om gennemførelsesbestemmelser til Rådets direktiv 96/23/EF for så vidt angår analysemetoders ydeevne og fortolkning af resultater (EFT L 221 af 17.8.2002, s. 8).

⁽³⁾ Kommissionens beslutning 98/179/EF af 23. februar 1998 om nærmere bestemmelser for officiel prøveudtagning til kontrol af visse stoffer og restkoncentrationer heraf i levende dyr og produkter heraf (EFT L 65 af 5.3.1998, s. 31).

⁽⁴⁾ Rådets direktiv 96/23/EF af 29. april 1996 om de kontrolforanstaltninger, der skal iværksættes for visse stoffer og restkoncentrationer heraf i levende dyr og produkter heraf og om ophævelse af direktiv 85/358/EØF og 86/469/EØF og beslutning 89/187/EØF og 91/664/EØF (EFT L 125 af 23.5.1996, s. 10).

⁽⁵⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 401/2006 af 23. februar 2006 om prøveudtagnings- og analysemetoder til offentlig kontrol af indholdet af mykotoksiner i fødevarer (EUT L 70 af 9.3.2006, s. 12).

⁽⁶⁾ Kommissionens forordning (EU) 2017/644 af 5. april 2017 om prøveudtagnings- og analysemetoder til kontrol af indholdet af dioxiner, dioxinlignende PCB'er og ikke-dioxinlignende PCB'er i visse fødevarer og om ophævelse af forordning (EU) nr. 589/2014 (EUT L 92 af 6.4.2017, s. 9).

ikke-dioxinlignende PCB'er i visse fødevarer finder anvendelse, når det drejer sig om dioxiner og dioxinlignende PCB'er. Bestemmelser om prøveudtagning og analyse i forbindelse med offentlig kontrol af bly, cadmium, kviksølv og benzo(a)pyren i fødevarer er fastsat ved Kommissionens forordning (EF) nr. 333/2007 ⁽⁷⁾.

- (4) Af hensyn til klarheden og retssikkerheden bør de bestemmelser, der gælder for prøveudtagning og analyse af farmakologisk virksomme stoffer, samles i én retsakt, som det er tilfældet med mykotoksiner, dioxiner, dioxinlignende PCB'er, bly, cadmium, kviksølv og benzo(a)pyren i fødevarer.
- (5) Beslutning 98/179/EF og 2002/657/EF bør derfor ophæves og erstattes af nærværende forordning.
- (6) I henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1831/2003 ⁽⁸⁾ kan coccidiostatika og histomonostatika anvendes som fodertilsætningsstoffer, og derfor finder Kommissionens forordning (EF) nr. 152/2009 ⁽⁹⁾ om prøveudtagnings- og analysemetoder til offentlig kontrol af foder anvendelse på analyser af indholdet af dem i foder. Nærværende forordning bør imidlertid anvendes, når der analyseres foder som led i opfølgning i forbindelse med undersøgelser af kilden til ikke-overensstemmende prøver i tilfælde af mistanke om eller konstateret manglende overholdelse af EU's regler vedrørende anvendelse eller restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer, der er tilladt i veterinærlægemidler eller som fodertilsætningsstoffer, eller af EU's regler vedrørende anvendelse eller restkoncentrationer af forbudte eller ikke-godkendte farmakologisk virksomme stoffer.
- (7) For at sikre kontinuitet i gennemførelsen af offentlig kontrol og andre officielle aktiviteter vedrørende restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer og for at undgå, at alle metoder skal valideres igen med det samme, kan metoder, der er valideret inden datoen for denne forordnings ikrafttræden, fortsat anvendes i en begrænset periode, jf. dog kravene i punkt 2 og 3 i bilag I til afgørelse 2002/657/EF. Medlemsstaterne bør derfor have tilstrækkelig tid til at anvende kravene i denne forordning på alle analysemetoder.
- (8) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Planter, Dyr, Fødevarer og Foder —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Genstand og anvendelsesområde

Ved denne forordning fastsættes der regler om de analysemetoder, der skal anvendes til prøveudtagning og laboratorieanalyser i forbindelse med restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer i levende dyr bestemt til fødevarereproduktion samt deres kropsdele og væsker, ekskrementer, væv, animalske produkter, animalske biprodukter, foder og vand. Den fastsætter også regler for fortolkning af analyseresultater af disse laboratorieanalyser.

Denne forordning finder anvendelse på offentlig kontrol med henblik på at verificere overholdelsen af kravene vedrørende forekomst af restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer.

⁽⁷⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 333/2007 af 28. marts 2007 om prøveudtagnings- og analysemetoder til kontrol af indholdet af sporstoffer og procesforureninger i fødevarer (EUT L 88 af 29.3.2007, s. 29).

⁽⁸⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1831/2003 af 22. september 2003 om fodertilsætningsstoffer (EUT L 268 af 18.10.2003, s. 29).

⁽⁹⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 152/2009 af 27. januar 2009 om prøveudtagnings- og analysemetoder til offentlig kontrol af foder (EUT L 54 af 26.2.2009, s. 1).

Artikel 2

Definitioner

I denne forordning finder definitionerne i artikel 2 i Kommissionens delegerede forordning (EU) 2019/2090 ⁽¹⁰⁾, i Kommissionens forordning (EU) 2019/1871 ⁽¹¹⁾, i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 ⁽¹²⁾ og i Rådets forordning (EØF) nr. 315/93 ⁽¹³⁾ anvendelse.

Desuden forstås ved:

- 1) »absolut genfinding«: udbyttet af den sidste fase af en analyseproces for en analysand divideret med mængden af analyt i den oprindelige prøve, udtrykt i procent
- 2) »nøjagtighed«: graden af overensstemmelse mellem et testresultat og den accepterede reelle referenceværdi, bestemt ved at anslå korrekthed og præcision ⁽¹⁴⁾
- 3) »alfa(α)-fejl«: sandsynligheden for, at den testede prøve er i overensstemmelse med kravene, selv om der er fremkommet et ikke-overensstemmende målingsresultat
- 4) »analyt«: den komponent i et system, der skal analyseres
- 5) »godkendt stof«: et farmakologisk virksomt stof, der er godkendt til anvendelse på dyr bestemt til fødevareproduktion i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF ⁽¹⁵⁾
- 6) »beta(β)-fejl«: sandsynligheden for, at den testede prøve reelt ikke er i overensstemmelse med kravene, selv om der er fremkommet et overensstemmende målingsresultat
- 7) »systematisk fejl«: forskellen mellem testresultatets anslåede værdi og en accepteret referenceværdi
- 8) »kalibreringsstandard«: en sporbar reference for målinger, der repræsenterer mængden af det pågældende stof på en måde, der binder dets værdi til et referencegrundlag
- 9) »certificeret referencemateriale« (CRM): et referencemateriale, der ledsages af dokumentation udstedt af et organ med delegerede opgaver, og som indeholder en eller flere specificerede værdier af egenskaber med tilhørende usikkerheder og sporbarhed ved anvendelse af gyldige procedurer ⁽¹⁶⁾
- 10) »co-kromatografi«: en teknik, hvor et ukendt stof påføres et kromatografisk underlag sammen med et eller flere kendte forbindelser med forventning om, at de ukendte og kendte stoffers relative opførsel vil bidrage til identifikationen af det ukendte stof
- 11) »ringtest«: analyse af den eller de samme prøver ved hjælp af samme metode til bestemmelse af metodens ydeevne-karakteristika i forskellige laboratorier, hvor undersøgelsen gør det muligt at beregne den tilfældige målefejl og laboratoriets systematiske fejl ved den anvendte metode

⁽¹⁰⁾ Kommissionens delegerede forordning (EU) 2019/2090 af 19. juni 2019 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/625 for så vidt angår tilfælde af mistanke om eller konstateret manglende overholdelse af EU's regler vedrørende anvendelse eller restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer, der er tilladt i veterinærlægemidler eller som fodertilsætningsstoffer, eller af EU's regler vedrørende anvendelse eller restkoncentrationer af forbudte eller ikkegodkendte farmakologisk virksomme stoffer (EUT L 317 af 9.12.2019, s. 28).

⁽¹¹⁾ Kommissionens forordning (EU) 2019/1871 af 7. november 2019 om referencegrundlag for tiltag for så vidt angår ikketilladte farmakologisk virksomme stoffer, som forekommer i animalske fødevarer, og om ophævelse af beslutning 2005/34/EF (EUT L 289 af 8.11.2019, s. 41).

⁽¹²⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 af 6. maj 2009 om fællesskabsprocedurer for fastsættelse af grænseværdier for restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer i animalske fødevarer, om ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 og om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 152 af 16.6.2009, s. 11).

⁽¹³⁾ Rådets forordning (EØF) nr. 315/93 af 8. februar 1993 om fællesskabsprocedurer for forurenende stoffer i levnedsmidler (EFT L 37 af 13.2.1993, s. 1).

⁽¹⁴⁾ ISO 3534-1: 2006 Statistik — Ordliste og symboler — Del 1: Generelle statistiske termer og termer for sandsynlighedsteori (kapitel 1).

⁽¹⁵⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1).

⁽¹⁶⁾ JCGM 200:2008, International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM), Third Edition 2008: <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> (Chapter 5 Measurement standards (Etalons)).

- 12) »verifikationsmetode«: en metode, der giver fuldstændig eller supplerende information, så stoffet kan identificeres entydigt og om nødvendigt kvantificeres på en af følgende måder:
- a) på maksimalgrænseværdien for restkoncentration eller maksimalgrænseværdien for godkendte stoffer
 - b) på referencegrundlaget for tiltag (RPA) for forbudte eller ikke-godkendte stoffer, for hvilke der er fastlagt et referencegrundlag for tiltag
 - c) på en koncentration, der er så lav, som det med rimelighed er opnåeligt, for forbudte eller ikke-godkendte stoffer, for hvilke der ikke er fastlagt et referencegrundlag for tiltag
- 13) »dækningsfaktor (k)«: et tal, der udtrykker det ønskede konfidensniveau, og som er forbundet med den ekspanderede måleusikkerhed
- 14) »beslutningsgrænse for verifikation (CC α)«: den grænse, på og over hvilken det med en fejlsandsynlighed på α kan konkluderes, at en prøve ikke er i overensstemmelse med kravene, og værdien $1-\alpha$ betyder statistisk sikkerhed i procent for, at den tilladte grænse er overskredet
- 15) »detektionsevne (CC β) ved screening«: det mindste indhold af analytten, som kan påvises eller kvantificeres i en prøve med en fejlsandsynlighed på β :
- a) for forbudte eller ikke-godkendte farmakologisk virksomme stoffer er CC β den laveste koncentration, hvor en metode med statistisk sikkerhed på $1-\beta$ kan påvise eller kvantificere prøver, der indeholder restkoncentrationer af forbudte eller ikke-godkendte stoffer
 - b) for godkendte stoffer er CC β den koncentration, hvor metoden kan påvise koncentrationer under den tilladte grænse med en statistisk sikkerhed på $1-\beta$
- 16) »spiket prøvemateriale«: en prøve, hvortil der er tilsat en kendt mængde af den analyt, der skal påvises eller kvantificeres.
- 17) »laboratoriesammenligning«: tilrettelæggelse, udførelse og evaluering af test af den eller de samme prøver foretaget af to eller flere laboratorier i overensstemmelse med forud fastsatte betingelser med henblik på at evaluere testenets ydeevne enten ved en ringtest eller en præstationsprøvning
- 18) »intern standard (IS)«: et stof, der ikke er indeholdt i prøven, og som har fysisk-kemiske egenskaber, der i så høj grad som muligt svarer til egenskaberne hos den analyt, der skal identificeres eller kvantificeres
- 19) »det relevante niveau«: den koncentration af stof eller analyt i en prøve, der er af betydning for at bestemme, om lovgivningen overholdes med hensyn til:
- a) maksimalgrænseværdien for restkoncentration eller maksimalgrænseværdien for godkendte stoffer, jf. Kommissionens forordning (EF) nr. 124/2009 ⁽¹⁷⁾ og Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 ⁽¹⁸⁾
 - b) referencegrundlag for tiltag vedrørende forbudte eller ikke-godkendte stoffer, for hvilke der er fastlagt et referencegrundlag for tiltag, jf. forordning (EU) 2019/1871
 - c) en koncentration, der er så lav, som det analytisk er opnåeligt, for forbudte eller ikke-godkendte stoffer, for hvilke der ikke er fastlagt et referencegrundlag for tiltag
- 20) »laveste kalibrerede niveau« (LCL): den laveste koncentration, som målesystemet er blevet kalibreret på
- 21) »matrix«: det materiale, som en prøve udtages af
- 22) »matrixeffekt«: forskellen i den analytiske respons mellem en standard opløst i opløsningsmidlet og en matrixtilpasset standard enten uden korrektion ved hjælp af en intern standard eller med korrektion ved hjælp af en intern standard

⁽¹⁷⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 124/2009 af 10. februar 2009 om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for tilstedeværelsen af coccidiostatika eller histomonostatika i fødevarer som følge af uundgåeligt overslæb af disse stoffer til foder, som de ikke er beregnet til (EUT L 40 af 11.2.2009, s. 7).

⁽¹⁸⁾ Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 af 22. december 2009 om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer (EUT L 15 af 20.1.2010, s. 1).

- 23) »matrixtilpasset standard«: en matrixblindprøve (dvs. analytfri), hvortil analytten tilsættes i en række koncentrationer efter prøvebehandlingen
- 24) »matrixspiket standard«: en matrixblindprøve (dvs. analytfri), som inden ekstraktion med opløsningsmiddel og prøvebehandling tilsættes analytten i en række koncentrationer
- 25) »målestørrelse«: den givne størrelse, som skal måles
- 26) »måleusikkerhed«: en ikke-negativ parameter, der er knyttet til måleresultatet, og som karakteriserer spredningen af værdier, som med rimelighed kan tilskrives målestørrelsen, baseret på de anvendte oplysninger
- 27) »kriterier for metodens ydeevne«: krav til karakteristika for metodens ydeevne, ifølge hvilket det kan konkluderes, at analysemetoden er egnet til den påtænkte anvendelse og genererer pålidelige resultater
- 28) »præcision«: graden af overensstemmelse mellem uafhængige testresultater fremkommet under forud fastsatte betingelser og udtrykt som standardafvigelsen eller variationskoefficienten for testresultaterne
- 29) »kvalitativ metode«: en analysemetode, der påviser eller identificerer et stof eller en gruppe af stoffer på grundlag af de kemiske, biologiske eller fysiske egenskaber
- 30) »kvantitativ metode«: en analysemetode, der bestemmer mængden eller massefraktionen af et stof, således at den kan udtrykkes som en numerisk værdi i relevante enheder
- 31) »genfinding«: mængden af en genfindingskorrigeret analyt divideret med den spikede mængde af analytten i matrixprøven, udtrykt i procent
- 32) »genfindingskorrektion«: anvendelse af interne standarder, anvendelse af en matrixkalibreringskurve samt anvendelse af en genfindingskorrektionsfaktor samt en kombination af disse metoder
- 33) »referencemateriale«: et materiale, der er tilstrækkeligt homogent og stabilt med hensyn til en eller flere specificerede egenskaber, og som er fundet egnet til den påtænkte anvendelse i en måleproces eller ved undersøgelse af nominelle egenskaber ⁽¹⁹⁾
- 34) »relativ matrixeffekt«: forskellen i det analytiske respons mellem en standard opløst i opløsningsmidlet og en matrixtilpasset standard med korrektion ved hjælp af en intern standard
- 35) »reperterbarhed«: præcision under betingelser, hvor der opnås uafhængige testresultater med den samme metode på identiske prøveemner på det samme laboratorium af den samme person med det samme udstyr inden for korte tidsintervaller
- 36) »reproducerbarhed«: præcision under betingelser, hvor der opnås uafhængige testresultater med den samme metode på identiske prøveemner på forskellige laboratorier af forskellige personer med forskelligt udstyr ⁽²⁰⁾
- 37) »robusthed«: en analysemetodes følsomhed over for ændringer i forsøgsbetingelserne, hvorunder metoden kan anvendes, som den foreligger eller med nærmere angivne mindre ændringer
- 38) »screeningsmetode«: en metode, der anvendes til screening af et stof eller en klasse af stoffer på det relevante niveau
- 39) »screeningsmålkonzentration« (STC): den koncentration, der er lavere end eller lig med CC_β, ved hvilken en screeningstest kategoriserer prøven som potentielt ikke-overensstemmende »screeningspositiv« og udløser en verifikationstest
- 40) »selektivitet«: en metodes evne til at skelne mellem den analyt, der måles, og andre stoffer
- 41) »enkelt-laboratorieundersøgelse« eller »validering på ét laboratorium«: en analytisk undersøgelse, der kun inddrager ét laboratorium, ved anvendelse af én metode til at analysere samme eller forskellige testmaterialer under forskellige betingelser i tidsperioder med en længde, der begrundes

⁽¹⁹⁾ Codex Alimentarius-Kommissionen, De Forenede Nationers Fødevare- og Landbrugsorganisation, Guidelines on analytical terminology (CAC/GL 72-2009).

⁽²⁰⁾ ISO 5725-1:1994, Nøjagtighed (korrekthed og præcision) af målemetoder og resultater — Del 1: Generelle principper og definitioner (kapitel 3).

- 42) »standardaddition«: en procedure, hvor en del af prøven analyseres uden videre, og der tilsættes kendte mængder af standardanalytten til de øvrige testportioner inden analyse
- 43) »standardanalyt«: en analyt med kendt og certificeret indhold og renhed, der anvendes som referencemateriale i analysen
- 44) »stof«: et stof med konstant sammensætning, der er karakteriseret ved de enheder, det er sammensat af, og ved bestemte fysiske egenskaber
- 45) »testportion«: den mængde materiale, der udtages af den prøve, som testes eller observeres
- 46) »korrekthed«: graden af overensstemmelse mellem den gennemsnitsværdi, der er fremkommet ved en lang række testresultater, og en accepteret referenceværdi
- 47) »enheder«: de enheder, der er beskrevet i ISO 80000 ⁽²¹⁾ og i direktiv 80/181/EØF ⁽²²⁾
- 48) »validering«: demonstration — ved hjælp af undersøgelse og tilvejebringelse af faktiske kendsgerninger — af, at de særlige krav til en specifik påtænkt anvendelse er opfyldt ⁽²³⁾, ved hjælp af en enkelt-laboratorieundersøgelse eller en ringtest
- 49) »intern reproducerbarhed« eller »intermediær præcision/intern reproducerbarhed«: målepræcision under en række interne laboratorieforhold i et specifikt laboratorium.

Artikel 3

Analysemetoder

Medlemsstaterne sikrer, at de prøver, der udtages i henhold til artikel 34 i forordning (EU) 2017/625, analyseres ved hjælp af metoder, der opfylder følgende krav:

- 1) de er dokumenteret i testvejledninger, helst i overensstemmelse med bilag til ISO 78-2:1999 Kemi — Udformning af standarder — Del 2: Kemiske analysemetoder ⁽²⁴⁾
- 2) de opfylder de kriterier for metodeydeevne og andre krav til analysemetoder, der er fastsat i kapitel 1 i bilag I til denne forordning
- 3) de er valideret i overensstemmelse med kravene i kapitel 2 og 4 i bilag I til denne forordning
- 4) de gør det muligt at håndhæve de referencegrundlag for tiltag, der er fastsat i forordning (EU) 2019/1871, at identificere forekomsten af forbudte og ikke-godkendte stoffer og at håndhæve maksimalgrænseværdier (ML'er), der er fastsat på grundlag af forordning (EØF) nr. 315/93 og forordning (EF) nr. 124/2009, og maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL'er), der er fastsat på grundlag af forordning (EF) nr. 1831/2003 og (EF) nr. 470/2009.

Artikel 4

Kvalitetskontrol

Medlemsstaterne sikrer kvaliteten af resultaterne af analyser, der udføres i henhold til forordning (EU) 2017/625, navnlig ved at overvåge test eller kalibreringsresultater i overensstemmelse med ISO/IEC 17025: 2017 Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriernes kompetence, og med kravene til kvalitetskontrol under rutinemæssige analyser som fastsat i kapitel 3 i bilag I til nærværende forordning.

⁽²¹⁾ ISO 80000-1:2009 Fysiske størrelser og enheder — Del 1: Generelt.

⁽²²⁾ Rådets direktiv 80/181/EØF af 20. december 1979 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om måleenheder og om ophævelse af direktiv 71/354/EØF (EFT L 39 af 15.2.1980, s. 40).

⁽²³⁾ EN ISO/IEC 17025:2017 Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriernes kompetence (kapitel 3).

⁽²⁴⁾ ISO 78-2: 1999 Kemi — Udformning af standarder — Del 2: Kemiske analysemetoder (bilag).

*Artikel 5***Fortolkning af resultater**

- 1) Resultatet af en analyse anses for ikke at opfylde kravene, hvis det er lig med eller over beslutningsgrænsen for verifikation (CC α).
- 2) For godkendte stoffer, for hvilke der er fastsat en MRL eller en ML, er beslutningsgrænsen for verifikation (CC α) den koncentration, på eller over hvilken det med en statistisk sikkerhed på den numeriske værdi 1- α kan bestemmes, at den tilladte grænseværdi er overskredet.
- 3) For ikke-godkendte eller forbudte stoffer eller for godkendte stoffer, for hvilke der ikke er fastsat nogen MRL eller ML i en specifik art eller et specifikt produkt, er beslutningsgrænsen for verifikation (CC α) den laveste koncentration, på hvilken det med en statistisk sikkerhed på den numeriske værdi 1- α kan bestemmes, at den pågældende analyt forekommer.
- 4) For ikke-godkendte eller forbudte farmakologisk virksomme stoffer må α -fejlen højst udgøre 1 %. For alle andre stoffer må α -fejlen højst udgøre 5 %.

*Artikel 6***Prøveudtagningsmetoder**

Medlemsstaterne sikrer, at prøver udtages, håndteres og mærkes i overensstemmelse med de detaljerede prøveudtagningsmetoder, der er fastsat i bilag II til denne forordning.

*Artikel 7***Ophævelse og overgangsforanstaltninger**

Beslutning 2002/657/EF og 98/179/EF ophæves med virkning fra datoen for denne forordnings ikrafttræden.

