Detta dokument är endast avsett som dokumentationshjälpmedel och institutionerna ansvarar inte för innehållet

►**B** **EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/82/EG**

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel

(EGT L 311, 28.11.2001, s. 1)

Ändrad genom:

		Officiella tidningen		
		nr	sida	datum
►**M1**	Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/28/EG av den 31 mars 2004	L 136	58	30.4.2004
►**M2**	Kommissionens direktiv 2009/9/EG av den 10 februari 2009	L 44	10	14.2.2009

▼B

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/82/EG

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ([1]),

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget ([2]), och

av följande skäl:

(1) Rådets direktiv 81/851/EEG av den 28 september 1981 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om veterinärmedicinska läkemedel ([3]), rådets direktiv 81/852/EEG av den 28 september 1981 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för prövning av veterinärmedicinska läkemedel ([4]), rådets direktiv 90/677/EEG av den 13 december 1990 som utvidgar räckvidden av direktivet 81/851/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om veterinärmedicinska läkemedel och fastställer ytterligare bestämmelser om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ([5]), rådets direktiv 92/74/EEG av den 22 september 1992 om utökad räckvidd för direktiv 81/851/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om veterinärmedicinska läkemedel och fastställande av ytterligare bestämmelser som rör homeopatika avsedda för djur ([6]) har undergått flera och omfattande ändringar. För att skapa klarhet och av rationella skäl bör därför en kodifiering företas av nämnda direktiv genom att sammanföra dem till en enda text.

(2) Det främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen och distributionen av veterinärmedicinska läkemedel måste vara att värna om folkhälsan.

(3) Härvid gäller dock att detta syfte måste uppnås genom medel som inte hindrar utvecklingen av industri och handel med läkemedel inom gemenskapen.

(4) Bland de medlemsstater som redan har vissa bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som rör veterinärmedicinska läkemedel finns viktiga principiella skillnader. Detta leder till att handeln med läkemedel inom gemenskapen hindras och påverkar därigenom direkt etableringen av den inre marknadens funktion.

(5) Sådana hinder måste följaktligen avlägsnas, något som nödvändiggör en tillnärmning av de relevanta bestämmelserna.

(6) Av hänsyn till folkhälsan och de veterinärmedicinska läkemedlens fria rörlighet är det nödvändigt för de ansvariga myndighe-

([1]) EGT C 75, 15.3.2000, s. 11.
([2]) Europaparlamentets yttrande av den 3 juli 2000 (ännu ej offentliggjort i EGT) och rådets beslut av den 27 september 2001.
([3]) EGT L 317, 6.11.1981, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/37/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 25).
([4]) EGT L 317, 6.11.1981, s. 16. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/104/EG (EGT L 3, 6.1.2000, s. 18).
([5]) EGT L 373, 31.12.1990, s. 26.
([6]) EGT L 297, 13.10.1992, s. 12.

▼B

terna att i fråga om godkända veterinärmedicinska läkemedel ha tillgång till all relevant information i form av godkända sammanfattningar av läkemedlens viktigare kännetecken.

(7) Med undantag av sådana läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för gemenskapstillstånd som införts genom rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ([1]) bör ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel utfärdat av behörig myndighet i en medlemsstat erkännas av de ansvariga myndigheterna i övriga medlemsstater, såvida det inte finns starka skäl att anta att det veterinärmedicinska läkemedlet, om det godkänns, kan medföra risker för människors eller djurs hälsa eller för miljön. I händelse av tvist mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller verkan bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras på gemenskapsnivå, och denna utvärdering bör leda till ett enhetligt beslut inom det omdiskuterade området som skall vara bindande för berörda medlemsstater. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.

(8) I detta syfte bör inrättas en kommitté för veterinärmedicinska läkemedel som bör höra under den europeiska läkemedelsmyndigheten vilken inrättades genom ovannämnda förordning (EEG) nr 2309/93.