Indtil den 10. juni 2026 finder kravene i punkt 2 og 3 i bilag I til beslutning 2002/657/EF dog fortsat anvendelse på metoder, der er valideret inden datoen for denne forordnings ikrafttræden.

*Artikel 8***Ikrafttræden**

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

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 22. marts 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG I

KAPITEL 1

KRITERIER FOR METODENS YDEEVNE OG ANDRE KRAV TIL ANALYSEMETODER

1.1. **Krav til screeningsmetoder**1.1.1. *Kategorier af egnede screeningsmetoder*

Kvalitative, semi-kvantitative eller kvantitative metoder anvendes som egnede screeningsmetoder.

1.1.2. *Krav til biologiske, biokemiske eller fysisk-kemiske screeningsmetoder*

For forbudte eller ikke-godkendte stoffer skal CC β være så lavt, som det med rimelighed er opnåeligt, og under alle omstændigheder være lavere end referencegrundlaget for tiltag (RPA) for stoffer, for hvilke der er fastsat RPA'er i henhold til forordning (EU) 2019/1871.

For godkendte farmakologisk virksomme stoffer skal CC β være lavere end MRL eller ML.

Analysemetoder må kun anvendes til screening, hvis det kan godtgøres på en dokumenteret, sporbar måde, at de er validerede og har en falsk overensstemmende andel på højst 5 % (β -fejl). Hvis der er mistanke om et ikke-overensstemmende resultat, skal resultatet verificeres ved en verifikationsmetode.

Kvantitative screeningsmetoder, der anvendes til både screening og verifikation, skal opfylde de samme krav til nøjagtighed, interval og præcision som beskrevet i punkt 1.2.2.1 og 1.2.2.2.

1.2. **Krav til verifikationsmetoder**1.2.1. *Generelle krav til verifikationsmetoder*

For forbudte eller ikke-godkendte stoffer skal CC α være så lav, som det med rimelighed er opnåeligt. For forbudte eller ikke-godkendte stoffer, for hvilke der er fastsat en RPA i henhold til forordning (EU) 2019/1871, skal CC α være lavere end eller lig med referencegrundlaget for tiltag.

For godkendte stoffer skal CC α være højere end, men så tæt som muligt på MRL eller ML.

Til verifikationsformål må der kun anvendes analysemetoder, for hvilke det på en dokumenteret, sporbar måde kan godtgøres, at de er validerede og har en falsk ikke-overensstemmende andel (α -fejl) på højst 1 % for forbudte eller ikke-godkendte stoffer eller på højst 5 % for godkendte stoffer.

Verifikationsmetoder skal give information om analyttens strukturelle kemiske sammensætning. Verifikationsmetoder, der udelukkende er baseret på kromatografisk analyse uden anvendelse af massespektrometrisk detektion, er derfor ikke i sig selv egnede som verifikationsmetoder for forbudte eller ikke-godkendte farmakologisk virksomme stoffer. Hvis massespektrometri ikke er egnet til godkendte stoffer, kan der anvendes andre metoder såsom HPLC-DAD og -FLD eller en kombination heraf.

Hvis verifikationsmetoden tilsiger det, tilsættes testportionen i begyndelsen af ekstraktionen en egnet intern standard. Afhængigt af hvad der er til rådighed, anvendes der enten isotopmærkede varianter af analytten, som er særligt egnede til massespektrometrisk detektion, eller analoge forbindelser, der strukturelt ligger tæt på analytten. Hvis der ikke kan anvendes en egnet intern standard, verificeres identifikationen af analytten ved co-kromatografi⁽¹⁾. I så fald må der kun fremkomme én top, og forøgelsen af tophøjden (eller arealet) er lig med mængden af tilsat analyt. Hvis dette ikke er praktisk muligt, anvendes matrixtilpassede eller matrixspikede standarder.

⁽¹⁾ Ved »co-kromatografi« forstår en metode, hvor prøveekstraktet inden kromatografi deles i to dele. Den ene del kromatograferes uden videre. Den anden del blandes med den standardanalyt, der skal måles. Så kromatograferes blandingen. Mængden af tilsat standardanalyt skal svare til den skønnede mængde analyt i ekstraktet. Co-kromatografi anvendes til at forbedre identifikationen af en analyt, når man anvender kromatografiske metoder, navnlig hvis der ikke kan anvendes nogen egnet intern standard.

1.2.2. Generelle ydeevnekriterier for verifikationsmetoder

1.2.2.1. Korrekthed ved genfindning

Ved gentagne analyser af et certificeret referencemateriale skal afvigelsen af den eksperimentelt bestemte genfindingskorrigerede gennemsnitlige massefraktion fra den certificerede værdi være i overensstemmelse med de korrekthedsintervaller, der er anført i tabel 1.

Tabel 1

Kvantitative metoders minimumskorrekthed

Massefraktion	Interval
$\leq 1 \mu\text{g/kg}$	-50 % til +20 %
$> 1 \mu\text{g/kg}$ til $10 \mu\text{g/kg}$	-30 % til +20 %
$\geq 10 \mu\text{g/kg}$	-20 % til +20 %

Hvis der ikke er certificerede referencematerialer til rådighed, kan det accepteres, at målingernes korrekthed vurderes på andre måder, f.eks. ved at anvende materialer med tildelte værdier fra laboratoriesammenligninger eller ved tilsætning af kendte mængder af analytten/analytterne til en matrixblindprøve.

1.2.2.2. Præcision

Variationskoefficienten (CV) for gentagne analyser af et referencemateriale eller spiket materiale må under intern reproducerbarhedsbetingelser ikke overstige det niveau, der er beregnet efter Horwitz-ligningen: Ligningen er:

$$CV = 2^{(1 - 0.5 \log C)}$$

hvor C er massefraktionen udtrykt som en potens af 10 (f.eks. $1 \text{ mg/g} = 10^{-3}$). For massefraktioner under $120 \mu\text{g/kg}$ giver anvendelsen af Horwitz-ligningen uacceptabelt høje værdier. Den tilladte maksimale variationskoefficient må derfor ikke være større end værdierne i tabel 2.

Tabel 2

Acceptabel variationskoefficient

Massefraktion	Reproducerbarheds-CV (%)
$> 1\,000 \mu\text{g/kg}$	16 (tilpasset efter Horwitz-ligningen)
$> 120 \mu\text{g/kg}$ - $1\,000 \mu\text{g/kg}$	22 (tilpasset efter Horwitz-ligningen)
$10\text{-}120 \mu\text{g/kg}$	25 *
$< 10 \mu\text{g/kg}$	30 *

* * CV (%) er vejledende og bør være så lav, som det med rimelighed er opnåeligt.

For analyser udført under repeterbarhedsbetingelser må variationskoefficienten under repeterbarhedsforhold højst udgøre to tredjedele af værdierne i tabel 2.

1.2.3. Krav til kromatografisk separation

For væske- eller gaskromatografi (LC og GC) er den mindste acceptable retentionstid for den undersøgte analyt i alle tilfælde to gange retentionstiden svarende til kolonnens dødvolume. Retentionstiden for analytten i ekstraktet skal svare til kalibreringsstandardens, en matrixtilpasset standard eller en matrixspiket standard med en tolerance på $\pm 0,1$ minut. Ved hurtig kromatografi, hvor retentionstiden er under 2 minutter, accepteres en afvigelse på mindre end 5 % af retentionstiden. Hvis der anvendes en intern standard, skal forholdet mellem

analyttens kromatografiske retentionstid og den interne standards, dvs. analyttens relative retentionstid, svare til den tid, som kalibreringsstandard, den matrixtilpassede standard eller den matrixspikede standard har, med en afvigelse på højst 0,5 % for gaskromatografi og 1 % for væskkromatografi for metoder, der er valideret fra datoen for denne forordnings ikrafttræden.

1.2.4. Specifikke ydeevnekriterier for massespektrometri

1.2.4.1. Massespektrometrisk detektion

Massespektrometrisk detektion skal udføres ved hjælp af nogle af følgende muligheder:

1. full scan-massespektre
2. selected ion monitoring (SIM)
3. sekventiel massespektrometri (MS^n), såsom måling af udvalgte reaktioner (SRM)
4. en kombination af massespektrometri (MS) eller sekventiel massespektrometri (MS^n) med relevante ioniseringsformer.

Både massespektrometri med lav opløsning (LRMS, ved enhedsmasseopløsning) og massespektrometri med høj opløsning (HRMS), herunder f.eks. dobbeltfokuserende sektorinstrumenter, Time of Flight-instrumenter (TOF) og Orbitrap-instrumenter, er hensigtsmæssige.

Til verifikation af en analyts identitet ved højtopløsende massespektrometri (HRMS) skal masseafvigelsen for alle diagnostiske ioner være under 5 ppm (eller i tilfælde af $m/z < 200$ under 1 mDa). På grundlag heraf bør den faktiske opløsningsevne vælges som egnet til formålet, og opløsningsevnen skal typisk være større end 10 000 for hele masseintervallet ved 10 % dal eller 20 000 ved fuld bredde i halv tophøjde (FWHM).

Når der foretages massespektrometrisk bestemmelse ved registrering af full scan-spektre (både LRMS og HRMS), er det kun diagnostiske ioner med en relativ intensitet på over 10 % i referencespektret for kalibreringsstandard, den matrixtilpassede standard eller den matrixspikede standard, der er egnede. Diagnostiske ioner skal omfatte molekylar-ionen (hvis den er til stede ved en intensitet på ≥ 10 % af basistoppen) og karakteristiske fragment-ioner eller produkt-ioner.

Valg af prækursor-ion: Når der foretages massespektrometrisk bestemmelse ved fragmentering efter udvælgelse af prækursor-ion, foretages selektionen af prækursor-ion ved enhedsmasseopløsning eller bedre. Den valgte prækursor-ion skal være molekylar-ionen, karakteristiske addukter af molekylar-ionen, karakteristiske produkt-ioner eller en af deres isotop-ioner. Hvis prækursorselektionen har et masseselektionsvindue på mere end én dalton (f.eks. i tilfælde af datauafhængig opsamling (Data Independent Acquisition)), betragtes teknikken som en full-scan-verifikationsanalyse.

Fragment-ioner og produkt-ioner: De valgte diagnostiske produkt- eller fragment-ioner skal være diagnostisk fragment for den målte analyt/det målte produkt. Ikke-selektive overgangsprodukter (f.eks. tropylium-kation eller tab af vand) udelades, hvis det er muligt. Diagnostiske ioners hyppighed bestemmes ud fra toppens areal eller højden af de integrerede ekstraherede ionkromatogrammer. Dette gælder også, når der anvendes full scan-målinger til identifikation. Signal-til-støj-forholdet (S/N-forholdet) for alle diagnostiske ioner skal være større end eller lig med tre til en (3:1).

Relative intensiteter: De diagnostiske ioners relative intensiteter (ion-forholdet) udtrykkes som en procentdel af intensiteten af den hyppigste ion eller det hyppigste overgangsprodukt. Ionforholdet bestemmes ved at sammenligne spektre eller ved at integrere signalerne fra de ekstraherede ionkromatogrammer. Ionforholdet for den analyt, der skal verificeres, skal svare til ionforholdet for de matrixtilpassede standarder, matrixspikede standarder eller standardopløsninger ved sammenlignelige koncentrationer, målt under samme betingelser, inden for ± 40 % relativ afvigelse.

For alle massespektrometriske analyser bestemmes mindst ét ionforhold. Disse skal helst være ioner, der opnås inden for en enkelt scanning, men ionerne kan også stamme fra forskellige scanninger i samme injektion (dvs. full scan og fragmenteringsscanning).

1.2.4.2. Identifikation

Der anvendes et system med identifikationspoint til at udvælge passende opsamlingsmetoder og evalueringskriterier. Til bekræftelse af identiteten af stoffer i en matrix, for hvilken der er fastsat en MRL (godkendt anvendelse), kræves der mindst 4 identifikationspoint. For ikke-godkendte eller forbudte stoffer kræves der 5 identifikationspoint. Et point kan stamme fra den kromatografiske separation. Tabel 3 viser, hvor mange identifikationspoint hver af teknikkerne giver. For at kvalificere sig til de identifikationspoint, der kræves til verifikation, kan der tilføjes identifikationspoint, der stammer fra forskellige teknikker.

1. Alle massespektrometriske analyser skal kombineres med en separationsteknik, der giver tilstrækkelig separationsevne og selektivitet til den specifikke anvendelse. Egnede separationsteknikker er bl.a. væskkromatografi, gaskromatografi, kapillarelektroforese (CE) og superkritisk væske-kromatografi (SFC). Hvis der er tale om en analyt, der præsenterer en isobar- eller isomerforbindelse, er det obligatorisk at acceptere retentionstiden (dvs. $\pm 0,5\%$ ved GC og $\pm 1\%$ ved LC og SFC) for at bekræfte dens identitet.
2. Der kan kombineres højst tre forskellige metoder for at opnå mindsteantallet af identifikationspoint.
3. Forskellige ioniseringsmåder (f.eks. elektronionisering og kemisk ionisering) betragtes som forskellige teknikker.

Tabel 3

Identifikationspoint pr. teknik

Teknik	Identifikationspoint
Separation (GC, LC, SFC, CE)	1
LR-MS-ion	1
Valg af prækursor-ion i masseområde $< \pm 0,5$ Da	1 (indirekte)
LR-MS ⁿ -produkt-ion	1,5
LR-MS-ion	1,5
HR-MS ⁿ -produkt-ion	2,5

Tabel 4

Eksempler på antallet af identifikationspoint for forskellige teknikker og kombinationer heraf (n = et helt tal)

Teknik	Separation	Antal ioner	Identifikationspoint
GC-MS (EI eller CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI og CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI eller CI) 2 derivater	GC	2 (derivat A) + 2 (derivat B)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC- eller LC-MS/MS	GC eller LC	1 prækursor + 2 produkter	1 + 1 + 2 $\times$ 1,5 = 5
GC- eller LC-MS/MS	GC eller LC	2 prækursor + 2 produkter	1 + 2 + 2 $\times$ 1,5 = 6
GC- eller LC-MS ³	GC eller LC	1 prækursor + 1 MS ² -produkt + 1 MS ³ -produkt	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC- eller LC-HRMS	GC eller LC	n	1 + n $\times$ 1,5

GC- eller LC-HRMS/MS	GC eller LC	1 prækursor ($< \pm 0,5$ Da masseområde) + 1 produkt	$1 + 1 + 2,5 = 4,5$
GC- eller LC-HRMS og HRMS/MS	GC eller LC	1 full scan-ion + 1 HRMS-produkt-ion ^a	$1 + 1,5 + 2,5 = 5$
GC- og LC-MS	GC og LC	2 ioner (GCMS) + 1 ion (LCMS)	$1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6$

^a Der opnås ikke yderligere identifikationspoint for valg af prækursor-ion, hvis denne prækursor-ion er den samme ion (eller en addukt eller isotop) som den HRMS-ion, der overvåges i full scan.

1.2.5. Specifikke ydeevnekriterier til bestemmelse af en analyt ved hjælp af væskekromatografi med andre detektionsteknikker end massespektrometri

Kun for godkendte stoffer kan følgende teknikker anvendes som alternativ til massespektrometribaserede metoder, forudsat at de relevante kriterier for disse teknikker er opfyldt:

1. full-scan-diodearray-detektion-spektrofotometri (DAD), hvis anvendt sammen med HPLC
2. fluorescendetektion-spektrofotometri (FLD), hvis anvendt sammen med HPLC.

Væskekromatografi i kombination med UV/VIS-detektion (én bølglængde) er ikke i sig selv egnet som verifikationsmetode.

1.2.5.1. Ydeevnekriterier for full-scan-diodearray-spektrofotometri

Ydeevnekriterierne for kromatografisk separation i kapitel 1.2.3 skal være opfyldt.

Absorptionsmaksima i analyttens UV-spektrum skal være på de samme bølglængder som kalibreringsstandardens i matrix med en maksimumsmargen, der afhænger af detektionssystemets opløsning. Ved diodearray-detektion ligger denne maksimumsmargen typisk inden for ± 2 nm. Analyttens spektrum over 220 nm må for de dele af de to spektre, hvor den relative absorptions er større end eller lig med 10 %, ikke være synligt forskelligt fra kalibreringsstandardens. Dette kriterium er opfyldt, når de samme maksima er til stede, samtidig med at forskellen mellem de to spektre ikke på noget punkt er større end 10 % af kalibreringsstandardens absorptions. Hvis bibliotekssøgning med EDB og overensstemmelsesprøvning anvendes, skal sammenligningen af spektrumsdata i de officielle prøver med kalibreringsopløsningens spektrumsdata overstige en kritisk faktor for overensstemmelse. Faktoren bestemmes for hver analyt under valideringsprocessen på grundlag af spektre, som ovenstående kriterier er opfyldt for. Variation i spektrene, som skyldes prøvematrixen og detektorydeevnen, skal efterprøves.

1.2.5.2. Ydeevnekriterier for fluorescendetektion-spektrofotometri

Ydeevnekriterierne for kromatografisk separation i kapitel 1.2.3 skal være opfyldt.

Ekscitations- og emissionsbølglængderne i kombination med de kromatografiske betingelser skal udvælges, så virkningerne af interfererende komponenter i blindprøveekstrakter minimeres. Der bør være mindst 50 nanometer mellem ekscitations- og emissionsbølglængderne.

Det nærmeste top-maksimum i kromatogrammet skal være adskilt fra den top, der tilskrives analytten, med mindst én hel topbredde på 10 % af analyttens maksimale højde.

Dette gælder for molekyler med naturlig fluorescens og for molekyler med fluorescens, der skyldes enten transformering eller derivatisering.

KAPITEL 2

VALIDERING

2.1. Ydeevnekarakteristika, der skal bestemmes for analysemetoder

Ved validering af metoden skal det godtgøres, at analysemetoden er i overensstemmelse med de kriterier, der gælder for de relevante ydeevnekarakteristika. Forskellige kontrolformål forudsætter forskellige kategorier af metoder. Tabel 5 viser, hvilke ydeevnekarakteristika der skal verificeres for hvilken type metode, og der redegøres nærmere for hver parameter i dette kapitel.

Tabel 5

Klassificering af analysemetoder efter de ydeevnekarakteristika, der skal bestemmes

Metode	Verifikation		Screening		
	Kvalitativ	Kvantitativ	Kvalitativ	Semikvantitativ	Kvantitativ
Stoffer	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifikation i overensstemmelse med 1.2	x	x			
CC α	x	x			
CC β	-		x	x	x
Korrektthed		x			x
Præcision		x		(x)	x
Relativ matrixeffekt/absolut genfinding *		x			x
Selektivitet/specificitet		x	x	x	x
Stabilitet #		x	x	x	x
Robusthed		x	x	x	x

x: Det skal ved valideringen godtgøres, at kravene til ydeevnekarakteristikken er opfyldt.

x) Præcisionskravene i kapitel 1.2.2.2 behøver ikke at være opfyldt for semikvantitative screeningsmetoder. Præcisionen skal dog bestemmes for at godtgøre metodens egnethed til at undgå falsk overensstemmende analyseresultater.

A: forbudte eller ikke-godkendte stoffer

B: godkendte stoffer

Hvis der foreligger stabilitetsdata for analytter i en matrix fra videnskabelig litteratur eller fra et andet laboratorium, er det ikke nødvendigt, at disse data igen bestemmes af det pågældende laboratorium. En henvisning til foreliggende stabilitetsdata for analytter i opløsning kan dog kun accepteres, hvis der anvendes identiske betingelser.

* Det er relevant for MS-metoder ved valideringen at godtgøre, at kravene til ydeevnekarakteristika er opfyldt. Metodens relative matrixeffekt bestemmes, hvis denne effekt ikke blev vurderet under valideringsproceduren. Metodens absolutte genfinding bestemmes, hvis der ikke anvendes en intern standard eller matrixtilpasset kalibrering.

2.2. Korrektthed, repeterbarhed og intern reproducerbarhed

I dette kapitel findes der eksempler på og referencer til valideringsprocedurer. Der kan anvendes andre procedurer til at påvise, at metoden opfylder ydeevnekriterierne, forudsat at de giver samme informationsniveau og -kvalitet.

2.2.1. Konventionel validering

Beregning af parametrene ifølge konventionelle metoder forudsætter, at der gennemføres en række individuelle forsøg. Hvert enkelt karakteristikum for metodens ydeevne skal bestemmes for alle større forandringer (jf. afsnit 2.4). Ved multimetoder kan flere analytter analyseres samtidig, hvis blot man forinden udelukker evt. relevante interferenser. Adskillige karakteristika for metodens ydeevne kan bestemmes på lignende måde. For at minimere arbejdsbyrden anbefales det derfor, at forsøg i så høj grad som muligt kombineres (f.eks. repeterbarhed og intern reproducerbarhed med specificitet, analyse af blindprøver for at bestemme beslutningsgrænsen til verifikation og test for specificitet).

2.2.1.1. Korrekthed på basis af certificeret referencemateriale

Bestemmelse af en analysemetodes korrekthed skal helst ske ved hjælp af certificeret referencemateriale (CRM). Proceduren er beskrevet i ISO 5725-4 (1994) ⁽²⁾.

Et eksempel:

1. Seks replikater af det pågældende CRM analyseres i overensstemmelse med metodens testvejledning.
2. Koncentrationen af den analyt, der forekommer i de seks replikater, bestemmes.
3. Der foretages en beregning af gennemsnit, standardafvigelse og variationskoefficient (%) for disse seks replikater.
4. Korrektheden beregnes ved at dividere den påviste gennemsnitskoncentration med den certificerede værdi (målt som koncentration) og gange med 100 for at udtrykke resultatet som en procentdel:

Korrekthed (%) = påvist gennemsnitskoncentration korrigeret for genfinding $\times$ 100/certificeret værdi.

2.2.1.2. Korrekthed på basis af spikede prøver

Hvis der ikke er certificeret referencemateriale til rådighed, skal metodens korrekthed bestemmes ved forsøg, hvor der anvendes en spiket matrixblindprøve som minimum i overensstemmelse med følgende skema:

1. For metoder, der er valideret fra datoen for denne forordnings ikrafttræden, udvælges blindmateriale, og der spikes til en koncentration på:
 - a) 0,5 ⁽³⁾, 1,0 og 1,5 gange RPA eller
 - b) 0,1 ⁽⁴⁾, 1,0 og 1,5 gange MRL eller ML for godkendte stoffer eller
 - c) 1,0, 2,0 og 3,0 gange LCL for ikke-godkendte stoffer (for hvilke der ikke er fastsat nogen RPA).
2. På hvert niveau gennemføres analysen med seks replikater.
3. Prøverne analyseres.
4. Den påviste koncentration i hver prøve beregnes.
5. Korrektheden for hver prøve beregnes ved hjælp af ligningen nedenfor, og derefter beregnes den gennemsnitlige korrekthed og variationskoefficienten for de seks resultater for hvert koncentrationsniveau.

Korrekthed (%) = påvist gennemsnitskoncentration korrigeret for genfinding $\times$ 100/spikingniveau.

For metoder for godkendte stoffer, der er valideret før datoen for denne forordnings anvendelse, er det tilstrækkeligt at bestemme metodens korrekthed ved hjælp af 6 spikede delprøver ved 0,5, 1,0 og 1,5 gange MRL eller ML.

⁽²⁾ ISO 5725-4:2020, Nøjagtighed (korrekthed og præcision) af målemetoder og resultater — Del 4: Grundlæggende metoder til bestemmelse af en standardiseret målemetodes korrekthed (punkt 3).

⁽³⁾ Hvis validering af et ikke-godkendt farmakologisk virksomt stof med en koncentration på 0,5 gange RPA ikke med rimelighed er mulig, kan koncentrationen på 0,5 gange RPA erstattes af den laveste koncentration på mellem 0,5 og 1,0 gange RPA, som det med rimelighed er opnåelig.

⁽⁴⁾ Hvis validering af et specifikt farmakologisk virksomt stof med en koncentration på 0,1 gange MRL ikke med rimelighed er mulig, kan koncentrationen på 0,1 gange MRL erstattes af den laveste koncentration på mellem 0,1 og 0,5 gange MRL, som det med rimelighed er opnåelig.

2.2.1.3. Repeterbarhed

1. For metoder, der er valideret fra datoen for denne forordnings ikrafttræden, skal der laves en række prøver af identiske matrixblindprøver af samme art. De skal spikes med analytten for at give koncentrationer svarende til:
 - a) 0,5 ⁽⁵⁾, 1,0 og 1,5 gange RPA eller
 - b) 0,1 ⁽⁶⁾, 1,0 og 1,5 gange MRL eller ML for godkendte stoffer eller
 - c) 1,0, 2,0 og 3,0 gange LCL for ikke-godkendte eller forbudte stoffer, hvis der ikke er fastsat nogen RPA.
2. På hvert niveau gennemføres analysen med mindst seks replikater.
3. Prøverne analyseres.
4. Den påviste koncentration i hver prøve beregnes.
5. Der foretages en beregning af gennemsnitskoncentration, standardafvigelse og variationskoefficient (%) i de spikedede prøver.
6. Ovenstående trin gentages ved mindst to andre lejligheder.
7. De samlede middeldkoncentrationer, standardafvigelser (ved at beregne gennemsnittet af standardafvigelsen i anden potens for de enkelte tilfælde og ved at tage kvadratroden heraf) og variationskoefficienter beregnes for de spikedede prøver.

For metoder for godkendte stoffer, der er valideret før datoen for denne forordnings ikrafttræden, er det tilstrækkeligt at bestemme repeterbarheden ved hjælp af spikedede matrixprøver ved 0,5, 1,0 og 1,5 gange MRL eller ML.

Alternativt kan beregningen af repeterbarhed udføres i henhold til ISO 5725-2: 2019 ⁽⁷⁾.

2.2.1.4. Intern reproducerbarhed

1. For valideringer, der foretages efter datoen for denne forordnings ikrafttræden, laves en række prøver af specificeret testmateriale (identiske eller forskellige matrixer), som spikes med analytten (analytterne), så de giver koncentrationer svarende til:
 - a) 0,5 ⁽⁵⁾, 1,0 og 1,5 gange RPA eller
 - b) 0,1 ⁽⁶⁾, 1,0 og 1,5 gange MRL eller ML for godkendte stoffer eller
 - c) 1,0, 2,0 og 3,0 gange LCL for ikke-godkendte eller forbudte stoffer, hvis der ikke er fastsat nogen RPA.
2. På hvert koncentrationsniveau gennemføres analysen med mindst seks replikater af blindmateriale.
3. Prøverne analyseres.
4. Den påviste koncentration i hver prøve beregnes.

⁽⁵⁾ Hvis validering af et ikke-godkendt farmakologisk virksomt stof med en koncentration på 0,5 gange RPA ikke med rimelighed er mulig, kan koncentrationen på 0,5 gange RPA erstattes af den laveste koncentration på mellem 0,5 og 1,0 gange RPA, som det med rimelighed er opnåelig.

⁽⁶⁾ Hvis validering af et specifikt farmakologisk virksomt stof med en koncentration på 0,1 gange MRL ikke med rimelighed er mulig, kan koncentrationen på 0,1 gange MRL erstattes af den laveste koncentration på mellem 0,1 og 0,5 gange MRL, som det med rimelighed er opnåelig.

⁽⁷⁾ ISO 5725-2:2019, Nøjagtighed (korrekthed og præcision) af målemetoder og resultater — Del 2: Grundlæggende metode til bestemmelse af repeterbarhed og reproducerbarhed af standardiserede målemetoder (punkt 3).

5. Ovenstående trin gentages ved mindst to andre lejligheder med forskellige batcher af blindmateriale, forskellige personer og så mange forskellige betingelser som muligt, f.eks. forskellige batcher af reagenser, opløsningsmidler, forskellige rumtemperaturer, forskellige apparater eller en variation af andre parametre.
6. Der foretages en bestemmelse af gennemsnitskoncentration, standardafvigelse og variationskoefficient (%) i de spikede prøver.

For metoder for godkendte stoffer, der er valideret før datoen for denne forordnings ikrafttræden, er det tilstrækkeligt at bestemme den interne reproducerbarhed ved hjælp af spikede matrixprøver ved 0,5, 1,0 og 1,5 gange MRL eller ML.

Alternativt kan beregningen af intern reproducerbarhed/intermediær præcision også udføres i henhold til ISO 5725-2:2019, ISO 11843-1:1997 ⁽⁸⁾, Codex CAC/GL 59-2006 ⁽⁹⁾.

2.2.2. Validering ifølge alternative modeller

Beregning af parametrene ifølge alternative modeller forudsætter, at der gennemføres en forsøgsplan. Forsøgsplanen skal udarbejdes under hensyntagen til, hvor mange forskellige arter og faktorer undersøgelsen omfatter. Det første trin i hele valideringsproceduren er derfor at tage hensyn til de prøvepopulationer, der fremover vil blive analyseret i laboratoriet, med henblik på at bestemme de vigtigste arter og de faktorer, som kan påvirke måleresultaterne. Den faktorbaserede tilgang gør det muligt at vurdere måleusikkerheden for testresultaterne, som er opnået under forskellige testbetingelser på et givet laboratorium, f.eks. forskellige laboranter, forskellige instrumenter, forskellige reagenspartier, forskellige matrixer, forskellige forløbstider og forskellige assaytemperaturer. Efterfølgende skal koncentrationsintervallet vælges på en formålstilpasset måde i overensstemmelse med MRL eller ML for godkendte stoffer eller RPA eller LCL for forbudte eller ikke-godkendte stoffer.

Den faktorbaserede tilgang har til formål at fastlægge pålidelige præcisionsdata og måledata ved samtidig kontrolleret variation af de udvalgte faktorer. Den gør det muligt at evaluere den kombinerede virkning af faktorvirkninger og tilfældige virkninger. Forsøgsdesignet gør det også muligt at undersøge analysemetodens robusthed ⁽¹⁰⁾ og bestemme standardafvigelsen for intern reproducerbarhed på tværs af matrixerne.

I det følgende gives der et eksempel på en alternativ procedure, der anvender en ortogonal forsøgsdesignplan.

Der kan undersøges op til syv faktorer (størfaktorer). Undersøgelsen er udformet på en sådan måde, at præcision, korrekthed (baseret på spikede prøver), følsomhed, måleusikkerhed og kritiske koncentrationer kan bestemmes samtidigt ved gennemførelse af forsøgsplanen.

Tabel 6

Eksempel på en ortogonal forsøgsdesignplan med 7 faktorer (I-VII) varieret på to niveauer (A/B) i en valideringsundersøgelse med otte kørsler (kombination af faktorniveau)

Faktor	I	II	III	IV	V	VI	VII
Kørsel 01	A	A	A	A	A	A	A
Kørsel 02	A	A	B	A	B	B	B
Kørsel 03	A	B	A	B	A	B	B
Kørsel 04	A	B	B	B	B	A	A

⁽⁸⁾ ISO 11843-1:1997 Detektionsevne — Del 1: Termer og definitioner.

⁽⁹⁾ Codex Alimentarius-Kommissionen, De Forenede Nationers Fødevarer- og Landbrugsorganisation, Guidelines on estimation of uncertainty of results (CAC/GL 59-2006).

⁽¹⁰⁾ De ændringer i forsøgsbetingelserne, der er omhandlet deri, kan bestå af prøvematerialer, analytter, opbevaringsforhold, miljømæssige betingelser og/eller betingelser for prøveforberedelse. For alle forsøgsbetingelser, som kan fluktuere i praksis (f.eks. reagensernes stabilitet, prøvens sammensætning, pH, temperatur), skal alle variationer, som kan påvirke analyseresultatet, angives.

Kørsel 05	B	A	A	B	B	A	B
Kørsel 06	B	A	B	B	A	B	A
Kørsel 07	B	B	A	A	B	B	A
Kørsel 08	B	B	B	A	A	A	B

Metodens karakteristika beregnes som beskrevet i Jülicher et al. ⁽¹¹⁾.

2.2.3. Andre valideringsprocedurer

Der kan anvendes andre procedurer til at påvise, at metoden opfylder kriterierne for ydeevnekarakteristikaene, forudsat at de giver samme informationsniveau og -kvalitet. Validering kan endvidere ske ved at gennemføre en laboratoriesammenligning, f.eks. som fastlagt af Codex Alimentarius, ISO eller IUPAC ⁽¹²⁾, eller ifølge alternative metoder, f.eks. enkeltlaboratorieundersøgelser eller validering på ét laboratorium ⁽¹³⁾. Hvis der anvendes alternative valideringsprocedurer, skal den tilgrundliggende model og fremgangsmåde samt de respektive forudsætninger, antagelser og formler beskrives i valideringsprotokollen, eller der skal i det mindste opgives referencer vedrørende deres tilgængelighed.

2.3. Selektivitet/specificitet

Evnen til at skelne mellem analytten og nært beslægtede stoffer bestemmes i videst muligt omfang. Interferens fra homologer, isomerer, nedbrydningsprodukter, endogene stoffer, analoger, metaboliske produkter af den relevante rest, af matrixforbindelser eller af andre potentielt interfererende stoffer skal bestemmes, og metoden skal om nødvendigt ændres for at undgå de identificerede interferenser. Til bestemmelse af metodens specificitet anvendes følgende metode:

1. Der udvælges en række kemisk beslægtede forbindelser eller andre stoffer, som kan forventes at forekomme med den relevante forbindelse, og som måske kan forekomme i prøverne, og det kontrolleres, om de kan interferere med analysen af målanalytten (-analytterne).
2. Et passende antal repræsentative blindprøver analyseres, f.eks. forskellige partier eller partier af forskellige dyrearter ($n \geq 20$), og der tjekkes for eventuelle interferenser (signaler, toppe, ionspor) i det pågældende område, hvor målanalytten forventes at eluere.
3. Repræsentative blindprøver spikes til en relevant koncentration med stoffer, der eventuelt kan interferere med identifikationen og/eller den kvantitative bestemmelse af analytten, og det undersøges, om det tilsatte stof:
 - a) kan føre til en falsk identifikation
 - b) hindrer identifikationen af målanalytten
 - c) påvirker den kvantitative bestemmelse i betydelig grad.

2.4. Robusthed

Analysemetoden skal testes for dens fortsatte ydeevne under forskellige forsøgsbetingelser, som f.eks. omfatter forskellige prøveudtagningsbetingelser og små ændringer, der kan forekomme i rutinetest. For at teste metodens robusthed bør de ændringer, der indføres i forsøgsbetingelserne, være små. Omfanget af disse ændringer skal evalueres. Alle karakteristika for metodens ydeevne skal bestemmes for alle små ændringer, for hvilke det er godtgjort, at de har betydelig virkning på assayets resultater.

⁽¹¹⁾ Jülicher, B., Gowik, P. and Uhlig, S. (1998) Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept. *Analyst*, 120, 173

⁽¹²⁾ IUPAC (1995), Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies, *Pure & Applied Chem*, 67, 331.

⁽¹³⁾ Gowik, P., Jülicher, B. and Uhlig, S. (1998) Multi-residue method for non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma using high performance liquid chromatography-photodiode-array detection. Method description and comprehensive in-house validation. *J. Chromatogr.*, 716, 221.

2.5. Stabilitet

Stabiliteten af kalibreringsstandarden, matrixtilpassede standarder og/eller matrixspikede standarder og af analyt eller matrixbestanddele i prøven under opbevaring eller analyse skal bestemmes, da ustabilitet kan påvirke testresultaterne.

Almindeligvis er karakteristika for en analyts stabilitet under varierende opbevaringsforhold kendte. De forsøg, der udføres med henblik på overvågning af opbevaringsbetingelserne for standarder og prøver, der udføres som led i det normale laboratorieakkrediterings- og kvalitetskontrolsystem, kan give de krævede oplysninger. Hvis der foreligger stabilitetsdata for analytter i matrixen (f.eks. på grundlag af oplysninger fra EURL'erne, offentliggjorte data osv.), behøver de enkelte laboratorier ikke at bestemme disse data. En henvisning til foreliggende stabilitetsdata for analytter i opløsning og i matrix kan dog kun accepteres, hvis der anvendes identiske betingelser.

Hvis de krævede stabilitetsdata ikke foreligger, bør følgende metoder anvendes:

2.5.1. Bestemmelse af analyttens stabilitet i opløsning

- Der tilberedes friske stamopløsninger af analytten (analytterne), og der fortyndes som angivet i testvejledningen for at give tilstrækkelige delprøver (f.eks. 40) af hver valgt koncentration. Prøverne forberedes af:
 - opløsninger af den analyt, der anvendes til at spike
 - analyseopløsninger, der anvendes til den endelige analyse
 - enhver anden opløsning, der måtte være af interesse (f.eks. derivatiserede standarder).
- Analytindhold i den nylavede opløsning måles i overensstemmelse med testvejledningen.
- Passende mængder kommes i egnede beholdere, der mærkes og opbevares i overensstemmelse med lys- og temperaturforholdene i planen i tabel 7. Opbevaringstiden vælges under hensyntagen til den anvendte analysepraksis, ideelt set indtil de første nedbrydningstegn kan observeres ved identifikation og/eller kvantitativ bestemmelse. Hvis der ikke observeres nogen nedbrydning under stabilitetsundersøgelsen, er stabilitetsundersøgelsens lagringsvarighed lig med varigheden af opløsningens maksimale opbevaringsperiode.
- Koncentrationen af analytten/analytterne i hver delprøve beregnes i forhold til koncentrationen af analytten i den nylavede opløsning ved hjælp af nedenstående formel:

$$\text{Resterende analyt (\%)} = C_i \times 100 / C_{\text{fresh}}$$

C_i = koncentration på det givne tidspunkt

C_{fresh} = koncentration i nylavet opløsning.

Middelværdien af fem replikatopløsninger, der har været opbevaret, må ikke afvige mere end 15 % fra middelværdien af fem nylavede replikatopløsninger. Middelværdien af de fem nylavede opløsninger anvendes som grundlag for beregningen af den procentvise forskel.

Tabel 7

Plan for bestemmelse af en analyts stabilitet i opløsning

	-20 °C	+4 °C	+20 °C
Mørke	10 delprøver	10 delprøver	10 delprøver
Lys			10 delprøver

2.5.2. Bestemmelse af analyttens/analytternes stabilitet i matrix

- Om muligt anvendes naturlige prøver. Hvis der ikke er naturlig matrix til rådighed, anvendes matrixblindprøve spiket med analytten.

2. Hvis der er naturlig matrix til rådighed, bestemmes koncentrationen i matrixen, mens matrixen endnu er ny. Yderligere delprøver af den homogeniserede matrix opbevares ved minus 20 °C eller derunder, hvis det kræves, og koncentrationerne af analytten bestemmes, så længe prøven opbevares i laboratoriet.
3. Hvis der ikke er naturlig matrix til rådighed, tages noget matrixblindprøve, der homogeniseres. Matrixen deles i fem delprøver. Hver delprøve spikes med analytten, som helst skal laves i en lille mængde i vandig opløsning. Den ene delprøve analyseres straks. De resterende delprøver opbevares ved mindst minus 20 °C eller lavere, hvis det kræves, og de analyseres efter opbevaring efter kort, mellemlang og lang opbevaringstid under hensyntagen til de anvendte analysemetoder.
4. Den maksimale acceptable opbevaringstid og de optimale opbevaringsforhold registreres.

Middelværdien af fem replikatopløsninger, der har været opbevaret, må ikke afvige mere end metodens interne reproducerbarhed fra middelværdien af fem nylavede replikatopløsninger. Middelværdien af de fem nylavede opløsninger anvendes som grundlag for beregningen af den procentvise forskel.

2.6. Beslutningsgrænse til verifikation (CCa)

CCa bestemmes med henblik på verifikationsmetoder. CCa fastlægges ifølge betingelser, der er i overensstemmelse med kravene til identifikation eller til identifikation plus kvantitativ bestemmelse, jf. »Kriterier for metodens dydeevne og andre krav til analysemetoder«, jf. kapitel 1.

Til kontrol af prøvernes overensstemmelse er der allerede taget hensyn til den kombinerede standardmåleusikkerhed i CCa-værdien (beslutningsgrænsen til verifikation).

1. For ikke-godkendte eller forbudte farmakologisk virksomme stoffer beregnes CCa således:

- a) Metode 1: Ved kalibreringskurveproceduren ifølge ISO 11843-1:1997 ⁽¹⁴⁾ (hvor den betegnes som kritisk værdi af nettotilstandsvariablen). I så fald skal der anvendes blindmateriale, der spikes til og over RPA eller LCL i lige store spring. Prøverne analyseres. Efter identifikation plottes signalet, hvis det er muligt, eller den beregnede koncentration i forhold til den tilsatte koncentration. Beslutningsgrænsen er lig med den modsvarende koncentration ved y-skæringspunktet plus 2,33 gange den interne reproducerbarheds standardafvigelse på skæringspunktet. Denne metode gælder kun for kvantitative assays. Beslutningsgrænser opnået ved denne fremgangsmåde kontrolleres ved at analysere matrixblindprøve spiket til den beregnede beslutningsgrænse.
- b) Metode 2: Ved analyse af mindst 20 repræsentative blindmaterialer pr. matrix med henblik på at kunne beregne signal-støj-forholdet i det tidsinterval, hvor analytten forventes. Som beslutningsgrænse kan anvendes tre gange signal-støj-forholdet. Dette gælder for kvantitative og kvalitative assays. Beslutningsgrænser opnået ved denne fremgangsmåde kontrolleres ved at analysere matrixblindprøve spiket til den beregnede beslutningsgrænse.
- c) Metode 3: $CCa = LCL + k(\text{ensidet, } 99\%) \times (\text{kombineret}) \text{ standardmåleusikkerhed på LCL}$.

For ikke-godkendte eller forbudte farmakologisk virksomme stoffer, afhængigt af valideringsforsøget (og dets respektive frihedsgrader), kan t-fordelingen med rimelighed anvendes, eller — hvis normalfordelingen (ensidet, $n = \infty$) anvendes som grundlag — anvendes der en k-faktor på 2,33.

Den interne reproducerbarhed og korrektheden er egnet til at fastlægge den (kombinerede) standardmåleusikkerhed, hvis den bestemmes under hensyntagen til alle relevante påvirkende faktorer.

Metode 2 til beregning af CCa må kun anvendes indtil den 1. januar 2026, hvis der er tale om metoder, der er valideret inden datoen for denne forordnings ikrafttræden. For metoder, der er valideret efter denne forordnings ikrafttræden, må kun metode 1 eller 3 anvendes.

⁽¹⁴⁾ ISO 11843-1:1997 Detektionsevne — Del 1: Termer og definitioner.

2. For godkendte stoffer beregnes CCa således:

- a) For godkendte stoffer i matrixer/art-kombinationer, for hvilke der er fastsat en MRL eller ML:
- i) Metode 1: ved kalibreringskurveproceduren ifølge ISO 11843-1:1997 (hvor den betegnes som kritisk værdi af nettotilstandsvariablen). I så fald skal der anvendes blindmateriale, der spikes til og over MRL eller ML i lige store spring. Prøverne analyseres. Efter identifikation plottes signalet, hvis det er muligt, eller den genberegnete koncentration i forhold til den tilsatte koncentration. Beslutningsgrænsen ($\alpha = 5\%$) er lig med den modsvarende koncentration ved MRL eller ML plus 1,64 gange den interne reproducerbarheds standardafvigelse på den tilladte grænseværdi.
 - ii) Metode 2: $CCa = MRL \text{ (eller ML)} + k \text{ (ensidet, 95 \%)} \times \text{(kombineret) standardmåleusikkerhed på MRL eller ML.}$

For godkendte stoffer, afhængigt af valideringsforsøget (og dets respektive frihedsgrader), kan t-fordelingen med rimelighed anvendes, eller — hvis normalfordelingen (ensidet, $n = \infty$) anvendes som grundlag — anvendes der en k-faktor på 1,64.

Den interne reproducerbarhed og korrektheden er egnet til at fastlægge den (kombinerede) standardmåleusikkerhed, hvis den bestemmes under hensyntagen til alle relevante påvirkende faktorer.

For farmakologisk virksomme stoffer, for hvilke MRL er fastsat for summen af forskellige stoffer, anvendes CCa for det stof, der har den højeste koncentration i prøven, som CCa til at vurdere summen af stoffer i den målte prøve.

- b) For godkendte stoffer til matrixer/art-kombinationer, for hvilke der ikke er fastsat nogen MRL, må der ikke forekomme restkoncentrationer, medmindre der er foretaget en godkendt behandling i overensstemmelse med artikel 11 i direktiv 2001/82/EF. For godkendte stoffer, for hvilke der ikke er fastsat nogen MRL, anvendes den »kaskade-MRL«, der er fastsat i henhold til Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2018/470 ⁽¹⁵⁾, til beregning af CCa. Metode 1 eller 2 i ovenstående afsnit anvendes, men ved »MRL« forstås »0,5 gange kaskade-MRL, idet målet er 0,1 gange kaskade-MRL, hvis det med rimelighed er opnåeligt«.