(9) Detta direktiv utgör ett viktigt steg på vägen mot målet att uppnå en fri rörlighet för veterinärmedicinska läkemedel. För att förverkliga detta kommer det att behövas nya åtgärder för att avlägsna de återstående hindren mot en fri rörlighet, med ledning särskilt av de erfarenheter som samlats inom den nämnda kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

(10) Fodermedel som innehåller läkemedel faller inte inom tillämpningsområdet för detta direktiv. Det är dock nödvändigt, såväl av folkhälsoskäl som av ekonomiska orsaker, att förbjuda användning av icke godkända läkemedel för framställning av foderläkemedel.

(11) Begrepp sådana som skadlighet och terapeutisk effekt kan endast bedömas i förhållande till varandra och har endast en relativ innebörd, beroende på den vetenskapliga kunskapens utveckling och läkemedlets avsedda användning. De uppgifter och den dokumentation som skall åtfölja ansökan om att få släppa ut ett veterinärmedicinskt läkemedel på marknaden måste visa att fördelarna med effekten uppväger de potentiella riskerna. Om inte detta visas måste ansökan avslås.

(12) Godkännande för försäljning bör vägras om läkemedlet saknar terapeutisk effekt eller om effekten är otillräckligt dokumenterad. Med terapeutisk effekt skall avses den effekt som utlovas av tillverkarna.

(13) Godkännande för försäljning bör vägras om den angivna karenstiden är otillräcklig för att eliminera de hälsorisker som härrör från restmängder.

(14) Innan godkännande för försäljning för ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel kan utfärdas måste tillverkaren styrka sin förmåga att uppnå likformighet mellan tillverkningsstaterna.

(15) De ansvariga myndigheterna bör även bemyndigas att förbjuda användning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel när det behandlade djurets immunologiska reaktion inverkar på

([1]) EGT L 214, 24.8.1993, s. 1 Förordningen ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 649/98 (EGT L 88, 24.3.1998, s. 7).

▼B

genomförandet av ett nationellt program för diagnos, utrotande eller kontroll av djursjukdom.

(16) I första hand är det önskvärt att förse användare av homeopatika med tydliga uppgifter om deras homeopatiska karaktär och med tillräckliga garantier för deras kvalitet och säkerhet.

(17) Bestämmelserna i fråga om tillverkningen, kontrollen och inspektionen av homeopatika avsedda för djur måste harmoniseras för att tillåta fri rörlighet inom hela gemenskapen för säkra medel av god kvalitet.

(18) Med hänsyn till de speciella egenskaperna hos homeopatika, såsom deras mycket låga innehåll av verksamma beståndsdelar och svårigheten att tillämpa konventionella statistiska metoder på dem i samband med kliniska prövningar, är det lämpligt att erbjuda ett särskilt, förenklat registreringssystem för de traditionella homeopatika som släpps ut på marknaden utan terapeutiska indikationer i en beredningsform och med en dosering som inte innebär någon risk för djuret.

(19) Sedvanliga bestämmelser om tillstånd att försälja läkemedel bör tillämpas på homeopatika avsedda för djur, som säljs med terapeutiska indikationer eller i en form som kan innebära risker vilka måste vägas mot deras förväntade terapeutiska effekt. Medlemsstaterna bör ha möjlighet att tillämpa särskilda regler för att utvärdera de undersökningar och prövningar som är avsedda att styrka säkerheten hos och effektiviteten av dessa medel vid användning på sällskapsdjur och exotiska djurarter, under förutsättning att de låter kommissionen ta del av dem.

(20) För att förbättra skyddet av människors och djurs hälsa och undvika onödigt dubbelarbete vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel bör medlemsstaterna systematiskt utarbeta prövningsrapporter för varje veterinärmedicinskt läkemedel som de godkänner och på begäran utbyta rapporter. Vidare bör en medlemsstat kunna avbryta granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som samtidigt är föremål för pågående bedömning i en annan medlemsstat i syfte att senare erkänna det beslut som fattas av denna medlemsstat.