2.7. Detektionsevne til screening (CCβ)

CCβ bestemmes med henblik på screeningsmetoder. CCβ fastlægges som defineret under »Kriterier for metodens ydeevne og andre krav til analysemetoder«, jf. kapitel 1, og i overensstemmelse med kravene i tabel 5. Det er dog ikke nødvendigt at anvende de fulde krav til identifikation (jf. 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5) for screeningsmetoder.

1. For ikke-godkendte eller forbudte farmakologisk virksomme stoffer skal der sikres β-fejl på højst 5 %. CCβ beregnes således:
- a) Metode 1: Ved kalibreringskurveproceduren ifølge ISO 11843-1:1997 (hvor den betegnes som mindste påviselige værdi af nettotilstandsvariablen). I så fald skal der anvendes repræsentativt blindmateriale, der spikes til og under RPA eller, hvis der ikke er fastsat nogen RPA, omkring STC i lige store spring. Prøverne analyseres. Signalet plottes mod den tilsatte koncentration. Detektionsevnen er lig med den modsvarende koncentration ved STC plus 1,64 gange det gennemsnitlige målte indholds interne reproducerbarheds standardafvigelse ved STC Ekstrapolering langt under det laveste spikingniveau (< 50 % af det laveste spikingniveau) skal bekræftes ved forsøgsdata ved valideringen.
 - b) Metode 2: Undersøgelse af spiket blindmateriale ved koncentrationsniveauer på og over STC. For hvert koncentrationsniveau skal der analyseres 20 spikede blindprøver for at sikre et pålideligt grundlag for denne bestemmelse. Metodens detektionsevne lig med koncentrationsniveauet, hvor der kun resterer ≤ 5 % falsk overensstemmende resultater.
 - c) Metode 3: $CC\beta = STC + k \text{ (ensidet, 95 \%)} \times \text{(kombineret) standardmåleusikkerhed på eller over STC.}$

⁽¹⁵⁾ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2018/470 af 21. marts 2018 om detaljerede regler for den maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer, der skal tages i betragtning i forbindelse med kontrollen af animalske fødevarer af dyr, som er blevet behandlet i EU efter artikel 11 i direktiv 2001/82/EF (EUT L 79 af 22.3.2018, s. 16).

For ikke-godkendte eller forbudte farmakologisk virksomme stoffer, afhængigt af valideringsforsøget (og dets respektive frihedsgrader), kan t-fordelingen med rimelighed anvendes, eller — hvis normalfordelingen (ensidet, $n = \infty$) anvendes som grundlag — anvendes der en k-faktor på 1,64.

Den interne reproducerbarhed og korrektheden er egnet til at fastlægge den (kombinerede) standardmåleusikkerhed, hvis den bestemmes under hensyntagen til alle relevante påvirkende faktorer.

2. For godkendte stoffer skal der sikres β -fejl på højst 5 %. CC β beregnes således:

- a) Metode 1: Ved kalibreringskurveproceduren ifølge ISO 11843-1:1997 (hvor den betegnes som mindste påviselige værdi af nettotilstandsvariablen). I så fald skal der anvendes repræsentativt blindmateriale, der spikes til og under den tilladte grænseværdi startende fra STC i lige store spring. Prøverne analyseres, og analytten/analytterne identificeres. Der foretages en beregning af det gennemsnitlige målte indholds standardafvigelse ved STC.

Detektionsevnen er lig med den modsvarende koncentration ved STC plus 1,64 gange det gennemsnitlige målte indholds interne reproducerbarheds standardafvigelse ved STC.

- b) Metode 2: Undersøgelse af spiket blindmateriale ved koncentrationsniveauer under den tilladte grænseværdi. For hvert koncentrationsniveau skal der analyseres 20 spikede blindprøver for at sikre et pålideligt grundlag for denne bestemmelse. Metodens detektionsevne lig med koncentrationsniveauet, hvor der kun rester ≤ 5 % falsk overensstemmende resultater.

- c) Metode 3: CC β = STC + k (ensidet, 95 %) $\times$ (kombineret) standardmåleusikkerhed på eller over STC.

For godkendte stoffer, afhængigt af valideringsforsøget (og dets respektive frihedsgrader), kan t-fordelingen med rimelighed anvendes, eller — hvis normalfordelingen (ensidet, $n = \infty$) anvendes som grundlag — anvendes der en k-faktor på 1,64 (uanset om der er tale om anvendelse af kaskade eller normal anvendelse af MRL).

Den interne reproducerbarhed og korrektheden er egnet til at fastlægge den (kombinerede) standardmåleusikkerhed, hvis den bestemmes under hensyntagen til alle relevante påvirkende faktorer.

For farmakologisk virksomme stoffer, for hvilke MRL er fastsat for summen af forskellige stoffer, anvendes CC β for det stof, der har den højeste koncentration i prøven, som CC β til at vurdere summen af stoffer i den målte prøve.

2.8. Kalibreringskurver

Hvis der anvendes kalibreringskurver til kvantitativ bestemmelse, gælder følgende:

- 1) Der bør anvendes mindst fem niveauer, helst med lige store spring, (inklusive nul) til kurven.
- 2) Kurvens måleområde beskrives.
- 3) Kurvens matematiske formel og dataenes goodness-of-fit til kurven (bestemmelseskoefficient R^2) beskrives.
- 4) Acceptområder for kurvens parametre beskrives.

For kalibreringskurver baseret på en standardopløsning, matrixtilpassede standarder eller matrixspikede standarder skal der angives acceptable intervaller for dem af kalibreringskurvens parametre, der kan variere fra serie til serie.

2.9. Absolut genfinding

Metodens absolutte genfinding bestemmes, hvis der ikke anvendes en intern standard eller matrixtilpasset kalibrering.

Når kravene til korrekthed, jf. tabel 1, er opfyldt, kan der anvendes en fast korrektionsfaktor. Ellers anvendes den genfindingsfaktor, der er opnået for den specifikke batch. Alternativt anvendes proceduren med standardaddition ⁽¹⁶⁾ eller en intern standard i stedet for at anvende en genfindingskorrektionsfaktor.

Den absolutte genfinding beregnes for mindst seks repræsentative matrixpartier.

En delprøve af matrixblindprøve spikes med analytten før ekstraktion, og en anden delprøve af matrixblindprøve spikes efter prøveforberedelse til et relevant koncentrationsniveau, og koncentrationen af analytten bestemmes.

Genfinding beregnes således:

$$\text{Rec (analyt)} = (\text{matrix-spiket standard})/(\text{matrix-tilpasset standard}) \times 100$$

2.10. Relative matrixeffekter

Den relative matrixeffekt bestemmes i alle tilfælde. Dette kan ske enten som led i valideringen eller ved særskilte forsøg. Beregningen af den relative matrixeffekt foretages for mindst 20 forskellige blindpartier (matrix/arter) afhængigt af metodens anvendelsesområde, f.eks. forskellige arter, der skal omfattes.

Matrixblindprøven bør spikes efter ekstraktion med analytten til RPA, MRL eller ML og bør analyseres sammen med en ren opløsning af analytten.

Den relative matrixeffekt eller matrixfaktor (MF) beregnes som:

$$\text{MF (standard)} = \frac{\text{peak area of MMS standard}}{\text{peak area of solution standard}}$$

$$\text{MF (IS)} = \frac{\text{peak area of MMS IS}}{\text{peak area of solution IS}}$$

$$\text{MF (standard normalised for IS)} = \frac{\text{MF (standard)}}{\text{MF (IS)}}$$

IS: intern standard

MMS: matrixtilpasset standard

Variationskoefficienten må ikke være større end 20 % for MF (standard normaliseret til IS).

KAPITEL 3

KVALITETSKONTROL VED RUTINEANALYSE — LØBENDE KONTROL AF METODENS YDEEVNE

Kravene til sikring af kvaliteten af analyseresultaterne i kapitel 7.7 i ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁷⁾ skal overholdes.

I forbindelse med rutineanalyser er analyse af certificerede referencematerialer den foretrukne mulighed med henblik på at dokumentere metodens ydeevne. Da CRM, der indeholder de relevante analytter på de krævede koncentrationsniveauer, sjældent er tilgængelige, kan også referencematerialer, der er fremstillet og karakteriseret af EURL eller laboratorier, der er i besiddelse af en ISO/IEC 17043:2010 ⁽¹⁸⁾-akkreditering, anvendes som alternativ. Som et andet alternativ kan der anvendes internt referencemateriale, der kontrolleres regelmæssigt.

Den løbende kontrol af metodens ydeevne under rutinemæssige analyser bør udføres i screeningsfasen og i verifikationsfasen.

⁽¹⁶⁾ Mængden af tilsat standardanalyt kan f.eks. være to til fem gange større end den skønnede mængde analyt i prøven. Denne procedure tager sigte på at bestemme indholdet af en analyt i en prøve under hensyntagen til genfinding ved analysen.

⁽¹⁷⁾ ISO/IEC 17025: 2017 Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriernes kompetence (kapitel 7.7).

⁽¹⁸⁾ ISO/IEC 17043:2010 Overensstemmelsesvurdering — Generelle krav til præstationsprøvning.

1. I screeningsfasen:

For hver serie (batch) af analyser analyseres et sæt af følgende kvalitetskontrolprøver samtidigt:

- a) kontrolprøve for instrumentets systemegnethed, ideelt set metodespecifik
- b) kvalitetskontrolprøver, som spikes ved en koncentration tæt på STC og ideelt set på CC β ved screening for godkendte farmakologisk virksomme stoffer samt for forbudte eller ikke-godkendte stoffer)
- c) overensstemmende kontrolprøve (blindprøver) og, hvis det er relevant, reagensblindprøver.

2. I verifikationsfasen:

For hver serie (batch) af analyser analyseres et sæt af følgende kvalitetskontrolprøver samtidigt:

- a) kontrolprøve for instrumentets systemegnethed, ideelt set metodespecifik
- b) kvalitetskontrolprøver, der spikes til en koncentration tæt på MRL eller ML for godkendte farmakologisk virksomme stoffer eller tæt på RPA eller LCL for forbudte eller ikke-godkendte stoffer (ikke-overensstemmende kontrolprøver)
- c) overensstemmende kontrolprøve (blindprøver) og, hvis det er relevant, reagensblindprøver.

Der anbefales følgende rækkefølge for kvalitetskontrolprøverne: kontrolprøve for instrumentets systemegnethed, overensstemmende kontrolprøve, prøve(r), der skal verificeres, ny overensstemmende kontrolprøve og spiket kvalitetskontrolprøve (ikke-overensstemmende kontrolprøver).

For kvantitative metoder analyseres og måles en kalibreringskurve før eller efter officielle prøver i hver serie (batch).

Hvor det er praktisk muligt, evalueres korrektheden (på grundlag af spikede prøver) af alle målanalytter i de ikke-overensstemmende kontrolprøver ved hjælp af kontrollkort i overensstemmelse med kapitel 7.7 i ISO/IEC 17025:2017. Hvis dette kræver et uforholdsmæssigt stort antal korrekthedsbestemmelser, kan antallet af analytter reduceres til et antal repræsentative analytter.

KAPITEL 4

UDVIDELSE AF EN TIDLIGERE VALIDERET METODES VALIDEREDE ANVENDELSESOMRÅDE

Nogle gange er det nødvendigt at udvide anvendelsesområdet for en tidligere grundigt valideret metode. I sådanne tilfælde bør anvendelsesområdet udvides på en effektiv og analytisk forsvarlig måde. Dette kan ske ved at foretage en validering af et reduceret antal prøver (f.eks. det halve antal prøver) sammenlignet med en fuld validering.

Ikke desto mindre skal typen og antallet af ændringer, der skal valideres ved en enkelt reduceret valideringsordning, altid baseres på ekspertviden og tidligere erfaringer, f.eks. vil en ændring af detektionsteknikken under alle omstændigheder kræve en fuldstændig validering.

For at sikre metodens fortsatte gyldighed skal dens ydeevne generelt overvåges løbende og sammenlignes med de oprindeligt opnåede valideringsparametre. Ideelt set er denne løbende kontrol af metodens ydeevne udformet på en sådan måde, at de manglende data til en fuldstændig validering kan indsamles over tid (f.eks. med nogle få datapunkter fra kvalitetskontrolprøver i hver analyseserie).

4.1. Udvidelser af metoder med hensyn til koncentrationsområder

Som følge af ændringer af MRL'er, ML'er og RPA'er kan det blive nødvendigt at justere det koncentrationsinterval, som en metode valideres for. I et sådant tilfælde kan anvendelse af en reduceret valideringsordning accepteres.

Der bør forberedes kalibreringskurver for det ændrede koncentrationsområde i overensstemmelse med den validerede procedure. Der bør analyseres forskellige batcher, der er spiket til forskellige koncentrationsniveauer (jf. 2.2.1, 2.2.2). Korrekthed, repeterbarhed og intern reproducerbarhed/intermediær præcision bør ligge inden for et acceptabelt interval i forhold til den oprindeligt validerede metodes. Der bør foretages en ny beregning af CC β (screeningsmetoder) og CC α (verifikationsmetoder), hvor det er relevant.

4.2. Udvidelser af metoder med hensyn til yderligere stoffer

Generelt er det kun muligt at udvide metoden til at omfatte yderligere forbindelser, når det drejer sig om analytter, der har samme struktur og karakteristika som dem, der allerede indgår i analysemetoden. I et sådant tilfælde kan anvendelse af en reduceret valideringsprocedure accepteres. Det er heller ikke tilladt at afvige fra beskrivelsen af metoden.

Der bør forberedes kalibreringskurver for de yderligere stoffer i overensstemmelse med den validerede procedure. Der bør analyseres forskellige batcher af matrixmaterialer, der er spiket til forskellige koncentrationsniveauer (jf. 2.2.1, 2.2.2). Korrekthed, repeterbarhed og intern reproducerbarhed/intermediær præcision bør ligge inden for et interval, der er sammenligneligt med intervallet for de andre analytter i den oprindeligt validerede metode, og være i overensstemmelse med kravene i punkt 1.2.2. Der skal foretages en beregning af $CC\beta$ (screeningsmetoder) og $CC\alpha$ (verifikationsmetoder) for de nye analytter.

4.3. Udvidelser af metoder med hensyn til matrixer/arter

Nye matrixer eller arter i en allerede valideret analysemetode medtages altid efter en beslutning i hvert enkelt tilfælde på grundlag af den viden og de erfaringer, der hidtil er gjort med metoden, og de indledende forsøg til vurdering af potentielle matrixeffekter og interferenser. Generelt vil dette kun være muligt for matrixer med lignende egenskaber og for ikke-kritiske analytter (stabilitet, sporbarhed).

Der bør forberedes kalibreringskurver (standard eller matrix) i overensstemmelse med den validerede procedure. Der bør analyseres forskellige batcher af matrixmateriale, der er spiket til forskellige koncentrationsniveauer (jf. 2.2.1, 2.2.2). Korrekthed, repeterbarhed og intern reproducerbarhed/intermediær præcision bør ligge inden for et interval, der er acceptabelt i forhold til intervallerne i den oprindeligt validerede metode, og være i overensstemmelse med kravene i punkt 1.2.2. Afhængigt af valideringsfremgangsmåden kan det være nødvendigt at foretage en ny beregning af $CC\beta$ (screeningsmetoder) eller $CC\alpha$ (verifikationsmetoder).

Hvis resultaterne ikke ligger inden for et acceptabelt interval sammenlignet med værdierne for den oprindelige matrix, er det nødvendigt med en yderligere fuld validering for at bestemme matrixens/de artsspecifikke ydeevneparametre.

Hvis MRL for et bestemt stof er forskellige for visse matrixer, vil det sandsynligvis være vanskeligt at tilpasse metodens anvendelsesområde til den supplerende matrix/art og koncentration, da der i dette tilfælde skal overvejes to ændringer. I sådanne tilfælde anbefales en fuldstændig validering.

BILAG II

PRØVEUDTAGNINGSPROCEDURER OG OFFICIEL BEHANDLING AF PRØVER**1. Prøvemængde**

Minimumsmængden af prøver skal være fastlagt i det nationale program for overvågning af restkoncentrationer. Minimumsmængden af prøver skal være tilstrækkeligt stor til, at de godkendte laboratorier kan udføre samtlige screeningsanalyser og verifikationsanalyser. Specifikt for fjerkræ, akvakultur, kaniner, opdrættet vildt, krybdyr og insekter består en prøve af en eller flere dyr afhængigt af analysemetodernes krav. For ægs vedkommende skal prøvens størrelse være på mindst 12 æg alt efter de anvendte analysemetoder. Hvis det er nødvendigt at analysere flere stofkategorier i én prøve med forskellige analysemetoder, øges prøvens størrelse tilsvarende.

2. Opdeling i delp prøver

Medmindre det er teknisk umuligt eller ikke er påkrævet efter national lovgivning skal hver enkelt prøve opdeles i mindst to lige store delp prøver, der hver især gør det muligt at foretage en fuldstændig analyse. Opdelingen i delp prøver kan finde sted på prøveudtagningsstedet eller på laboratoriet.

3. Sporbarhed

Hver prøve skal udtages på en sådan måde, at det altid er muligt at spore den tilbage til oprindelsesbedriften og dyrepartiet eller det enkelte dyr, hvis det er relevant. Navnlig for mælk kan prøverne efter medlemsstatens valg udtages på et af følgende steder:

1. på bedriften fra opsamlingsstanken
2. på mejeriet, inden mælken er blevet aflæsset.

4. Beholdere til prøver

Prøverne skal indsamles i egnede beholdere, så prøvernes integritet og sporbarhed opretholdes. Beholderne skal navnlig forhindre ombytning, krydskontamination og nedbrydning. Beholderne skal forsegles officielt.

5. Rapport om prøveudtagningen

Der skal udarbejdes en rapport efter hver prøveudtagning.

Inspektøren skal mindst samle følgende data i prøveudtagningsrapporten:

1. den kompetente myndigheds adresse
2. inspektørens navn eller identifikationskode
3. prøvens officielle kodenummer
4. dato for prøveudtagningen
5. navn og adresse på ejeren eller den person, der er ansvarlig for dyrene eller de animalske produkter
6. navn og adresse på dyrets oprindelsesbedrift (ved prøveudtagning på bedriften)
7. virksomhedens/slagteriets registreringsnummer
8. identifikation af dyret eller produktet
9. dyreart
10. prøvematrix
11. hvis det er relevant, medicinsk behandling i de sidste fire uger inden prøveudtagningen (ved prøveudtagning på bedriften)
12. stof eller stofgruppe for undersøgelsen
13. særlige bemærkninger.

Der skal laves papirkopier eller elektroniske kopier af rapporten afhængigt af prøveudtagningsproceduren. Prøveudtagningsrapporten og kopierne skal udfyldes på en sådan måde, at deres ægthed og juridiske gyldighed sikres, hvilket kan kræve, at disse dokumenter underskrives af inspektøren. Ved prøveudtagning på bedriften kan landbrugeren eller dennes repræsentant opfordres til at underskrive originaleksemplaret.

Den kompetente myndighed beholder originaleksemplaret af prøveudtagningsrapporten og skal garantere, at uvedkommende personer ikke kan få adgang til dette originaleksemplar.

Om nødvendigt kan landbrugeren eller virksomhedens ejer underrettes om den udførte prøveudtagning.

6. **Prøveudtagningsrapport til laboratoriet**

Den prøveudtagningsrapport for laboratoriet, som de kompetente myndigheder har udarbejdet, skal være i overensstemmelse med kravene i kapitel 7 i ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁾ og skal mindst indeholde følgende oplysninger:

1. adressen på de kompetente myndigheder eller udpegede organer
2. inspektørens navn eller identifikationskode
3. prøvens officielle kodenummer
4. dato for prøveudtagningen
5. dyreart
6. prøvematrix
7. stoffer eller stofgrupper for undersøgelsen
8. særlige bemærkninger.

Prøveudtagningsrapporten til laboratoriet skal ledsage prøven, når den sendes til laboratoriet.

7. **Transport og opbevaring**

Programmerne for overvågning af restkoncentrationer skal angive de anbefalede betingelser for opbevaring og transport for alle kombinationer af analyt og matrix for at sikre, at analyttens stabilitet og prøvens integritet. Transporttiden skal være så kort som muligt, og temperaturen under transporten skal være passende til at sikre analyttens stabilitet.

Opmærksomheden skal navnlig være henledt på transportkasser, temperatur og leveringstiden til det ansvarlige laboratorium.

Hvis krav til kontrolprogrammet ikke er overholdt, skal laboratoriet straks underrette den kompetente myndighed.

⁽¹⁾ ISO/IEC 17025: 2017 Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriernes kompetence (kapitel 7.7).

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2021/809

af 20. maj 2021

om afvisning af godkendelse af gæret ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker) som basisstof, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009 af 21. oktober 2009 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler og om ophævelse af Rådets direktiv 79/117/EØF og 91/414/EØF ⁽¹⁾, særlig artikel 13, stk. 2, sammenholdt med artikel 23, stk. 5, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Den 22. januar 2015 modtog Kommissionen en ansøgning fra virksomheden Greenprotech om godkendelse af »kulsukkerekstrakt« som basisstof, der skal anvendes som insektafskrækningsmiddel og som middel til at udløse planternes egne forsvarsmekanismer hos frugttræer, græs og grøntsager. Ansøgningen var vedlagt de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 23, stk. 3, andet afsnit, i forordning (EF) nr. 1107/2009.
- (2) Kommissionen anmodede Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (»autoriteten«) om videnskabelig bistand. Autoriteten forelagde den 28. november 2019 en teknisk rapport om »kulsukkerekstrakt« ⁽²⁾ for Kommissionen. På baggrund af den tekniske rapport og den dokumentation, som ansøgeren har fremlagt, bør anvendelsesområdet defineres som omfattende aktivstoffet »gæret ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker)«.
- (3) De oplysninger, der blev fremlagt af ansøgeren, om gæret ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker) var ikke tilstrækkelige til at godtgøre, at det opfylder kriterierne for fødevarer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 178/2002 ⁽³⁾.
- (4) Autoriteten konkluderede, at specifikationen for det gærede ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker) ikke er veldefineret. Autoriteten anførte også, at kulsukker er kendt for at indeholde genotoksiske og kræftfremkaldende bestanddele, og der forelå ikke oplysninger om koncentrationen af genotoksiske og kræftfremkaldende bestanddele i det gærede ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. Det var derfor ikke muligt at konkludere, at det gærede ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. ikke skal betragtes som et stof, der giver anledning til bekymring, i henhold til artikel 23, stk. 1, litra a), i forordning (EF) nr. 1107/2009.
- (5) Desuden var det ikke muligt for autoriteten at færdiggøre en vurdering af eksponeringsrisikoen fra andre kilder end kosten og en vurdering af risikoen for forbrugerne på baggrund af de foreliggende oplysninger om det gærede ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. Der forelå endvidere ikke tilstrækkelige oplysninger om miljøeksponering og risici for organismer uden for målgruppen.
- (6) Der forelå ingen relevante vurderinger, der var foretaget i henhold til andre fællesskabsforskrifter, jf. artikel 23, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1107/2009.

⁽¹⁾ EUT L 309 af 24.11.2009, s. 1.

⁽²⁾ EFSA (Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet), 2019. Technical report on the outcome of the consultation with Member States and EFSA on the basic substance application for approval of Comfrey steeping to be used in plant protection as an insect repellent and plant elicitor in fruit trees, grass and vegetables. EFSA supporting publication 2019:EN-1753. 64 s. doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1753.

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 178/2002 af 28. januar 2002 om generelle principper og krav i fødevarerlov-givningen, om oprettelse af Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet og om procedurer vedrørende fødevarerikkerhed (EFT L 31 af 1.2.2002, s. 1).

- (7) Kommissionen forelagde revurderingsrapporten ⁽⁴⁾ samt et udkast til forordning for Den Stående Komité for Planter, Dyr, Fødevarer og Foder henholdsvis den 19. maj 2020 og den 26. januar 2021, og færdiggjorde dem inden komitéens møde den 24. marts 2021.
- (8) Kommissionen opfordrede ansøgeren til at fremsætte sine bemærkninger til autoritetens tekniske rapport og til Kommissionens udkast til revurderingsrapport. Ansøgeren fremsatte sine bemærkninger, som er blevet nøje gennemgået.
- (9) Selv med de af ansøgeren fremsatte argumenter kan problemerne vedrørende stoffet dog ikke siges at være løst.
- (10) Det er derfor ikke fastslået, at kravene i artikel 23 i forordning (EF) nr. 1107/2009 er opfyldt. Derfor bør gæret ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker) ikke godkendes som basisstof.
- (11) Nærværende forordning er ikke til hinder for, at der kan indgives en ny ansøgning om godkendelse af gæret ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker) som basisstof, jf. artikel 23, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1107/2009, eller en ansøgning om godkendelse som aktivstof, jf. artikel 7 i samme forordning.
- (12) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Planter, Dyr, Fødevarer og Foder —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Stoffet gæret ekstrakt af blade af *Symphytum officinale* L. (kulsukker) godkendes ikke som basisstof.

Artikel 2

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

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

⁽⁴⁾ https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db_en.

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2021/810**af 20. maj 2021****om ændring af gennemførelsesforordning (EU) 2021/2021/808 for så vidt angår overgangsbestemmelser for visse stoffer, der er opført i bilag II til beslutning 2002/657/EF****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2017/625 af 15. marts 2017 om offentlig kontrol og andre officielle aktiviteter med henblik på at sikre anvendelsen af fødevare- og foderlovgivningen og reglerne for dyresundhed og dyrevelfærd, plantesundhed og plantebeskyttelsesmidler, om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 999/2001, (EF) nr. 396/2005, (EF) nr. 1069/2009, (EF) nr. 1107/2009, (EU) nr. 1151/2012, (EU) nr. 652/2014, (EU) 2016/429 og (EU) 2016/2031, Rådets forordning (EF) nr. 1/2005 og (EF) nr. 1099/2009 samt Rådets direktiv 98/58/EF, 1999/74/EF, 2007/43/EF, 2008/119/EF og 2008/120/EF og om ophævelse af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 854/2004 og (EF) nr. 882/2004, Rådets direktiv 89/608/EØF, 89/662/EØF, 90/425/EØF, 91/496/EØF, 96/23/EF, 96/93/EF og 97/78/EF og Rådets afgørelse 92/438/EØF (forordningen om offentlig kontrol) ⁽¹⁾, særlig artikel 34, stk. 6, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/2021/808 ⁽²⁾ ophæver bl.a. Kommissionens beslutning 2002/657/EF ⁽³⁾. Ved artikel 4 i nævnte beslutning sammenholdt med dens bilag II fastsættes der minimumsgrænser for ydeevnen for de farmakologisk virksomme stoffer chloramphenicol, nitrofurantolmetabolitter, medroxyprogesteronacetat og malakitgrønt i visse matricer.
- (2) Ved artikel 8 i Kommissionens forordning (EU) 2019/1871 ⁽⁴⁾ fastsættes der overgangsbestemmelser for referencegrundlag for tiltag (RPA) for forbudte farmakologisk virksomme stoffer. De krævede minimumsgrænser for chloramphenicol, nitrofurantolmetabolitter og summen af malakitgrønt og leucomalakitgrønt, der er opført i bilag II til beslutning 2002/657/EF, bør anvendes som RPA for animalske fødevarer importeret fra tredjelande og for animalske fødevarer produceret i Unionen indtil den 27. november 2022.
- (3) Med henblik på det, der er omhandlet artikel 8 i forordning (EU) 2019/1871, bør bilag II til beslutning 2002/657/EF derfor fortsat finde anvendelse indtil den 27. november 2022.
- (4) For at bevare kontinuiteten bør nærværende forordning anvendes fra samme dato som gennemførelsesforordning (EU) 2021/2021/808.
- (5) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Planter, Dyr, Fødevarer og Foder —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Artikel 7 i gennemførelsesforordning (EU) 2021/2021/808 affattes således:

»Artikel 7

Ophævelse og overgangsforanstaltninger

Beslutning 2002/657/EF og 98/179/EF ophæves med virkning fra datoen for denne forordnings ikrafttræden.

⁽¹⁾ EUT L 95 af 7.4.2017, s. 1.⁽²⁾ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/2021/808 af 22. marts 2021 om analysemetoders ydeevne med hensyn til restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer, der anvendes i dyr bestemt til fødevareproduktion, om fortolkningen af resultater, om de metoder, der skal anvendes til prøveudtagning, og om ophævelse af beslutning 2002/657/EF og 98/179/EF (se side 84 i denne EUT).⁽³⁾ Kommissionens beslutning 2002/657/EF af 14. august 2002 om gennemførelsesbestemmelser til Rådets direktiv 96/23/EF for så vidt angår analysemetoders ydeevne og fortolkning af resultater (EFT L 221 af 17.8.2002, s. 8).⁽⁴⁾ Kommissionens forordning (EU) 2019/1871 af 7. november 2019 om referencegrundlag for tiltag for så vidt angår ikketilladte farmakologisk virksomme stoffer, som forekommer i animalske fødevarer, og om ophævelse af beslutning 2005/34/EF (EUT L 289 af 8.11.2019, s. 41).

Indtil den 10. juni 2026 finder kravene i punkt 2 og 3 i bilag I til beslutning 2002/657/EF dog fortsat anvendelse på metoder, der er valideret inden datoen for denne forordnings ikrafttræden.

Med henblik på det, der er omhandlet artikel 8, stk. 2, i forordning (EU) 2019/1871, finder bilag II til beslutning 2002/657/EF fortsat anvendelse indtil den 27. november 2022.«

Artikel 2

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

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2021/811**af 20. maj 2021****om ændring af bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 om særlige foranstaltninger til bekæmpelse af afrikansk svinepest****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/429 af 9. marts 2016 om overførbare dyresygdomme og om ændring og ophævelse af visse retsakter på området for dyresundhed (»dyresundhedsloven«) ⁽¹⁾ særlig artikel 71, stk. 3, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Afrikansk svinepest er en infektiøs virussygdom, der rammer opdrættede og vildtlevende svin og kan have alvorlige konsekvenser for den pågældende dyrepopulation og landbrugets rentabilitet og forårsage forstyrrelser i flytninger af sendinger af disse dyr og produkter heraf inden for Unionen og eksporten til tredjelande.
- (2) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 ⁽²⁾ blev vedtaget på grundlag af forordning (EU) 2016/429, og deri fastsættes særlige sygdomsbekæmpelsesforanstaltninger vedrørende afrikansk svinepest, der skal anvendes i et begrænset tidsrum af de medlemsstater, der er opført i bilag I til samme gennemførelsesforordning, i de restriktionszoner, der er opført i samme bilag. De områder, der er opført som restriktionszone I, II og III i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605, beror på den epidemiologiske situation vedrørende afrikansk svinepest i Unionen. Bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 blev ændret ved Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/687 ⁽³⁾ for at sikre kontinuitet og konsekvens i de særlige sygdomsbekæmpelsesforanstaltninger vedrørende afrikansk svinepest i Unionen efter udløbet af Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2014/709/EU ⁽⁴⁾ og begyndelsen af anvendelsen af gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 den 21. april 2021.
- (3) Eventuelle ændringer af restriktionszone I, II og III i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 bør baseres på den epidemiologiske sygdomssituation med hensyn til afrikansk svinepest i de områder, der er berørt af sygdommen, og den generelle epidemiologiske situation med hensyn til afrikansk svinepest i den berørte medlemsstat, risikoniveauet for yderligere spredning af sygdommen, videnskabeligt baserede principper og kriterier for geografisk afgrænsning af zoner på grund af afrikansk svinepest og Unionens retningslinjer, som er aftalt med medlemsstaterne i Den Stående Komité for Planter, Dyr, Fødevarer og Foder, og som er offentligt tilgængelige på Kommissionens websted ⁽⁵⁾. Sådanne ændringer bør også tage hensyn til internationale standarder såsom Verdensorganisationen for Dyresundheds sundhedskodeks for terrestriske dyr ⁽⁶⁾ (OIE-kodeksen) og begrundelser for zoneinddeling, som de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder har fremlagt.
- (4) Siden datoen for vedtagelsen af gennemførelsesforordning (EU) 2021/687 har der været nye udbrud af afrikansk svinepest hos vildtlevende svin i Slovakiet og Polen.
- (5) I april 2021 blev der konstateret et tilfælde af afrikansk svinepest hos et vildtlevende svin i distriktet Rimavska Sobota i Slovakiet i et område, der for øjeblikket er opført som en restriktionszone I i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605. Dette nye udbrud af afrikansk svinepest hos et vildtlevende svin udgør et højere risikoniveau, der bør være afspejlet i nævnte bilag. Det område i Slovakiet, der for øjeblikket er opført som en restriktionszone I i nævnte bilag, og som er berørt af dette nylige udbrud af afrikansk svinepest, bør således nu opføres som en restriktionszone II i nævnte bilag i stedet for som en restriktionszone I.

⁽¹⁾ EUT L 84 af 31.3.2016, s. 1.

⁽²⁾ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 af 7. april 2021 om særlige foranstaltninger til bekæmpelse af afrikansk svinepest (EUT L 129 af 15.4.2021, s. 1).

⁽³⁾ Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2021/687 af 26. april 2021 om ændring af bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 om særlige foranstaltninger til bekæmpelse af afrikansk svinepest (EUT L 143 af 27.4.2021, s. 11).

⁽⁴⁾ Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2014/709/EU af 9. oktober 2014 om dyresundhedsmæssige foranstaltninger til bekæmpelse af afrikansk svinepest i visse medlemsstater og om ophævelse af gennemførelsesafgørelse 2014/178/EU (EUT L 295 af 11.10.2014, s. 63).

⁽⁵⁾ Working Document SANTE/7112/2015/Rev. 3 »Principles and criteria for geographically defining ASF regionalisation«, https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/control-measures/asf_en.

⁽⁶⁾ OIE's sundhedskodeks for terrestriske dyr, 28. udgave, 2019. ISBN for bind I: 978-92-95108-85-1; ISBN for bind II: 978-92-95108-86-8. <https://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-code/access-online/>.

- (6) I maj 2021 blev der konstateret et tilfælde af afrikansk svinepest hos et vildtlevende svin i distriktet szamotulski i Polen i et område, der for øjeblikket er opført som en restriktionszone I i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605. Dette nye udbrud af afrikansk svinepest hos et vildtlevende svin udgør et højere risikoniveau, der bør være afspejlet i nævnte bilag. Det område i Polen, der for øjeblikket er opført som en restriktionszone I i nævnte bilag, og som er berørt af dette nylige udbrud af afrikansk svinepest, bør således nu opføres som en restriktionszone II i nævnte bilag i stedet for som en restriktionszone I.
- (7) Efter disse nylige udbrud af afrikansk svinepest hos vildtlevende svin i Slovakiet og Polen og under hensyntagen til den nuværende epidemiologiske situation med hensyn til afrikansk svinepest i Unionen er zoneinddelingen i den pågældende medlemsstat blevet revurderet og ajourført. Derudover er de eksisterende risikostyringsforanstaltninger også blevet revurderet og ajourført. Disse ændringer bør afspejles i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605.
- (8) For at tage hensyn til den seneste udvikling i den epidemiologiske situation for så vidt angår afrikansk svinepest i Unionen og for at bekæmpe de risici, der er forbundet med spredning af sygdommen, på en proaktiv måde bør der for Slovakiet og Polen afgrænses nye restriktionszoner af en tilstrækkelig størrelse, som på behørig vis bør opføres som restriktionszone II i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605. Da situationen med hensyn til afrikansk svinepest er meget dynamisk i Unionen, er der ved afgrænsningen af disse nye restriktionszoner taget hensyn til situationen i de omkringliggende områder.
- (9) Da den epidemiologiske situation i Unionen med hensyn til spredningen af afrikansk svinepest tilsiger en hurtig indsats, er det vigtigt, at de ændringer, der foretages i bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 ved nærværende forordning, får virkning snarest muligt.
- (10) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Planter, Dyr, Fødevarer og Foder —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 erstattes af teksten i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

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

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG

Bilag I til gennemførelsesforordning (EU) 2021/605 affattes således:

"BILAG I

RESTRIKTIONSZONER

DEL I

1. Tyskland

Følgende restriktionszoner I i Tyskland:

Bundesland Brandenburg:

— Landkreis Dahme-Spreewald:

— Gemeinde Alt Zauche-Wußwerk

— Gemeinde Byhleguhre-Byhlen

— Gemeinde Märkische Heide, mit den Gemarkungen Alt Schadow, Neu Schadow, Pretschen, Plattkow, Wittmannsdorf, Schuhlen-Wiese, Bückchen, Kuschkow, Gröditsch, Groß Leuthen, Leibchel, Glietz, Groß Leine, Dollgen, Krugau, Dürrenhofe, Biebersdorf und Klein Leine,

— Gemeinde Neu Zauche

— Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Groß Liebitz, Guhlen, Mochow und Siegadel

— Gemeinde Spreewaldheide

— Gemeinde Straupitz,

— Landkreis Märkisch-Oderland:

— Gemeinde Lietzen

— Gemeinde Falkenhagen (Mark)

— Gemeinde Zeschdorf

— Gemeinde Treplin

— Gemeinde Fichtenhöhe mit den Gemarkungen Niederjesar, Alt Mahlsch und Carzig – westlich der B 167,

— Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Neu Mahlsch, Libbenichen und Dolgeln – westlich der B 167,

— Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Müncheberg, Eggersdorf bei Müncheberg und Hoppegarten bei Müncheberg,

— Gemeinde Neulewin,

— Gemeinde Bliesdorf mit den Gemarkungen Kunersdorf und Bliesdorf,

— Gemeinde Neutrebbin mit den Gemarkungen Neutrebbin und Alttrebbin westlich der L 34 und Altelewin westlich und nordöstlich der L 33,

—

— Gemeinde Märkische Höhe mit den Gemarkungen Reichenberg und Batzlow,

— Gemeinde Wriezen mit den Gemarkungen Haselberg, Frankenfelde, Schulzendorf, Lüdersdorf, Biesdorf, Rathsdorf, Wriezen, Altwriezen, Bearegard, Eichwerder und Jäckelsbruch,

— Gemeinde Oderaue mit den Gemarkungen Neuranft, Neuküstrinchen, Neurüdnitz, Altwustrow, Neuwustrow und Zäckericker Loose, Alttreetz, Altmädewitz und Neumädewitz,

— Gemeinde Buckow (Märkische Schweiz),

— Gemeinde Strausberg mit den Gemarkungen Hohenstein und Ruhlsdorf,

— Gemeine Garzau-Garzin,

- Gemeinde Waldsiedersdorf,
- Gemeinde Rehfeld mit der Gemarkung Werder,
- Gemeinde Reichenow-Mögelin,
- Gemeinde Prötzel mit den Gemarkungen Harnekop, Sternebeck und Prötzel östlich der B 168 und der L 35,
- Gemeinde Oberbarnim.
- Landkreis Oder-Spree:
 - Gemeinde Storkow (Mark)
 - Gemeinde Wendisch Rietz
 - Gemeinde Reichenwalde
 - Gemeinde Diensdorf-Radlow
 - Gemeinde Bad Saarow
 - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Buckow, Glienicke, Behrensdorf, Ahrensdorf, Herzberg, Görzig, Pfaffendorf, Sauen, Wilmersdorf (G), Neubrück, Drahendorf, Alt Golm
 - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Briescht, Kossenblatt, Werder, Görsdorf (B), Giesendorf, Wulfersdorf, Falkenberg (T), Lindenberg,
 - Gemeinde Steinhöfel mit den Gemarkungen Demnitz, Steinhöfel, Hasenfelde, Ahrensdorf, Heinersdorf, Tempelberg,
 - Gemeinde Langewahl
 - Gemeinde Berkenbrück
 - Gemeinde Briesen (Mark)
 - Gemeinde Jacobsdorf
- Landkreis Spree-Neiße:
 - Gemeinde Jänschwalde
 - Gemeinde Peitz
 - Gemeinde Tauer
 - Gemeinde Turnow-Preilack
 - Gemeinde Drachhausen
 - Gemeinde Schmogrow-Fehrow
 - Gemeinde Drehnitz
 - Gemeinde Guben mit der Gemarkung Schlagsdorf
 - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Grabko, Kerkwitz, Groß Gastrose,
 - Gemeinde Teichland,
 - Gemeinde Dissen-Striesow,
 - Gemeinde Heinersbrück,
 - Gemeinde Briesen,
 - Gemeinde Forst mit den Gemarkungen Briesnig, Weißagk, Bohrau, Naundorf, Mulknitz, Klein Jamno, Forst (Lausitz) und Groß Jamno,
 - Gemeinde Wiesengrund,
 - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Simmersdorf,
 - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Jocksdorf, Klein Köllzig und Groß Köllzig,
 - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Wolfshain,
 - Gemeinde Felixsee,

- Gemeinde Spremberg mit den Gemarkungen Lieskau, Schönheide, Graustein, Türkendorf, Groß Luja, Wadelsdorf, Hornow, Sellessen, Spremberg, Bühlow,
- Gemeinde Neuhausen/Spree mit den Gemarkungen Kathlow, Haasow, Sergen, Roggosen, Gablenz, Komptendorf, Laubsdorf, Koppatz, Neuhausen, Drieschnitz, Kahsel, Bagenz,
- Stadt Cottbus mit den Gemarkungen Dissenchen, Döbbrück, Merzdorf, Saspow, Schmellwitz, Sielow, Willmersdorf.

Bundesland Sachsen:

- Landkreis Bautzen
 - Gemeinde Großdubrau: Ortsteile Commerau, Göbeln, Jetscheba, Kauppa, Särchen, Spreewiese,
 - Gemeinde Hochkirch: Ortsteile Kohlwesa, Niethen, Rodewitz, Wawitz, Zschorna,
 - Gemeinde Königswartha: Ortsteil Oppitz,
 - Gemeinde Lohsa: Ortsteile Dreiweibern, Driewitz, Friedersdorf, Hermsdorf/Spree, Lippen, Litschen, Lohsa, Riegel, Tiegling, Weißkollm,
 - Gemeinde Malschwitz: Ortsteile Baruth, Brießnitz, Brösa, Buchwalde, Cannewitz, Dubrauke, Gleina, Guttau, Halbendorf/Spree, Kleinsaubernitz, Lieske, Lömischau, Neudorf/Spree, Preititz, Rackel, Ruhethal, Wartha,
 - Gemeinde Radibor: Ortsteile Droben, Lippitsch, Milkel, Teicha, Wessel,
 - Gemeinde Spreetal,
 - Gemeinde Weißenberg.
- Landkreis Görlitz:
 - Gemeinde Boxberg/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Görlitz südlich der Bundesautobahn A4 mit den Ortsteilen Biesnitz, Deutsch Ossig, Historische Altstadt, Innenstadt, Klein Neundorf, Klingewalde, Königshufen, Kunnerwitz, Ludwigsdorf, Nikolaivorstadt, Rauschwalde, Schlauroth, Südstadt, Weinhübel,
 - Gemeinde Groß Düben, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Hohendubrau, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Kodersdorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Königshain,
 - Gemeinde Löbau: Ortsteile Altcunnewitz, Bellwitz, Dolgowitz, Glossen, Kittlitz, Kleinradmeritz, Krappe, Lautitz, Mauschwitz, Neucunnewitz, Neukittlitz, Oppeln, Rosenhain,
 - Gemeinde Markersdorf: Ortsteile Holtendorf, Markersdorf, Pfaffendorf,
 - Gemeinde Mücka, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Reichenbach/O.L.: Ortsteile Biesig, Borda, Dittmannsdorf, Feldhäuser, Goßwitz, Krobnitz, Lehnhäuser, Löbensmüh, Mengelsdorf, Meuselwitz, Oehlich, Stadt Reichenbach/O.L., Reißaus, Schöps, Zoblitz,
 - Gemeinde Schleife, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Schöpstal, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Trebendorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Vierkirchen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Waldhufen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Weißwasser/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes.

2. Estland

Følgende restriktionszoner I i Estland:

- Hiiu maakond.