(21) För att underlätta rörligheten över gränserna för veterinärmedicinska läkemedel och undvika att de kontroller som har utförts i en medlemsstat upprepas i en annan medlemsstat, bör veterinärmedicinska läkemedel vara underkastade minimikrav i fråga om tillverkning och import från tredje land och tillstånd i samband därmed.

(22) Kvalitén hos de veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats inom gemenskapen bör garanteras genom att kräva att principerna om god tillverkningssed respekteras i fråga om läkemedel oavsett deras slutliga destination.

(23) Åtgärder bör också vidtas för att säkerställa att distributörer av veterinärmedicinska läkemedel innehar tillstånd av medlemsstaterna och för ordentliga register.

(24) Normer och prövningsplaner om hur veterinärmedicinska läkemedel skall undersökas och prövas är ett effektivt led i kontrollen av dessa produkter och därmed i skyddet av folkhälsan och kan underlätta rörligheten för dessa produkter genom att det fastställs enhetliga regler för hur undersökningarna och prövningarna skall utföras och hur ansökningshandlingarna skall sammanställas. Det ger de ansvariga myndigheterna möjlighet att fatta sina beslut med ledning av enhetliga undersökningar och utifrån enhetliga kriterier, vilket bidrar till att undvika skillnader i bedömningen.

(25) Det finns anledning att mera exakt specificera de fall i vilka resultaten av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller kliniska prövningar inte behöver redovisas för att få godkän-

▼B

nande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som i allt väsentligt motsvarar en originalprodukt och samtidigt säkerställa att innovativa företag inte missgynnas. Det finns å andra sidan allmänpolitiska skäl för att inte upprepa undersökningar på djur utan övergripande skäl.

(26) Efter det att den inre marknaden inrättats skall undantag från den särskilda kvalitetskontrollen av veterinärmedicinska läkemedel som importeras från tredje länder endast kunna göras, om gemenskapen har vidtagit lämpliga åtgärder för att säkerställa att de nödvändiga kontrollerna utförs i det exporterande landet.

(27) För att säkerställa den fortsatta säkerheten hos veterinärmedicinska läkemedel efter att de släppts ut på marknaden är det nödvändigt att tillse att systemen för säkerhetsövervakning inom gemenskapen kontinuerligt anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

(28) Med tanke på skyddet av folkhälsan bör relevanta uppgifter som rör biverkningar hos människor och som är förbundna med användningen av veterinärmedicinska läkemedel samlas in och utvärderas.

(29) Systemen för säkerhetsövervakning bör utformas med hänsyn till tillgängliga uppgifter om bristande effektivitet.

(30) Insamling av uppgifter som rör biverkningar på grund av icke avsedd användning (”off-label”-användning), bedömning av karensperioden och potentiella miljöproblem kan bidra till förbättrade regelbundna kontroller av rätt användning av veterinärmedicinska läkemedel.

(31) Det är nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom säkerhetsövervakningens område.

(32) Avsikten med den ökade användningen av elektroniska kommunikationsmedel för information om biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel som säljs inom gemenskapen är att göra det möjligt att samla rapporteringen om biverkningar till ett enda ställe i gemenskapen och samtidigt säkerställa att dessa uppgifter meddelas de ansvariga myndigheterna i alla medlemsstater.

(33) Det ligger i gemenskapens intresse att säkerställa att systemen för säkerhetsövervakning av veterinärmedicinska läkemedel som centralt godkänns för försäljning och veterinärmedicinska läkemedel som godkänns för försäljning genom andra förfaranden överensstämmer med varandra.

(34) Innehavare av godkännanden för försäljning bör dessutom vara aktivt ansvariga för fortlöpande säkerhetsövervakning av de veterinärmedicinska läkemedel som de släpper ut på marknaden.

(35) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter ([1]).