3. Grækenland

Følgende restriktionszoner I i Grækenland:

- in the regional unit of Drama:
 - the community departments of Sidironero and Skaloti and the municipal departments of Livadero and Ksiropotamo (in Drama municipality)
 - the municipal department of Paranesti (in Paranesti municipality)
 - the municipal departments of Kokkinogeia, Mikropoli, Panorama, Pyrgoi (in Prosotsani municipality)
 - the municipal departments of Kato Nevrokopi, Chrysokefalo, Achladea, Vathytopos, Volakas, Granitis, Dasotos, Eksohi, Katafyto, Lefkogeia, Mikrokleisoura, Mikromilea, Ochyro, Pagoneri, Perithorio, Kato Vrontou and Potamoi (in Kato Nevrokopi municipality)
- in the regional unit of Xanthi:
 - the municipal departments of Kimmerion, Stavroupoli, Gerakas, Dafnonas, Komnina, Kariofyto and Neochori (in Xanthi municipality)
 - the community departments of Satres, Thermes, Kotyli, and the municipal departments of Myki, Echinis and Oraio and (in Myki municipality)
 - the community department of Selero and the municipal department of Sounio (in Avdira municipality)
- in the regional unit of Rodopi:
 - the municipal departments of Komotini, Anthochorio, Gratini, Thrylorio, Kalhas, Karydia, Kikidio, Kosmio, Pandrosos, Aigeiros, Kallisti, Meleti, Neo Sidirochori and Mega Doukato (in Komotini municipality)
 - the municipal departments of Ipio, Arriana, Darmeni, Archontika, Fillyra, Ano Drosini, Aratos and the Community Departments Kehros and Organi (in Arriana municipality)
 - the municipal departments of Iasmos, Sostis, Asomatoi, Polyanthos and Amvrosia and the community department of Amaxades (in Iasmos municipality)
 - the municipal department of Amaranta (in Maroneia Sapon municipality)
- in the regional unit of Evros:
 - the municipal departments of Kyriaki, Mandra, Mavroklisi, Mikro Dereio, Protokklisi, Roussa, Goniko, Geriko, Sidirochori, Megalo Derio, Sidiro, Giannouli, Agriani and Petrolofos (in Soufli municipality)
 - the municipal departments of Dikaia, Arzos, Elaia, Therapio, Komara, Marasia, Ormenio, Pentalofos, Petrola, Plati, Ptelea, Kyprinos, Zoni, Fulakio, Spilaio, Nea Vyssa, Kavili, Kastanies, Rizia, Sterna, Ampelakia, Valtos, Megali Doxipara, Neochori and Chandras (in Orestiada municipality)
 - the municipal departments of Asvestades, Ellinohori, Karoti, Koufovouno, Kiani, Mani, Sitochori, Alepochori, Asproneri, Metaxades, Vrysika, Doksa, Elafoxori, Ladi, Paliouri and Poimeniko (in Didymoteicho municipality)
- in the regional unit of Serres:
 - the municipal departments of Kerkini, Livadia, Makrynitsa, Neochori, Platanakia, Petritsi, Akritochori, Vyroneia, Gonimo, Mandraki, Megalochori, Rodopoli, Ano Poroia, Katw Poroia, Sidirokastro, Vamvakophyto, Promahonas, Kamaroto, Strymonochori, Charopo, Kastanousi and Chorero and the community departments of Achladochori, Agkistro and Kapnophyto (in Sintiki municipality)
 - the municipal departments of Serres, Elaionas and Oinoussa and the community departments of Orini and Ano Vrontou (in Serres municipality)
 - the municipal departments of Dasochoriou, Irakleia, Valtero, Karperi, Koimisi, Lithotopos, Limnochori, Podismeno and Chrysochorafa (in Irakleia municipality).

4. Letland

Følgende restriktionszoner I i Letland:

- Pāvilostas novada Vērgales pagasts
- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz rietumiem no autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes
- Grobiņas novada Medzes, Grobiņas un Gaviezes pagasts. Grobiņas pilsēta,
- Rucavas novada Rucavas pagasts,
- Nīcas novads.

5. Litauen

Følgende restriktionszoner I i Litauen:

- Klaipėdos rajono savivaldybė: Agluonėnų, Dvilų, Gargždų, Priekulės, Vėžaičių, Kretingalės ir Dauparų-Kvietinių seniūnijos,
- Palangos miesto savivaldybė.

6. Ungarn

Følgende restriktionszoner I i Ungarn:

- Békés megye 950950, 950960, 950970, 951950, 952050, 952750, 952850, 952950, 953050, 953150, 953650, 953660, 953750, 953850, 953960, 954250, 954260, 954350, 954450, 954550, 954650, 954750, 954850, 954860, 954950, 955050, 955150, 955250, 955260, 955270, 955350, 955450, 955510, 955650, 955750, 955760, 955850, 955950, 956050, 956060, 956150 és 956160 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Bács-Kiskun megye 600150, 600850, 601550, 601650, 601660, 601750, 601850, 601950, 602050, 603250, 603750 és 603850 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Budapest 1 kódszámú, vadgazdálkodási tevékenységre nem alkalmas területe
- Csongrád-Csanád megye 800150, 800160, 800250, 802220, 802260, 802310 és 802450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Fejér megye 400150, 400250, 400351, 400352, 400450, 400550, 401150, 401250, 401350, 402050, 402350, 402360, 402850, 402950, 403050, 403250, 403350, 403450, 403550, 403650, 403750, 403950, 403960, 403970, 404570, 404650, 404750, 404850, 404950, 404960, 405050, 405750, 405850, 405950,
- 406050, 406150, 406550, 406650 és 406750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750150, 750160, 750260, 750350, 750450, 750460, 754450, 754550, 754560, 754570, 754650, 754750, 754950, 755050, 755150, 755250, 755350 és 755450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Komárom-Esztergom megye 250150, 250250, 250350, 250450, 250460, 250550, 250650, 250750, 250850, 250950, 251050, 251150, 251250, 251350, 251360, 251450, 251550, 251650, 251750, 251850, 252150 és 252250, kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Pest megye 571550, 572150, 572250, 572350, 572550, 572650, 572750, 572850, 572950, 573150, 573250, 573260, 573350, 573360, 573450, 573850, 573950, 573960, 574050, 574150, 574350, 574360, 574550, 574650, 574750, 574850, 574860, 574950, 575050, 575150, 575250, 575350, 575550, 575650, 575750, 575850, 575950, 576050, 576150, 576250, 576350, 576450, 576650, 576750, 576850, 576950, 577050, 577150, 577350, 577450, 577650, 577850, 577950, 578050, 578150, 578250, 578350, 578360, 578450, 578550, 578560, 578650, 578850, 578950, 579050, 579150, 579250, 579350, 579450, 579460, 579550, 579650, 579750, 580250 és 580450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe.

7. Polen

Følgende restriktionszoner I i Polen:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Wielbark i Rozogi w powiecie szczycieńskim

- gminy Janowiec Kościelny, Janowo i część gminy Kozłowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,
- gminy Iłowo – Osada, Lidzbark, Płońnica, miasto Działdowo, część gminy Rybno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę kolejową, część gminy wiejskiej Działdowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,
- gminy Kisielice, Susz i część gminy wiejskiej Iława położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno – Gulb, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- gminy Biskupiec, Kurzętnik, część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty – Nowy Dwór Bratniański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim.

w województwie podlaskim:

- gminy Wysokie Mazowieckie z miastem Wysokie Mazowieckie, Czyżew i część gminy Kulesze Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim
- gminy Miastkowo, Nowogród, Śniadowo i Zbójna w powiecie łomżyńskim
- gminy Szumowo, Zambrów z miastem Zambrów i część gminy Kołaki Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim
- gminy Grabowo, Kolno i miasto Kolno, Turośl w powiecie kolneńskim,

w województwie mazowieckim:

- powiat ostrołęcki
- powiat miejski Ostrołęka
- gminy Bielsk, Brudzeń Duży, Bulkowo, Drobin, Gąbin, Łąck, Nowy Duninów, Radzanowo, Słupno, Staroźreby i Stara Biała w powiecie płockim,
- powiat miejski Płock
- powiat ciechanowski,
- gminy Baboszewo, Dzierżążnia, Joniec, Nowe Miasto, Płońsk i miasto Płońsk, Raciąż i miasto Raciąż, Sochocin w powiecie płońskim,
- powiat sierpecki
- powiat żuromiński
- gminy Andrzejewo, Brok, Stary Lubotyń, Szulborze Wielkie, Wąsewo, Ostrów Mazowiecka z miastem Ostrów Mazowiecka, część gminy Małkinia Górna położona na północ od rzeki Brok w powiecie ostrowskim
- powiat mławski,
- powiat przasnyski
- powiat makowski
- powiat pułtowski,
- powiat wyszkowski,
- powiat węgrowski,
- gminy Dąbrówka, Jadów, Klembów, Poświętne, Radzymin, Strachówka Wołomin i Tłuszcz w powiecie wołomińskim,
- gminy Mokobody i Suchożebry w powiecie siedleckim,

- gminy Dobrze, Jakubów, Kałuszyn, Stanisławów w powiecie mińskim,
- gminy Bielany i gmina wiejska Sokołów Podlaski w powiecie sokołowskim,
- gminy Kowala, Wierzbica, część gminy Wolanów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie radomskim
- powiat miejski Radom
- gminy Jastrząb, Mirów, Orońsko w powiecie szydłowieckim,
- powiat gostyniński

w województwie podkarpackim:

- gminy Pruchnik, Rokietnica, Roźwienica, w powiecie jarosławskim
- gminy Fredropol, Krasiczyn, Krzywczka, Medyka, Orły, Żurawica, Przemyśl w powiecie przemyskim
- powiat miejski Przemyśl
- gminy Gać, Jawornik Polski, Kańczuga, część gminy Zarzecze położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- powiat łańcucki
- gminy Trzebownisko, Głogów Małopolski i część gminy Sokołów Małopolski położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim
- gminy Dzikowiec, Kolbuszowa, Niwiska i Ranizów w powiecie kolbuszowskim
- gminy Borowa, Czermin, Gawłuszowice, Mielec z miastem Mielec, Padew Narodowa, Przecław, Tuszów Narodowy w powiecie mieleckim

w województwie świętokrzyskim:

- powiat opatowski
- powiat sandomierski
- gminy Bogoria, Łubnice, Oleśnica, Osiek, Połaniec, Rytwiany i Staszów w powiecie staszowskim
- gminy Bliżyn, Skarżysko – Kamienna, Suchedniów i Skarżysko Kościelne w powiecie skarżyskim,
- gmina Wąchock, część gminy Brody położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 oraz na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogi: nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie, drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy oraz na północ od drogi nr 42 i część gminy Mirzec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno - wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim
- powiat ostrowiecki
- gminy Fałków, Ruda Maleniecka, Radoszyce, Smyków, część gminy Końskie położona na zachód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na południe od linii kolejowej w powiecie koneckim,
- gminy Mniów i Zagnańsk w powiecie kieleckim,

w województwie łódzkim:

- gminy Łyszkowice, Kocierzew Południowy, Kiernoza, Chąšno, Nieborów, część gminy wiejskiej Łowicz położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 biegnącej od granicy miasta Łowicz do zachodniej granicy gminy oraz część gminy wiejskiej Łowicz położona na wschód od granicy miasta Łowicz i na północ od granicy gminy Nieborów w powiecie łowickim
- gminy Cieladz, Rawa Mazowiecka z miastem Rawa Mazowiecka w powiecie rawskim,
- gminy Bolimów, Głuchów, Godzianów, Lipce Reymontowskie, Maków, Nowy Kawęczyn, Skierniewice, Słupia w powiecie skierniewickim

- powiat miejski Skierniewice
- gminy Mniszków, Paradyż, Sławno i Żarnów w powiecie opoczyńskim,
- gminy Czerniewice, Inowódz, Lubochnia, Rzeczyca, Tomaszów Mazowiecki z miastem Tomaszów Mazowiecki i Żelechlinek w powiecie tomaszowskim
- gmina Aleksandrów w powiecie piotrkowskim,

w województwie pomorskim:

- gminy Ostaszewo, miasto Krynica Morska oraz część gminy Nowy Dwór Gdański położona na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim
- gminy Lichnowy, Miłoradz, Nowy Staw, Malbork z miastem Malbork w powiecie malborskim
- gminy Mikołajki Pomorskie, Stary Targ i Sztum w powiecie sztumskim
- powiat gdański
- Miasto Gdańsk
- powiat tczewski
- powiat kwidzyński

w województwie lubuskim:

- gminy Przytoczna, Pszczew, Skwierzyna i część gminy Trzciel położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim
- gminy Lubniewice i Krzeszyce w powiecie sulcińskim
- gminy Bogdaniec, Deszczno, Lubiszyn i część gminy Witnica położona na północny - wschód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki — Mościce — Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim

w województwie dolnośląskim:

- gminy Bolesławiec z miastem Bolesławiec, Gromadka i Osiecznica w powiecie bolesławieckim
- gmina Węgliniec w powiecie zgorzeleckim
- gmina Chocianów i część gminy Przemków położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim
- gmina Góra , Wąsosz, część gminy Niechlów położona na północny - wschód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz i część gminy Jemielno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górowskim,
- gmina Wińsko w powiecie wołowskim,
- gminy Ścinawa i Lubin z miastem Lubin w powiecie lubińskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Krzemieniewo, Osieczna, Rydzyna, część gminy Lipno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, część gminy Świąciechowa położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- powiat miejski Leszno
- gminy Chrzypsko Wielkie, Międzychód, część gminy Sieraków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na zachód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na zachód linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy, w powiecie międzychodzkim,

- gminy Lwówek, Kuślin, Opalenica, część gminy Miedzichowo położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomysł położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim
- gminy Granowo, Grodzisk Wielkopolski i część gminy Kamieniec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 w powiecie grodziskim
- gminy Czempin, Kościan i miasto Kościan, Krzywiń, część gminy Śmigiel położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie kościańskim,
- powiat miejski Poznań
- gminy Buk, Dopiewo, Komorniki, Tarnowo Podgórne, Stęszew, Swarzędz, Pobiedziska, Czerwonak, Mosina, miasto Luboń, miasto Puszczykowo i część gminy Kórnik położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi: nr S11 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 434 i drogę nr 434 biegnącą od tego skrzyżowania do południowej granicy gminy, część gminy Rokietnica położona na południowy zachód od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz oraz część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na południe od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie poznańskim
- gmina Kiskowo i część gminy Klecko położona na zachód od rzeki Mała Wełna w powiecie gnieźnieńskim
- gminy Lubasz, Czarnków z miastem Czarnków, część gminy Połajewo na położona na północ od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Wieleń położona na południe od linii kolejowej biegnącej od wschodniej granicy gminy przez miasto Wieleń i miejscowość Herburtowo do zachodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim
- gmina Kaźmierz część gminy Duszniki położona na południowy – wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg, położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, miasto Szamotuły i część gminy Szamotuły położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 do linii wyznaczonej przez wschodnią granicę miasta Szamotuły i na południe od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły, do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na zachód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na zachód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- gmina Budzyń w powiecie chodzieskim
- gminy Mieścisko, Skoki i Wągrowiec z miastem Wągrowiec w powiecie wągrowieckim
- powiat pleszewski,
- gmina Zagórów w powiecie śłupeckim
- gmina Pyzdry w powiecie wrzesińskim
- gminy Kotlin, Żerków i część gminy Jarocin położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr S11 i 15 w powiecie jarocińskim
- gmina Rozdrażew, część gminy Koźmin Wielkopolski położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15, część gminy Krotoszyn położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15 oraz na wschód od granic miasta Krotoszyn w powiecie krotoszyńskim
- gminy Nowe Skalmierzyce, Raszków, Ostrów Wielkopolski z miastem Ostrów Wielkopolski w powiecie ostrowskim
- powiat miejski Kalisz

- gminy Blizanów, Stawiszyn, Żelazków, Ceków – Kolonia, Godziesze Wielkie, Koźminek, Lisków, Mycielin, Opatówek, Szczytniki w powiecie kaliskim,
- gmina Małanów i część gminy Tuliszków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 72 w powiecie tureckim
- gminy Rychwał, Rzgów, Grodziec, część gminy Stare Miasto położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę nr A2 w powiecie konińskim,

w województwie zachodniopomorskim:

- część gminy Dębno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na północ od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na północ od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Chojna, Trzcińsko - Zdrój oraz część gminy Cedynia położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

8. Slovakiet

Følgende restriktionszoner I i Slovakiet:

- the whole district of Vranov nad Topľou, except municipalities included in part II
- the whole district of Humenné, except municipalities included in part II,
- the whole district of Snina
- the whole district of Medzilaborce
- the whole district of Stropkov
- the whole district of Svidník, except municipalities included in part II
- the whole district of Stará Ľubovňa, except municipalities included in part II,
- the whole district of whole Kežmarok,
- the whole district of Poprad,
- the whole district of Veľký Krtíš, except municipalities included in part II,
- in the whole district of Zvolen, except municipalities included in part II,
- the whole district of Detva, except municipalities included in part II,
- the whole district of Krupina, except municipalities included in part II,
- the whole district of Brezno.

DEL II

1. Bulgarien

Følgende restriktionszoner II i Bulgarien:

- the whole region of Haskovo
- the whole region of Yambol
- the whole region of Stara Zagora
- the whole region of Pernik
- the whole region of Kyustendil
- the whole region of Plovdiv
- the whole region of Pazardzhik
- the whole region of Smolyan
- the whole region of Dobrich

- the whole region of Sofia city
- the whole region of Sofia Province
- the whole region of Blagoevgrad
- the whole region of Razgrad
- the whole region of Kardzhali
- the whole region of Burgas excluding the areas in Part III,
- the whole region of Varna excluding the areas in Part III,
- the whole region of Silistra, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Ruse, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Veliko Tarnovo, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Pleven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Targovishte, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Shumen, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Sliven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Vidin, excluding the areas in Part III.

2. Tyskland

Følgende restriktionszoner II i Tyskland:

Bundesland Brandenburg:

- Landkreis Oder-Spree:
 - Gemeinde Grunow-Dammendorf
 - Gemeinde Mixdorf
 - Gemeinde Schlaubetal
 - Gemeinde Neuzelle
 - Gemeinde Neißemünde
 - Gemeinde Lawitz,
 - Gemeinde Eisenhüttenstadt
 - Gemeinde Vogelsang
 - Gemeinde Ziltendorf
 - Gemeinde Wiesenau
 - Gemeinde Friedland
 - Gemeinde Siehdichum
 - Gemeinde Müllrose
 - Gemeinde Groß Lindow
 - Gemeinde Brieskow-Finkenheerd
 - Gemeinde Ragow-Merz
 - Gemeinde Beeskow
 - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Groß Rietz und Birkholz
 - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Stremmen, Ranzig, Trebatsch, Sabrodt, Sawall, Mitweide und Tauche,
- Landkreis Dahme-Spreewald:
 - Gemeinde Jamlitz
 - Gemeinde Lieberose
 - Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Goyatz, Jessern, Lamsfeld, Ressen, Speichrow und Zaue

- Landkreis Spree-Neiße:
 - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Stakow, Reicherskreuz, Groß Drewitz, Sembten, Lauschütz, Krayne, Lübbinchen, Grano, Pinnow, Bärenklau, Schenkendöbern und Atterwasch,
 - Gemeinde Guben mit den Gemarkungen Bresinchen, Guben und Deulowitz
 - Gemeinde Forst (Lausitz) mit den Gemarkungen Groß Bademeusel und Klein Bademeusel,
 - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Groß Schacksdorf,
 - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Preschen und Jerischke,
 - Gemeinde Döbern,
 - Gemeinde Jämlitz-Klein Düben,
 - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Tschernitz,
 - Landkreis Märkisch-Oderland:
 - Gemeinde Zechin
 - Gemeinde Bleyen-Genschmar
 - Gemeinde Neuhardenberg
 - Gemeinde Golzow
 - Gemeinde Küstriner Vorland
 - Gemeinde Alt Tucheband
 - Gemeinde Reitwein
 - Gemeinde Podelzig
 - Gemeinde Letschin,
 - Gemeinde Gusow-Platkow
 - Gemeinde Seelow,
 - Gemeinde Vierlinden,
 - Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Sachsendorf, Libbenichen und Dolgelin – östlich der B 167,
 - Gemeinde Fichtenhöhe mit der Gemarkung Carzig – östlich der B 167,
 - Gemeinde Lebus,
 - Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Jahnfeld, Trebnitz, Obersdorf, Münchehofe und Hermersdorf,
 - Gemeinde Märkische Höhe mit der Gemarkung Rindenwalde,
 - Gemeinde Bliesdorf mit der Gemarkung Metzdorf,
 - Gemarkung Neutrebbin mit den Gemarkungen Wuschewier, Altbarnim, Neutrebbin, Alltrebbin östlich der L 34 und Altewin östlich der L 34 und südwestlich der L 33,
 - kreisfreie Stadt Frankfurt (Oder)
- Bundesland Sachsen:
- Landkreis Görlitz:
 - Gemeinde Bad Muskau
 - Gemeinde Boxberg/O.L. östlich des Straßenverlaufes K8472 bis Kaschel – S121 – Jahmen – Dürrbacher Straße – K8472 – Eselsberg – S131 – Boxberg – K8481,
 - Gemeinde Gablenz,
 - Gemeinde Görlitz nördlich der Bundesautobahn A4,
 - Gemeinde Groß Düben südlich des Straßenverlaufes S126 – Halbendorf – K8478,
 - Gemeinde Hähnichen,

- Gemeinde Hohendubrau östlich des Straßenverlaufes der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig – S55,
- Gemeinde Horka
- Gemeinde Kodersdorf nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Krauschwitz i.d. O.L.,
- Gemeinde Kreba-Neudorf,
- Gemeinde Mücka östlich des Straßenverlaufes S55 - K8471 - Förstgen - K8472,
- Gemeinde Neißeau,
- Gemeinde Niesky,
- Gemeinde Quitzdorf am See,
- Gemeinde Rietschen,
- Gemeinde Rothenburg/ O.L.,
- Gemeinde Schleife östlich des Straßenverlaufes S130 – S126,
- Gemeinde Schöpstal nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Trebendorf östlich der K8481,
- Gemeinde Vierkirchen nördlich der Bundesautobahn A4 und östlich der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig,
- Gemeinde Waldhufen nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Weißkeißel,
- Gemeinde Weißwasser/O.L. östlich der K8481.

3. Estland

Følgende restriktionszoner II i Estland:

- Eesti Vabariik (välja arvatud Hiiu maakond).

4. Letland

Følgende restriktionszoner II i Letland:

- Ādažu novads
- Aizputes novads Aizputes, Cīravas un Lažas pagasts, Kalvenes pagasta daļa uz rietumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz dienvidiem no autoceļa A9, uz rietumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz rietumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296, Aizputes pilsēta
- Aglonas novads
- Aizkraukles novads
- Aknīstes novads
- Alojas novads
- Alsungas novads
- Alūksnes novads
- Amatas novads
- Apes novads
- Auces novads
- Babītes novads
- Baldones novads
- Baltnavas novads
- Balvu novads
- Bauskas novads

- Beverīnas novads
- Brocēnu novads
- Burtnieku novads
- Carnikavas novads
- Cēsu novads
- Cesvaines novads
- Ciblas novads
- Dagdas novads
- Daugavpils novads
- Dobeles novads
- Dundagas novads
- Durbes novads
- Engures novads
- Ērgļu novads
- Garkalnes novads
- Grobiņas novada Bārtas pagasts,
- Gulbenes novads
- Iecavas novads
- Ikšķiles novads
- Ilūkstes novads
- Inčukalna novads
- Jaunjelgavas novads
- Jaunpiebalgas novads
- Jaunpils novads
- Jēkabpils novads
- Jelgavas novads
- Kandavas novads
- Kārsavas novads
- Ķeguma novads
- Ķekavas novads
- Kocēnu novads
- Kokneses novads
- Krāslavas novads
- Krimuldas novads
- Krustpils novads
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1296, Padures, Rumbas, Rendas, Kabiles, Vārmes, Pelču, Ēdoles, Ivandes, Kurmāles, Turlavas, Gudenieku un Snēpeles pagasts, Kuldīgas pilsēta
- Lielvārdes novads
- Līgatnes novads
- Limbažu novads
- Līvānu novads
- Lubānas novads
- Ludzas novads

- Madonas novads
- Mālpils novads
- Mārupes novads
- Mazsalacas novads
- Mērsraga novads
- Naukšēnu novads
- Neretas novads
- Ogres novads
- Olaines novads
- Ozolnieku novads
- Pārgaujas novads
- Pāvilostas novada Sakas pagasts, Pāvilostas pilsēta
- Pļaviņu novads
- Preiļu novads
- Priekules novads
- Priekuļu novads
- Raunas novads
- republikas pilsēta Daugavpils
- republikas pilsēta Jelgava
- republikas pilsēta Jēkabpils
- republikas pilsēta Jūrmala
- republikas pilsēta Rēzekne
- republikas pilsēta Valmiera
- Rēzeknes novads
- Riebiņu novads
- Rojas novads
- Ropažu novads
- Rucavas novada Dunikas pagasts,
- Rugāju novads
- Rundāles novads
- Rūjienas novads
- Salacgrīvas novads
- Salas novads
- Salaspils novads
- Saldus novads
- Saulkrastu novads
- Sējas novads
- Siguldas novads
- Skrīveru novads
- Skrundas novada Raņķu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes
- Smiltenes novads

- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz austrumiem no autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes
- Strenču novads
- Talsu novads
- Tērvetes novads
- Tukuma novads
- Vaiņodes novada Vaiņodes pagasts un Embūtes pagasta daļa uz dienvidiem autoceļa P116, P106
- Valkas novads
- Varakļānu novads
- Vārkavas novads,
- Vecpiebalgas novads
- Vecumnieku novads
- Ventspils novads
- Viesītes novads
- Viļakas novads
- Viļānu novads
- Zilupes novads.

5. Litauen

Følgende restriktionszoner II i Litauen:

- Alytaus miesto savivaldybė
- Alytaus rajono savivaldybė
- Anykščių rajono savivaldybė
- Akmenės rajono savivaldybė
- Birštono savivaldybė
- Biržų miesto savivaldybė
- Biržų rajono savivaldybė
- Druskininkų savivaldybė
- Elektrėnų savivaldybė
- Ignalinos rajono savivaldybė
- Jonavos rajono savivaldybė
- Joniškio rajono savivaldybė
- Jurbarko rajono savivaldybė: Eržvilko, Girdžių, Jurbarko miesto, Jurbarkų, Raudonės, Šimkaičių, Skirsnemunės, Smalininkų, Veliuonos ir Viešvilės seniūnijos
- Kaišiadorių rajono savivaldybė
- Kalvarijos savivaldybė
- Kauno miesto savivaldybė
- Kauno rajono savivaldybė: Akademijos, Alšėnų, Batniavos, Ežerėlio, Domeikavos, Garliavos, Garliavos apylinkių, Karmėlavos, Kulautuvos, Lapių, Linksmakalnio, Neveronių, Raudondvario, Ringaudų, Rokų, Samylų, Taurakiemio, Vandžiogalos, Užliedžių, Vilkijos, ir Zapyškio seniūnijos, Babtų seniūnijos dalis į rytus nuo kelio A1, ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio Nr. 1907
- Kazlų rūdų savivaldybė
- Kelmės rajono savivaldybė

- Kėdainių rajono savivaldybė: Dotnuvos, Gudžiūnų, Kėdainių miesto, Krakių, Pelėdnagių, Surviliškio, Šėtos, Truskavos, Vilainių ir Josvainių seniūnijos dalis į šiaurę ir rytus nuo kelio Nr. 229 ir Nr. 2032
- Klaipėdos rajono savivaldybė: Judrėnų, Endriejavo ir Veiviržėnų seniūnijos,
- Kupiškio rajono savivaldybė
- Kretingos rajono savivaldybė
- Lazdijų rajono savivaldybė
- Marijampolės savivaldybė
- Mažeikių rajono savivaldybė
- Molėtų rajono savivaldybė
- Pagėgių savivaldybė
- Pakruojo rajono savivaldybė
- Panevėžio rajono savivaldybė
- Panevėžio miesto savivaldybė
- Pasvalio rajono savivaldybė
- Radviliškio rajono savivaldybė
- Rietavo savivaldybė
- Prienų rajono savivaldybė
- Plungės rajono savivaldybė: Žlibinų, Stalgėnų, Nausodžio, Plungės miesto, Šateikių ir Kulių seniūnijos,
- Raseinių rajono savivaldybė: Betygalos, Girkalnio, Kalnujų, Nemakščių, Pagojukų, Paliepių, Raseinių miesto, Raseinių, Šiluvos, Viduklės seniūnijos
- Rokiškio rajono savivaldybė
- Skuodo rajono savivaldybės: Aleksandrijos, Ylakių, Lenkimų, Mosėdžio, Skuodo ir Skuodo miesto seniūnijos,
- Šakių rajono savivaldybė
- Šalčininkų rajono savivaldybė
- Šiaulių miesto savivaldybė
- Šiaulių rajono savivaldybė
- Šilutės rajono savivaldybė
- Širvintų rajono savivaldybė
- Šilalės rajono savivaldybė
- Švenčionių rajono savivaldybė
- Tauragės rajono savivaldybė
- Telšių rajono savivaldybė
- Trakų rajono savivaldybė
- Ukmergės rajono savivaldybė
- Utenos rajono savivaldybė
- Varėnos rajono savivaldybė
- Vilniaus miesto savivaldybė
- Vilniaus rajono savivaldybė
- Vilkaviškio rajono savivaldybė
- Visagino savivaldybė,
- Zarasų rajono savivaldybė.

6. Ungarn

Følgende restriktionszoner II i Ungarn:

- Békés megye 950150, 950250, 950350, 950450, 950550, 950650, 950660, 950750, 950850, 950860, 951050, 951150, 951250, 951260, 951350, 951450, 951460, 951550, 951650, 951750, 952150, 952250, 952350, 952450, 952550, 952650, 953250, 953260, 953270, 953350, 953450, 953550, 953560, 953950, 954050, 954060, 954150, 956250, 956350, 956450, 956550, 956650 és 956750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Borsod-Abaúj-Zemplén megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe
- Fejér megye 403150, 403160, 403260, 404250, 404550, 404560, 405450, 405550, 405650, 406450 és 407050 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Hajdú-Bihar megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe
- Heves megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750250, 750550, 750650, 750750, 750850, 750970, 750980, 751050, 751150, 751160, 751250, 751260, 751350, 751360, 751450, 751460, 751470, 751550, 751650, 751750, 751850, 751950, 752150, 752250, 752350, 752450, 752460, 752550, 752560, 752650, 752750, 752850, 752950, 753060, 753070, 753150, 753250, 753310, 753450, 753550, 753650, 753660, 753750, 753850, 753950, 753960, 754050, 754150, 754250, 754360, 754370, 754850, 755550, 755650 és 755750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Komárom-Esztergom megye: 251950, 252050, 252350, 252450, 252460, 252550, 252650, 252750, 252850, 252860, 252950, 252960, 253050, 253150, 253250, 253350, 253450 és 253550 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Nógrád megye valamennyi vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Pest megye 570150, 570250, 570350, 570450, 570550, 570650, 570750, 570850, 570950, 571050, 571150, 571250, 571350, 571650, 571750, 571760, 571850, 571950, 572050, 573550, 573650, 574250, 577250, 580050 és 580150 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe
- Szabolcs-Szatmár-Bereg megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe.

7. Polen

Følgende restriktionszoner II i Polen:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kalinowo, Stare Juchy, Prostki oraz gmina wiejska Elk w powiecie elckim
- powiat elbląski
- powiat miejski Elbląg
- powiat gołdapski
- powiat piski
- powiat bartoszycki,
- gminy Biskupiec, Jeziorany, Kolno, część gminy Olsztynek położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,
- powiat ostródzki,
- powiat olecki
- powiat giżycki
- powiat braniewski
- powiat kętrzyński
- gminy Lubomino i Orneta w powiecie lidzbarskim
- gmina Nidzica i część gminy Kozłowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,

- gminy Dźwierzuty, Jedwabno, Pasym, Szczytno i miasto Szczytno i Świętajno w powiecie szczycieńskim
- powiat mrągowski
- gminy Lubawa, miasto Lubawa, Zalewo, miasto Iława i część gminy wiejskiej Iława położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na północny -wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty - Nowy Dwór Bratiański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim,
- powiat węgorzewski
- część gminy Rybno położona na północ od linii kolejowej, część gminy wiejskiej Działdowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,

w województwie podlaskim:

- powiat bielski
- powiat grajewski
- powiat moniecki
- powiat sejneński
- gminy Łomża, Piątnica, Jedwabne, Przytuły i Wizna w powiecie łomżyńskim
- powiat miejski Łomża
- powiat siemiatycki
- powiat hajnowski
- gminy Ciechanowiec, Klukowo, Szepietowo, Kobylin-Borzymy, Nowe Piekuty, Sokoły i część gminy Kulesze Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim
- gmina Rutki i część gminy Kołaki Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim
- gminy Mały Potok i Stawiski w powiecie kolneńskim,
- powiat białostocki
- powiat suwalski,
- powiat miejski Suwałki
- powiat augustowski
- powiat sokółski
- powiat miejski Białystok

w województwie mazowieckim:

- gminy Domanice, Korczew, Kotuń, Mordy, Paprotnia, Przesmyki, Siedlce, Skórzec, Wiśniew, Wodynie, Zbuczyn w powiecie siedleckim,
- powiat miejski Siedlce
- gminy Ceranów, Jabłonna Lacka, Kosów Lacki, Repki, Sabnie, Sterdyń w powiecie sokołowskim,
- powiat łosicki
- powiat sochaczewski

- gminy Policzna, Przylęk, Tczów i Zwolen w powiecie zwoleńskim
- powiat kozienicki
- gminy Chotcza i Solec nad Wisłą w powiecie lipskim
- gminy Gózd, Jastrzębia, Jedlnia Letnisko, Pionki z miastem Pionki, Skaryszew, Jedlińsk, Przytyk, Zakrzew, część gminy Iłża położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9, część gminy Wolanów położona na północ od drogi nr 12 w powiecie radomskim
- gminy Bodzanów, Słubice, Wyszogród i Mała Wieś w powiecie płockim,
- powiat nowodworski
- gminy Czerwińsk nad Wisłą, Naruszewo, Załuski w powiecie płońskim,
- gminy: miasto Kobyłka, miasto Marki, miasto Ząbki, miasto Zielonka w powiecie wołomińskim,
- gminy Borowie, Garwolin z miastem Garwolin, Miastków Kościelny, Parysów, Pilawa, część gminy Wilga położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na północ od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą
- od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyła Wola w powiecie garwolińskim,
- gminy Boguty – Pianki, Zaręby Kościelne, Nur i część gminy Małkinia Górna położona na południe od rzeki Brok w powiecie ostrowskim
- gminy Chlewiska i Szydłowiec w powiecie szydłowieckim,
- gminy Cegłów, Dębe Wielkie, Halinów, Latowicz, Mińsk Mazowiecki i miasto Mińsk Mazowiecki, Mrozy, Siennica, miasto Sulejówek w powiecie mińskim,
- powiat otwocki
- powiat warszawski zachodni
- powiat legionowski
- powiat piaseczyński
- powiat pruszkowski
- powiat grójecki
- powiat grodziski
- powiat żyrardowski
- powiat białobrzegi
- powiat przysuski
- powiat miejski Warszawa
- w województwie lubelskim:
- powiat bialski
- powiat miejski Biała Podlaska
- gminy Batorz, Godziszów, Janów Lubelski, Modliborzyce i Potok Wielki w powiecie janowskim,
- gminy Janowiec, Kazimierz Dolny, Końskowola, Kurów, Markuszów, Nałęczów, Puławy z miastem Puławy, Wąwolnica i Żyrzyn w powiecie puławskim
- gminy Nowodwór, miasto Dęblin i część gminy Ryki położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową powiecie ryckim
- gminy Adamów, Krzywdą, Stoczek Łukowski z miastem Stoczek Łukowski, Wola Mysłowska, Trzebieszów, Stanin, Wojcieszków, gmina wiejska Łuków i miasto Łuków w powiecie łukowskim,

- powiat lubelski
 - powiat miejski Lublin
 - gminy Niedźwiada, Ostrówek, Ostrów Lubelski, Serniki, Uścimów i Lubartów z miastem Lubartów w powiecie lubartowskim,
 - powiat łęczyński
 - powiat świdnicki
 - gminy Fajstów, Gorzków, Izbica, Krasnystaw z miastem Krasnystaw, Kraśniczyn, Łopiennik Górny, Siennica Różana i część gminy Żółkiewka położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim
 - gminy Chełm, Ruda – Huta, Sawin, Rejowiec, Rejowiec Fabryczny z miastem Rejowiec Fabryczny, Siedliszcze, Wierzbica, Żmudź, Dorohusk, Dubienka, Kamień, Leśniowice, Wojsławice w powiecie chełmskim,
 - powiat miejski Chełm
 - powiat kraśnicki
 - powiat opolski
 - powiat parczewski
 - powiat włodawski
 - powiat radzyński
 - powiat miejski Zamość
 - gminy Sitno, Skierbieszów, Stary Zamość, Zamość w powiecie zamojskim
- w województwie podkarpackim:
- powiat stalowowolski
 - gminy Oleszyce, Lubaczów z miastem Lubaczów, Wielkie Oczy w powiecie lubaczowskim,
 - część gminy Kamień położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19, część gminy Sokołów Małopolski położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim,
 - gminy Cmolas i Majdan Królewski w powiecie kolbuszowskim
 - gminy Grodzisko Dolne, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na południe od miasta Leżajsk oraz na zachód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżańskim
 - gmina Jarocin, część gminy Harasiuki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim
 - powiat tarnobrzeski
 - część gminy wiejskiej Przeworsk położona na zachód od miasta Przeworsk i na zachód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Trynka do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy oraz na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- w województwie pomorskim:
- gminy Dzierżgoń i Stary Dzierżgoń w powiecie sztumskim
 - gmina Stare Pole w powiecie malborskim
 - gminy Stegny, Sztutowo i część gminy Nowy Dwór Gdański położona na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od

- południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim,

w województwie świętokrzyskim:

- gmina Tarłów i część gminy Ożarów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 74 w powiecie opatowskim
- część gminy Brody położona na zachód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 i na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie oraz przez drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy i część gminy Mirzec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno - wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim
- gmina Gowarczów, część gminy Końskie położona na wschód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na północ od linii kolejowej w powiecie koneckim,

w województwie lubuskim:

- powiat wschowski,
- gmina Kostrzyn nad Odrą i część gminy Witnica położona na południowy zachód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki - Mościce - Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim,
- gminy Gubin z miastem Gubin, Maszewo i część gminy Bytnica położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim
- powiat ślubicki
- gminy Słońsk, Sulęcín i Torzym w powiecie sulęcińskim
- gminy Bledzew i Międzyrzecz w powiecie międzyrzeckim
- gminy Kolsko, część gminy Kozuchów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Międzybóże do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowej granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim,
- gminy Nowogród Bobrzański, Trzebiechów, część gminy Bojadła położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy, część gminy Sulechów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków - Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- powiat żarski
- gminy Brzeźnica, Iłowa, Małomice, Szprotawa, Wymiarki, Żagań, miasto Żagań, miasto Gozdnicza, część gminy Niegosławice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim
- gmina Łagów, część gminy Lubrza położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2w powiecie świebodzińskim,

w województwie dolnośląskim:

- gmina Pęcław, część gminy Kotla położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim
- gminy Grębocice i Polkowice w powiecie polkowickim
- gmina Rudna w powiecie lubińskim,
- część gminy Niechlów położona na południowy – zachód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz, część gminy Jemielno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górowskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Przemęt i Wolsztyn w powiecie wolsztyńskim
- gmina Wielichowo część gminy Kamieniec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 i część gminy Rakoniewice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim
- gminy Wijewo, Włoszakowice, część gminy Lipno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 i część gminy Świąciechowa położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- część gminy Śmigiel położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, w powiecie kościańskim,
- powiat obornicki
- część gminy Połajewo na położona na południe od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim
- gmina Suchy Las, część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na północ od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Rokietnica położona na północ i na wschód od linii kolejowej biegnącej od północnej
- granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz w powiecie poznańskim,
- gmina Pniewy, część gminy Duszniki położona na północny – zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, część gminy Szamotuły położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 oraz na wschód od wschodniej granicy miasta Szamotuły i na północ od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na wschód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na wschód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- część gminy Sieraków położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na wschód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy w powiecie międzychodzkiem

w województwie łódzkim:

- gminy Białaczów, Drzewica, Opoczno i Poświętne w powiecie opoczyńskim,
- gminy Biała Rawska, Regnów i Sadkowiec w powiecie rawskim
- gmina Kowiesy w powiecie skierniewickim

w województwie zachodniopomorskim:

- gmina Boleszkowice i część gminy Dębno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na południe od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na południe od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Mieszkowice, Moryń, część gminy Cedynia położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

8. Slovakiet

Følgende restriktionszoner II i Slovakiet:

- the whole district of Gelnica,
- the whole district of Spišská Nová Ves,
- the whole district of Levoča,
- in the whole district of Michalovce,
- the whole district of Košice-okolie,
- the whole district of Rožnava,
- the whole city of Košice
- the whole district of Sobrance,
- in the district of Vranov nad Topľou, the whole municipalities of Zámutov, Rudlov, Jusková Voľa, Banské, Cabov, Davidov, Kamenná Poruba, Vechec, Čaklov, Sol', Komárany, Čičava, Nižný Kručov, Vranov nad Topľou, Sačurov, Sečovská Polianka, Dlhé Klčovo, Nižný Hrušov, Poša, Nižný Hrabovec, Hencovce, Kučín, Majerovce, Sedliská, Kladzany and Tovarnianska Polianka, Herrmanovce nad Topľou, Petrovce, Pavlovce, Hanušovce nad Topľou, Medzianky, Radvanovce, Babie, Vlača, Ďurďoš, Prosačov, Remeniny,
- Skrabské, Bystré, Petkovce, Michalok, Vyšný Žipov, Čierne nad Topľou, Zlatník, Hlinné, Jastrabie nad Topľou, Merník, Ondavské Maťašovce, Tovarné,
- in the district of Humenné the whole municipalities of Hudcovce, Brekov, Jasenov, Ptičie, Chlmec, Porúbka,
- the whole district of Prešov,
- in the whole district of Sabinov,
- in the district of Svidník, the whole municipalities of Dukovce, Želmanovce, Kuková, Kalnište, Lužany pri Ondave, Lúčka, Giraltovec, Kračúnovce, Železník, Kobylnice, Mičakovce
- the whole district of Bardejov,
- in the district of Stará Ľubovňa, the whole municipalities of Kyjov, Pusté Pole, Šarišské Jastrabie, Čirč, Ruská Voľa nad Popradom, Obručné, Vislanka, Ďurková, Plaveč, Ľubotín, Orlov,

- the whole district of Revúca,
- the whole district of Rimavská Sobota,
- in the district of Veľký Krtíš, the whole municipalities of Ľuborietka, Muľa, Dolná Strehová, Závada, Pravica, Chrtany, Senné, Brusník, Horná Strehová, Slovenské Kľačany, Vieska, Veľký Lom, Suché Brezovo, Horné Strháre, Dolné Strháre, Modrý Kameň, Veľký Krtíš, Veľké Zlievce, Malé Zlievce, Veľké Stračiny, Malé Stračiny, Bušince, Čeláre, Gabušovce, Zombor, Olováry, Malý Krtíš, Nová Ves, Šuľa, Červeňany, Sucháň, Dačov Lom,
- the whole district of Lučenec,
- the whole district of Poltár
- in the district of Zvolen, the whole municipalities Lešť, Pliešovce
- in the district of Detva, the whole municipalities of Stará Huta, Víglašská Huta, - Kalinka, Slatinské Lazy, Stožok, Klokoč, Víglaš, Detva,
- in the district of Krupina the whole municipalities of Senohrad, Horné Mladonice, Dolné Mladonice, Čekovce, Lackov.