(36) För att förbättra skyddet av människors hälsa är det nödvändigt att fastställa att livsmedel inte får härröra från djur som har använts vid kliniska prövningar av veterinärmedicinska läkemedel, såvida inte ett gränsvärde har fastställts för restmängder av det aktuella läkemedlet enligt bestämmelserna i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 av den 26 juni 1990 om inrättandet av ett gemenskapsförfarande för att fastställa maximalt tillåtna restmängder av veterinärmedicinska läkemedel i livsmedel med animaliskt ursprung ([2]).

([1]) EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.
([2]) EGT L 224, 18.8.1990, s. 1. Förordningen senast ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 1274/2001 (EGT L 175, 28.6.2001, s. 14).

▼B

(37) Kommissionen bör bemyndigas att besluta om de ändringar som krävs i bilaga 1 för anpassning till de vetenskapliga och tekniska framstegen.

(38) Detta direktiv får inte påverka medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsgränser för införlivande i nationell lagstiftning som fastställs i bilaga 2 del B.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

AVDELNING I

DEFINITIONER

Artikel 1

I detta direktiv används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

▼M1

———————

2. *Veterinärmedicinskt läkemedel:*

a) varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att behandla eller förebygga sjukdom hos djur, eller

b) varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller administreras till djur i syfte antingen att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller att ställa diagnos.

———————

▼B

4. *Substans:*

varje ämne oavsett ursprung, såsom

— humant, t.ex.

blod och blodprodukter från människa,

— animaliskt, t.ex.

mikroorganismer, hela djur, delar av organ, animala sekret, toxiner, extrakt, blodprodukter,

— vegetabiliskt, t.ex.

mikroorganismer, växter, växtdelar, växtsekret, extrakter,

— kemiskt, t.ex.

grundämnen, naturligt förekommande kemiska ämnen samt kemiska produkter erhållna genom kemisk omvandling eller syntes.

5. *Förblandning för foderläkemedel:*

varje veterinärmedicinskt läkemedel som färdigställts i förväg för att användas senare för framställning av foderläkemedel

6. *Foderläkemedel:*

varje blandning av ett eller flera veterinärmedicinska läkemedel och ett eller flera fodermedel, som färdigställts före försäljning och är avsett att ges till djur utan föregående bearbetning, på grund av sina botande eller förebyggande egenskaper eller andra egenskaper som anges i punkt 2.

7. *Immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel:*

ett veterinärmedicinskt läkemedel som administreras till djur för att framkalla aktiv eller passiv immunitet eller för att diagnosticera djurens immunstatus.

▼M1

8. *Homeopatikum avsett för djur:*

varje veterinärmedicinskt läkemedel som framställts av substanser, s.k. stamberedningar, enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna. Ett homeopatikum avsett för djur kan innehålla flera beståndsdelar.

9. *Karenstid:*

den period som under normala användningsbetingelser och i enlighet med bestämmelserna i detta direktiv måste förflyta från det att det veterinärmedicinska läkemedlet senast administreras till djur till dess att livsmedel framställs från sådana djur, i syfte att skydda folkhälsan, genom att säkerställa att dessa livsmedel inte innehåller några resthalter utöver de gränsvärden för resthalter av aktiva substanser som fastställs i enlighet med förordning (EEG) nr 2377/90.

10. *Biverkning:*

en skadlig och oavsedd reaktion på ett veterinärmedicinskt läkemedel som inträffar vid doser som normalt används på djur vid profylax, diagnos eller behandling av sjukdomar eller för att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner.

▼B

11. *Biverkningar hos människor:*

en reaktion som är skadlig och oavsedd och som uppträder hos en människa som en följd av att personen exponerats för ett veterinärmedicinskt läkemedel.

12. *Allvarlig biverkning:*

biverkning som leder till döden, är livshotande, leder till allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, utgörs av en medfödd anomali eller defekt, eller långvariga symptom hos det behandlade djuret.

13. *Oförutsedd biverkning:*

biverkning som med avseende på karaktär, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med sammanfattningen av produktens viktigaste egenskaper.

14. *Periodiska säkerhetsrapporter:*

de periodiska rapporter som innehåller de register som avses i artikel 75.