DEL III

1. Bulgarien

Følgende restriktionszoner III i Bulgarien:

- the whole region of Gabrovo
- the whole region of Lovech
- the whole region of Montana
- the Pleven region:
 - the whole municipality of Belene
 - the whole municipality of Gulyantzi
 - the whole municipality of Dolna Mitropolia
 - the whole municipality of Dolni Dabnik
 - the whole municipality of Iskar
 - the whole municipality of Knezha
 - the whole municipality of Nikopol
 - the whole municipality of Pordim
 - the whole municipality of Cherven bryag,
- the Ruse region:
 - the whole municipality of Dve mogili,
- the Shumen region:
 - the whole municipality of Veliki Preslav,
 - the whole municipality of Venetz,
 - the whole municipality of Varbitza,
 - the whole municipality of Kaolinovo,
 - the whole municipality of Novi pazar,
 - the whole municipality of Smyadovo,
 - the whole municipality of Hitrino,
- the Silistra region:
 - the whole municipality of Alfatar,
 - the whole municipality of Glavnitza,

- the whole municipality of Dulovo
- the whole municipality of Kaynardzha,
- the whole municipality of Tutrakan,
- the Sliven region:
 - the whole municipality of Kotel,
 - the whole municipality of Nova Zagora,
 - the whole municipality of Tvarditza,
- the Targovishte region:
 - the whole municipality of Antonovo,
 - the whole municipality of Omurtag,
 - the whole municipality of Opaka,
- the Vidin region,
 - the whole municipality of Belogradchik,
 - the whole municipality of Boynitza,
 - the whole municipality of Bregovo,
 - the whole municipality of Gramada,
 - the whole municipality of Dimovo,
 - the whole municipality of Kula,
 - the whole municipality of Makresh,
 - the whole municipality of Novo selo,
 - the whole municipality of Ruzhintzi,
 - the whole municipality of Chuprene,
- the Veliko Tarnovo region:
 - the whole municipality of Veliko Tarnovo,
 - the whole municipality of Gorna Oryahovitza,
 - the whole municipality of Elena,
 - the whole municipality of Zlataritza,
 - the whole municipality of Lyaskovetz,
 - the whole municipality of Pavlikeni,
 - the whole municipality of Polski Trambesh,
 - the whole municipality of Strazhitza,
 - the whole municipality of Suhindol,
- the whole region of Vratza
- in Varna region:
 - the whole municipality of Avren,
 - the whole municipality of Beloslav,
 - the whole municipality of Byala,
 - the whole municipality of Dolni Chiflik,
 - the whole municipality of Devnya,
 - the whole municipality of Dalgopol,
 - the whole municipality of Provadia,
 - the whole municipality of Suvorovo,

- the whole municipality of Varna,
- the whole municipality of Vetrino,
- in Burgas region:
 - the whole municipality of Burgas
 - the whole municipality of Kameno
 - the whole municipality of Malko Tarnovo
 - the whole municipality of Primorsko
 - the whole municipality of Sozopol
 - the whole municipality of Sredets
 - the whole municipality of Tsarevo
 - the whole municipality of Sungurlare
 - the whole municipality of Ruen
 - the whole municipality of Aytos.

2. Italien

Følgende restriktionszoner III i Italien:

- tutto il territorio della Sardegna.

3. Letland

Følgende restriktionszoner III i Letland:

- Aizputes novada Kalvenes pagasta daļa uz austrumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz ziemeļiem no autoceļa A9, uz austrumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz austrumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1296
- Skrundas novada Rudbāržu, Nīkrāces pagasts, Raņķu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasts (izņemot pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes), Skrundas pilsēta
- Vaiņodes novada Embūtes pagasta daļa uz ziemeļiem autoceļa P116, P106.

4. Litauen

Følgende restriktionszoner III i Litauen:

- Jurbarko rajono savivaldybė: Seredžiaus ir Juodaičių seniūnijos
- Kauno rajono savivaldybė: Čekiškės seniūnija, Babtų seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio A1 ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į rytus nuo kelio Nr. 1907
- Kėdainių rajono savivaldybė: Pernaravos seniūnija ir Josvainių seniūnijos pietvakarinė dalis tarp kelio Nr. 229 ir Nr. 2032
- Plungės rajono savivaldybė: Alsėdžių, Babrungo, Paukštakių, Platelių ir Žemaičių Kalvarijos seniūnijos
- Raseinių rajono savivaldybė: Ariogalos ir Ariogalos miesto seniūnijos
- Skuodo rajono savivaldybės: Barstyčių, Notėnų ir Šačių seniūnijos.

5. Polen

Følgende restriktionszoner III i Polen:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kiwity i Lidzbark Warmiński z miastem Lidzbark Warmiński w powiecie lidzbarskim

— gminy Barczewo, Gietrzwałd, Jonkowo, Dywity, Dobre Miasto, Purda, Stawiguda, Świątki, część gminy Olsztynek położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,

— powiat miejski Olsztyn

w województwie mazowieckim:

— gminy Łaskarzew z miastem Łaskarzew, Maciejowice, Sobolew, Trojanów, Żelechów, część gminy Wilga położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na południe od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyla Wola w powiecie garwolińskim

— część gminy Iłża położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 w powiecie radomskim

— gmina Kazanów w powiecie zwoleńskim

— gminy Ciepiałów, Lipsko, Rzecznów i Sienno w powiecie lipskim

w województwie lubelskim:

— powiat tomaszowski

— gmina Białopole w powiecie chełmskim,

— gmina Rudnik i część gminy Żółkiewka położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim

— gminy Adamów, Grabowiec, Komarów – Osada, Krasnobród, Łabunie, Miączyn, Nielisz, Radecznica, Sułów, Szczepleszyn, Zwierzyniec w powiecie zamojskim,

— powiat biłgorajski

— powiat hrubieszowski

— gminy Dzwola i Chrzanów w powiecie janowskim

— gmina Serokomla w powiecie łukowskim

— gminy Abramów, Kamionka, Michów, Firlej, Jeziorzany, Kock w powiecie lubartowskim,

— gminy Kłoczew, Stężycza, Ułęż i część gminy Ryki położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie ryckim

— gmina Baranów w powiecie puławskim

w województwie podkarpackim:

— gminy Cieszanów, Horyniec – Zdrój, Narek i Stary Dzików w powiecie lubaczowskim

— gminy Kuryłówka, Nowa Sarzyna, miasto Leżajsk, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na północ od miasta Leżajsk oraz część gminy wiejskiej Leżajsk położona na wschód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżańskim

— gminy Krzeszów, Rudnik nad Sanem, część gminy Harasiuki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim

— gminy Chłopice, Jarosław z miastem Jarosław, Laszki, Wiązownica, Pawłosiów, Radymno z miastem Radymno, w powiecie jarosławskim

— gmina Stubno w powiecie przemyskim

- część gminy Kamień położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie rzeszowskim,
- gminy Adamówka, Sieniawa, Tryńcza, miasto Przeworsk, część gminy wiejskiej Przeworsk położona na wschód od miasta Przeworsk i na wschód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Tryńcza do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie przeworskim

w województwie lubuskim:

- gminy Nowa Sól i miasto Nowa Sól, Otyń oraz część gminy Kozuchów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Mirocin Dolny do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na wschód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowej granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim
- gminy Babimost, Czerwieńsk, Kargowa, Świdnica, Zabór, część gminy Bojadła położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy i część gminy Sulechów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na północ od linii wyznaczonej przez
- drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków – Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- część gminy Niegosławice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim
- powiat miejski Zielona Góra
- gminy Skąpe, Szczaniec, Zbąszynek , część gminy Lubrza położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 w powiecie świebodzińskim,
- gminy Bobrowice, Dąbie, Krosno Odrzańskie i część gminy Bytnica położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim
- część gminy Trzciel położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim

w województwie wielkopolskim:

- gmina Zbąszyń, część gminy Miedzichowo położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomyśl położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim
- gmina Siedlec w powiecie wolsztyńskim
- część gminy Rakoniewice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim

w województwie dolnośląskim:

- gminy Jerzmanowa, Żukowice, część gminy Kotla położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim
- gminy Gaworzycze, Radwanice i część gminy Przemków położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim

w województwie świętokrzyskim:

- część gminy Brody położona na wschód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy w powiecie starachowickim.

6. Rumænien

Følgende restriktionszoner III i Rumænien:

- Zona oraşului Bucureşti
- Judeţul Constanţa
- Judeţul Satu Mare
- Judeţul Tulcea
- Judeţul Bacău
- Judeţul Bihor
- Judeţul Bistriţa Năsăud
- Judeţul Brăila
- Judeţul Buzău
- Judeţul Călăraşi
- Judeţul Dâmboviţa
- Judeţul Galaţi
- Judeţul Giurgiu
- Judeţul Ialomiţa
- Judeţul Ilfov
- Judeţul Prahova
- Judeţul Sălaj
- Judeţul Suceava
- Judeţul Vaslui
- Judeţul Vrancea
- Judeţul Teleorman
- Judeţul Mehedinţi
- Judeţul Gorj
- Judeţul Argeş
- Judeţul Olt
- Judeţul Dolj
- Judeţul Arad
- Judeţul Timiş
- Judeţul Covasna
- Judeţul Braşov
- Judeţul Botoşani
- Judeţul Vâlcea
- Judeţul Iaşi
- Judeţul Hunedoara
- Judeţul Alba
- Judeţul Sibiu

- Județul Caraș-Severin
- Județul Neamț
- Județul Harghita
- Județul Mureș
- Județul Cluj
- Județul Maramureș.

7. Slovakiet

Følgende restriktionszoner III i Slovakiet:

- the whole district of Trebišov.”
-

AFGØRELSE

RÅDETS AFGØRELSE (EU) 2021/812

af 10. maj 2021

om den holdning, der skal indtages på Den Europæiske Unions vegne i Associeringsudvalget i dettes handelssammensætning og i Associeringsrådet, der er nedsat ved associeringsaftalen mellem Den Europæiske Union og Det Europæiske Atomenergifællesskab og deres medlemsstater på den ene side og Georgien på den anden side, til en positiv udtalelse om den fuldstændige køreplan, som Georgiens regering har godkendt for gennemførelsen af lovgivning vedrørende offentlige udbud, og om anerkendelse af afslutningen af fase 1 i bilag XVI-B til associeringsaftalen

RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde, særlig artikel 207, stk. 4, første afsnit, sammenholdt med artikel 218, stk. 9,

under henvisning til forslag fra Europa-Kommissionen, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Associeringsaftalen mellem Den Europæiske Union og Det Europæiske Atomenergifællesskab og deres medlemsstater på den ene side og Georgien på den anden side ⁽¹⁾ (»aftalen«) blev indgået af Unionen ved Rådets afgørelse (EU) 2016/838 ⁽²⁾ og trådte i kraft den 1. juli 2016.
- (2) I aftalens artikel 145, stk. 1, fastsættes det, at Georgien skal forelægge Associeringsudvalget i dettes handelssammensætning en fuldstændig køreplan for gennemførelsen af lovgivningen vedrørende offentlige udbud i Georgien med tidsplaner og delmål, der skal indeholde alle reformer med henblik på lovgivningsmæssig tilnærmelse til gældende EU-ret.
- (3) I henhold til aftalens artikel 145, stk. 2, er det nødvendigt med en positiv udtalelse fra Associeringsudvalget i dettes handelssammensætning for, at den fuldstændige køreplan kan fungere som referencedokument for gennemførelsen af den lovgivningsmæssige tilnærmelse af Georgiens lovgivning vedrørende offentlige udbud til gældende EU-ret om offentlige udbud.
- (4) I henhold til aftalens artikel 146, stk. 2, foretages tilnærmelsen til gældende EU-ret i de på hinanden efterfølgende etaper, der er fastsat i bilag XVI-B til aftalen. Associeringsudvalget i dettes handelssammensætning, jf. aftalens artikel 408, stk. 4, skal evaluere gennemførelsen af hver etape, som, når Associeringsudvalget har afgivet en positiv vurdering, skal knyttes sammen med den gensidige indrømmelse af markedsadgang som anført i bilag XVI-B til aftalen.
- (5) Associeringsudvalget i dettes handelssammensætning skal vedtage en afgørelse i overensstemmelse med artikel 11, stk. 2, i dets forretningsorden, der er fastsat i bilag II til afgørelse nr. 1/2014 vedtaget af Associeringsrådet EU-Georgien ⁽³⁾, og afgive en udtalelse om den fuldstændige køreplan, som Georgiens regering har godkendt, samt en vurdering af den foreløbige tilnærmelse af den georgiske lovgivning til gældende EU-ret i forbindelse med afslutningen af fase 1, jf. bilag XVI-B til aftalen. Køreplanen blev godkendt af Georgiens regering ved dekret nr. 536 af 31. marts 2016 udstedt af Georgiens regering »Vedrørende de ændringer inden for offentlige udbud, der påtænkes foretaget i overensstemmelse med forpligtelserne mellem Georgien og EU inden for rammerne af aftalen om et vidtgående og bredt frihandelsområde (DCFTA)« som ændret ved dekret nr. 154 af 22. januar 2018 og dekret nr. 974 af 12. juni 2020 udstedt af Georgiens regering.

⁽¹⁾ EUT L 261 af 30.8.2014, s. 4.

⁽²⁾ Rådets afgørelse (EU) 2016/838 af 23. maj 2016 om indgåelse på Den Europæiske Unions vegne af associeringsaftalen mellem Den Europæiske Union og Det Europæiske Atomenergifællesskab og deres medlemsstater på den ene side og Georgien på den anden side (EUT L 141 af 28.5.2016, s. 26).

⁽³⁾ Afgørelse nr. 1/2014 vedtaget af Associeringsrådet EU-Georgien af 17. november 2014 om vedtagelse af dets forretningsorden og associeringsudvalgets samt underudvalgs forretningsordener [2015/2261] (EUT L 321 af 5.12.2015, s. 60).

- (6) Efter anerkendelsen af, at fase 1 som fastlagt i bilag XVI-B til aftalen er afsluttet, skal Associeringsrådet i overensstemmelse med artikel 11, stk. 2, i dets forretningsorden, der er fastsat i bilag I til afgørelse nr. 1/2014 vedtaget af Associeringsrådet EU-Georgien, træffe en afgørelse om indrømmelse af gensidig markedsadgang, i overensstemmelse med bilag XVI-B til aftalen, for statslige myndigheders indkøbskontrakter.
- (7) Den holdning, der skal indtages på Unionens vegne i Associeringsudvalget i dets handelssammensætning og i Associeringsrådet, bør fastlægges, da de påtænkte afgørelser får bindende virkning for Unionen —

VEDTAGET DENNE AFGØRELSE:

Artikel 1

Den holdning, der skal indtages på Unionens vegne i Associeringsudvalget i dets handelssammensætning til den fuldstændige køreplan, som Georgiens regering har godkendt, og afslutningen af fase 1, jf. bilag XVI-B til aftalen, baseres på udkastet til afgørelse vedtaget af Associeringsudvalget i dets handelssammensætning ⁽⁴⁾.

Artikel 2

Den holdning, der skal indtages på Unionens vegne i Associeringsrådet til indrømmelsen af gensidig markedsadgang i overensstemmelse med bilag XVI-B til aftalen, baseres på udkastet til afgørelse vedtaget af Associeringsrådet ⁽⁴⁾.

Artikel 3

Denne afgørelse træder i kraft på dagen for vedtagelsen.

Udfærdiget i Bruxelles, den 10. maj 2021.

På Rådets vegne
J. BORRELL FONTELLES
Formand

⁽⁴⁾ Jf. dokument ST 7791/21 på <http://register.consilium.europa.eu>.

RÅDETS AFGØRELSE (FUSP) 2021/813**af 20. maj 2021****om ændring af afgørelse 2014/486/FUSP om Den Europæiske Unions rådgivende mission om reform af den civile sikkerhedssektor Ukraine (EUAM Ukraine)**

RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Union, særlig artikel 42, stk. 4, og artikel 43, stk. 2,

under henvisning til forslag fra Unionens højtstående repræsentant for udenrigsanliggender og sikkerhedspolitik, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Den 22. juli 2014 vedtog Rådet afgørelse 2014/486/FUSP om Den Europæiske Unions rådgivende mission om reform af den civile sikkerhedssektor Ukraine (EUAM Ukraine) ⁽¹⁾.
- (2) Den 13. maj 2019 vedtog Rådet afgørelse (FUSP) 2019/761 ⁽²⁾, som forlængede EUAM Ukraines mandat indtil den 31. maj 2021.
- (3) I forbindelse med en strategisk revision af EUAM Ukraine nåede Den Udenrigs- og Sikkerhedspolitiske Komité til enighed om, at EUAM Ukraine bør forlænges indtil den 31. maj 2024, og at en strategisk vurdering bør foretages efter to år med fokus på udviklingen i den politiske dimension.
- (4) Afgørelse 2014/486/FUSP bør derfor forlænges indtil den 31. maj 2024.
- (5) EUAM Ukraine gennemføres i en situation, der kan blive forværret og vil kunne hindre opnåelsen af målene for Unionens optræden udadtil, jf. traktatens artikel 21 —

VEDTAGET DENNE AFGØRELSE:

Artikel 1

Afgørelse 2014/486/FUSP ændres således:

- 1) I artikel 14, stk. 1, tilføjes følgende afsnit:

»Det finansielle referencegrundlag til dækning af udgifterne i forbindelse med EUAM Ukraine for perioden fra den 1. juni 2021 til den 31. maj 2024 udgør 88 500 000 EUR.«

- 2) Artikel 18 affattes således:

»Artikel 18

Strategisk revision

Efter den 31. maj 2023 foretages der en strategisk vurdering af EUAM Ukraine med fokus på udviklingen i den politiske dimension.«

- 3) Artikel 19, stk. 2, affattes således:

»Den finder anvendelse indtil den 31. maj 2024.«

⁽¹⁾ EUT L 217 af 23.7.2014, s. 42.

⁽²⁾ Rådets afgørelse (FUSP) 2019/761 af 13. maj 2019 om ændring af afgørelse 2014/486/FUSP om Den Europæiske Unions rådgivende mission om reform af den civile sikkerhedssektor Ukraine (EUAM Ukraine) (EUT L 125 af 14.5.2019, s. 16).

Artikel 2

Denne afgørelse træder i kraft på dagen for vedtagelsen.

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 2021.

På Rådets vegne
A. SANTOS SILVA
Formand

RÅDETS AFGØRELSE (FUSP) 2021/814**af 20. maj 2021****om ændring af afgørelse (FUSP) 2017/915 om EU-outreachaktiviteter til støtte for gennemførelsen af
traktaten om våbenhandel**

RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Union, særlig artikel 28, stk. 1, og artikel 31, stk. 1,

under henvisning til forslag fra Unionens højtstående repræsentant for udenrigsanliggender og sikkerhedspolitik, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Rådet vedtog den 29. maj 2017 afgørelse (FUSP) 2017/915 ⁽¹⁾.
- (2) Rådet vedtog den 30. juli 2020 afgørelse (FUSP) 2020/1134 ⁽²⁾ om ændring af afgørelse (FUSP) 2017/915 og om forlængelse af gennemførelsesperioden for aktiviteterne omhandlet i afgørelsens artikel 1 indtil den 30. juni 2021.
- (3) Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle anmodede den 31. marts 2021 og Expertise France den 6. april 2021 i deres respektive egenskaber af gennemførende organer om bemyndigelse af Unionen til for anden gang at forlænge gennemførelsen af Rådets afgørelse (FUSP) 2017/915 indtil den 31. januar 2022 på grund af fortsatte udfordringer som følge af covid-19-pandemien.
- (4) Fortsættelsen af aktiviteterne omhandlet i artikel 1 i afgørelse (FUSP) 2017/915 har ingen indvirkninger med hensyn til finansielle ressourcer indtil den 31. januar 2022 —

VEDTAGET DENNE AFGØRELSE:

Artikel 1

Artikel 5 i afgørelse (FUSP) 2017/915 affattes således:

»Artikel 5

Denne afgørelse træder i kraft på dagen for vedtagelsen.

Den udløber den 31. januar 2022.«

Artikel 2

Denne afgørelse træder i kraft på dagen for vedtagelsen.

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 2021

På Rådets vegne
A. SANTOS SILVA
Formand

⁽¹⁾ Rådets afgørelse (FUSP) 2017/915 af 29. maj 2017 om EU-outreachaktiviteter til støtte for gennemførelsen af traktaten om våbenhandel (EUT L 139 af 30.5.2017, s. 38).

⁽²⁾ Rådets afgørelse (FUSP) 2020/1134 af 30. juli 2020 om ændring af afgørelse (FUSP) 2017/915 om EU-outreachaktiviteter til støtte for gennemførelsen af traktaten om våbenhandel (EUT L 247 af 31.7.2020, s. 24).

RÅDETS GENNEMFØRELSESAFGØRELSE (FUSP) 2021/815**af 20. maj 2021****om gennemførelse af afgørelse 2014/450/FUSP om restriktive foranstaltninger i lyset af situationen i Sudan**

RÅDET FOR DEN EUROPÆISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Union, særlig artikel 31, stk. 2,

under henvisning til Rådets afgørelse 2014/450/FUSP af 10. juli 2014 om restriktive foranstaltninger i lyset af situationen i Sudan og om ophævelse af afgørelse 2011/423/FUSP ⁽¹⁾, særlig artikel 6,

under henvisning til forslag fra Unionens højtstående repræsentant for udenrigsanliggender og sikkerhedspolitik, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Rådet vedtog den 10. juli 2014 afgørelse 2014/450/FUSP.
- (2) De Forenede Nationers Sikkerhedsråds komité, der er nedsat i henhold til De Forenede Nationers Sikkerhedsråds resolution 1591 (2005), godkendte, at én person slettes fra listen over personer og enheder, der er omfattet af restriktive foranstaltninger, den 5. marts 2021.
- (3) Bilaget til afgørelse 2014/450/FUSP bør derfor ændres i overensstemmelse hermed —

VEDTAGET DENNE AFGØRELSE:

Artikel 1

Bilaget til afgørelse 2014/450/FUSP ændres som anført i bilaget til nærværende afgørelse.

Artikel 2

Denne afgørelse træder i kraft på dagen for offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Udfærdiget i Bruxelles, den 20. maj 2021.

På Rådets vegne
A. SANTOS SILVA
Formand

⁽¹⁾ EUT L 203 af 11.7.2014, s. 106.

BILAG

Af listen i bilaget til afgørelse 2014/450/FUSP udgår oplysningerne om følgende person:

3. **SHAREIF, Adam.**

ISSN 1977-0634 (elektronisk udgave)
ISSN 1725-2520 (papirudgave)



Den Europæiske Unions
Publikationskontor
L-2985 Luxembourg
LUXEMBOURG

DA