15. Övervakningsundersökning efter det att produkten släppts ut på marknaden:

en farmakoepidemiologisk undersökning eller klinisk prövning som utförs enligt villkoren i godkännandet för försäljning, i syfte att identifiera och utreda en säkerhetsrisk som rör ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel.

16. *Icke avsedd användning ('off-label' -användning):*

en användning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som inte överensstämmer med sammanfattningen av produktens viktigaste egenskaper, inbegripet felaktig användning och allvarligt missbruk av läkemedlet.

17. *Distribution av veterinärmedicinska läkemedel:*

all verksamhet som innefattar inköp, försäljning, import, export eller alla andra kommersiella transaktioner med veterinärmedicinska läkemedel oavsett om de sker i vinstsyfte eller ej, med undantag av

— leverans från en tillverkare av veterinärmedicinska läkemedel som själv framställt dem,

— detaljhandelsleverans av veterinärmedicinska läkemedel av personer som har tillstånd därtill i enlighet med artikel 66.

▼M1

17a. *Företrädare för innehavare av godkännandet för försäljning:*

den person, vanligen kallad lokal företrädare, som innehavaren av godkännandet för försäljning har utsett till sin företrädare i den berörda medlemsstaten.

18. *Myndighet:*

Europeiska läkemedelsmyndigheten, inrättad genom förordning (EG) nr 726/2004 ([1]).

19. *Risk i samband med användning av produkten:*

— varje risk i samband med det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt med avseende på människors och djurs hälsa,

— varje risk för oönskade miljöeffekter.

20. *Risk/nyttaförhållandet:*

en bedömning av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till ovannämnda risker.

21. *Veterinärrecept:*

varje förskrivning av veterinärmedicinska läkemedel som gjorts av en sådan yrkesverksam person som har behörighet att göra detta enligt tillämplig nationell lag.

22. *Det veterinärmedicinska läkemedlets namn:*

det namn som åsatts ett veterinärmedicinskt läkemedel och som kan vara antingen ett fantasinamn, som inte kan förväxlas med den gängse benämningen, eller en gängse eller vetenskaplig benämning tillsammans med ett varumärke eller namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning.

23. *Gängse benämning:*

den internationella generiska benämning som rekommenderats av Världshälsoorganisationen, eller, om sådan inte finns, den normala gängse benämningen.

24. *Styrka:*

halten aktiva substanser uttryckt i mängd per dosenhet, volymenhet eller vikt beroende på läkemedlet doseringsform.

25. *Läkemedelsbehållare:*

den behållare eller förpackning av annat slag som befinner sig i direkt kontakt med läkemedlet.

26. *Yttre förpackning:*

den förpackning i vilken läkemedelsbehållaren placeras.

27. *Märkning:*

uppgifter på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen.

28. *Bipacksedel:*

det informationsblad för användaren som åtföljer läkemedlet.

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

▼B

AVDELNING II

TILLÄMPNINGSOMRÅDE

▼M1

Artikel 2

1. Detta direktiv skall tillämpas på sådana veterinärmedicinska läkemedel, inklusive förblandningar för foderläkemedel, som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process.

2. Vid tveksamhet om huruvida en produkt, med beaktande av alla dess egenskaper, kan omfattas av definitionen av ett veterinärmedicinskt läkemedel och av definitionen av en produkt som omfattas av annan gemenskapslagstiftning skall bestämmelserna i detta direktiv tillämpas.

3. Utan hinder av punkt 1 skall detta direktiv även tillämpas på aktiva substanser som används som utgångsmaterial i enlighet med artiklarna 50, 50a, 51 och 80 och även på vissa substanser som kan användas som veterinärmedicinska läkemedel med anabola, antiinfektiösa, antiparasitära, antiinflammatoriska, hormonella eller psykotropa egenskaper i enlighet med artikel 68.

Artikel 3

1. Direktivet skall inte tillämpas på

a) foderläkemedel enligt rådets direktiv 90/167/EEG av den 26 mars 1990 om fastställande av villkor för framställning, utsläppande på marknaden och användning av foderläkemedel inom gemenskapen ([1]),

b) inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som framställts utifrån patogener och antigener som erhållits från ett djur eller flera djur hos samma uppfödare och som använts för att behandla dessa djur på samma plats,

c) veterinärmedicinska läkemedel baserade på radioaktiva isotoper,

d) tillsatser enligt rådets direktiv 70/524/EEG av den 23 november 1970 om fodertillsatser ([2]) när dessa blandas med djurfoder och tillskottsfoder i enlighet med det direktivet, och

e) utan att det påverkar tillämpningen av artikel 95, veterinärmedicinska läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling.

Sådana foderläkemedel som avses i led a får dock bara beredas med hjälp av sådana förblandningar för foderläkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv.

2. Med undantag för bestämmelserna om innehav, förskrivning, utdelning och administrering av veterinärmedicinska läkemedel skall detta direktiv inte tillämpas på

a) läkemedel som bereds på apotek enligt ett veterinärrecept utskrivet för ett visst djur eller en liten grupp djur (vanligen kallat magistral beredning), och

b) läkemedel som bereds på apotek enligt indikationerna i en farmakopé och som skall utdelas direkt till slutanvändaren (vanligen kallat officinell beredning).

([1]) EGT L 92, 7.4.1990, s. 42.
([2]) EGT L 270, 14.12.1970, s. 1. Direktivet senast ändrat genom förordning (EG) nr 1756/2002 (EGT L 265, 3.10.2002, s. 1).

▼B

Artikel 4

1. Medlemsstaterna får föreskriva att detta direktiv inte skall tillämpas på icke aktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett djur eller från djur tillhörande en besättning och som används för behandling av detta djur eller djuren i ifrågavarande besättning på samma ort.

▼M1

2. När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda enbart för akvariefiskar, burfåglar, brevduvor, terrariedjur, smågnagare samt illrar och kaniner avsedda som sällskapsdjur får medlemsstaterna inom sitt territorium medge undantag från bestämmelserna i artiklarna 5-8, förutsatt att dessa preparat inte innehåller substanser vilkas användning kräver veterinärkontroll och att alla nödvändiga åtgärder vidtas för att förebygga obehörig användning av preparaten för andra djurarter.

▼B

AVDELNING III

SALUFÖRING

KAPITEL 1

Tillstånd för saluföring

▼M1

Artikel 5

1. Inget veterinärmedicinskt läkemedel får saluföras i en medlemsstat utan att godkännande för försäljning har beviljats av medlemsstatens behöriga myndighet i enlighet med detta direktiv eller att godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004.

När ett veterinärmedicinskt läkemedel har beviljats ett ursprungligt godkännande i enlighet med första stycket skall eventuella ytterligare arter, styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar och förpackningsformer, liksom varje ändring och utvidgning, också godkännas i enlighet med första stycket eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning. Alla dessa godkännanden för försäljning skall anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning, särskilt för tillämpningen av artikel 13.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall ansvara för saluföringen av läkemedlet. Att en företrädare har utsetts skall inte frita innehavaren av godkännandet för försäljning från dennes rättsliga ansvar.

Artikel 6

1. Ett veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett att administreras till livsmedelsproducerande djurslag får endast godkännas för försäljning om de farmakologiskt aktiva substanser som det innehåller finns angivna i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90.

2. Om en ändring i bilagorna till förordning (EEG) nr 2377/90 berättigar det, skall innehavaren av godkännandet för försäljning eller i tillämpliga fall de behöriga myndigheterna vidta de åtgärder som krävs för att ändra eller upphäva godkännandet för försäljning inom 60 dagar efter det att ändringen i bilagorna till den förordningen offentliggjordes i *Europeiska unionens officiella tidning*.

3. Med undantag från punkt 1 får ett veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller farmakologiskt aktiva substanser som inte är upptagna i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90 godkännas för sådana hästdjur som förklarats inte vara avsedda för livsmedelsproduktion i enlighet med kommissionens beslut nr 93/623/EEG av den 20

▼M1

oktober 1993 om en identitetshandling (pass) som skall åtfölja registrerade hästdjur ([1]), och kommissionens beslut 2000/68/EG av den 22 december 1999 om ändring av beslut 93/623/EEG om identifiering av hästdjur för avel och produktion ([2]). Sådana veterinärmedicinska läkemedel får varken innehålla de aktiva substanser som upptas i bilaga IV till förordning (EEG) nr 2377/90 eller vara avsedda att användas vid behandling av de sjukdomstillstånd som anges i den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper för vilka det finns ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel avsett för hästdjur.

▼B

Artikel 7

En medlemsstat får om hälsoläget så kräver tillåta försäljning eller administrering till djur av veterinärmedicinska läkemedel för vilka godkännande för försäljning utfärdats i en annan medlemsstat i enlighet med detta direktiv.

▼M1

Artikel 8

I händelse av en allvarlig epizooti får medlemsstaterna tillfälligt tillåta användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel utan godkännande för försäljning, när lämpliga läkemedel saknas och efter att ha informerat kommissionen om de närmare villkoren för deras användning.

Kommissionen får utnyttja den möjlighet som avses i första stycket när denna är uttryckligen fastställd med stöd av gemenskapsbestämmelser om vissa allvarliga epizootier.

Om ett djur exporteras till eller importeras från ett tredje land och därigenom omfattas av vissa bindande hälsobestämmelser, får en medlemsstat tillåta användning, på det aktuella djuret, av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt för försäljning i den berörda medlemsstaten, men som är godkänt enligt lagstiftningen i det tredje landet. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att kontrollera import och användning av sådana immunologiska läkemedel.

▼B

Artikel 9

Ett veterinärmedicinskt läkemedel får administreras till djur endast om godkännande för försäljning föreligger, utom i samband med de undersökningar av veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 12.3 j, för vilka medgivande lämnats av de ansvariga nationella myndigheterna efter anmälan eller bemyndigande i enlighet med gällande nationell lagstiftning.

▼M1

Artikel 10

1. Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den ansvarige veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för ett tillstånd som drabbar ett icke livsmedelsproducerande djurslag, undantagsvis och på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, får behandla det berörda djuret med

a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten med stöd av detta direktiv eller med stöd av förordning (EG) nr 726/2004 för en annan djurart eller för ett annat tillstånd hos samma djurart, eller

([1]) EGT L 298, 3.12.1993, s. 45. Beslutet ändrat genom kommissionens beslut 2000/68/EG (EGT L 23, 28.1.2000, s. 72).
([2]) EGT L 23, 28.1.2000, s. 72.

▼M1

b) om det inte finns något sådant veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a, antingen

i) ett humanläkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG eller i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, eller

ii) i enlighet med specifika nationella åtgärder, ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i en annan medlemsstat i enlighet med detta direktiv för att användas för samma djurart, eller en annan djurart, för samma tillstånd eller för ett annat tillstånd, eller

c) om det inte finns något sådant läkemedel som avses i led b, och inom de ramar som den berörda medlemsstatens lagstiftning medger, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds av en person som enligt den nationella lagstiftningen är behörig att göra i enlighet med villkoren i ett veterinärrecept.

Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar.

2. Med avvikelse från artikel 11 skall bestämmelserna i punkt 1 i denna artikel också tillämpas vid veterinärs behandling av ett hästdjur, under förutsättning att detta djur i enlighet med kommissionens beslut 93/623/EEG och 2000/68/EG, förklarats inte vara avsett för livsmedelsproduktion.

3. Med avvikelse från artikel 11, och i enlighet med förfarandet i artikel 89.2, skall kommissionen fastställa en förteckning över substanser som är oundgängliga vid behandling av hästdjur och för vilka karenstiden uppgår till minst sex månader enligt det kontrollsystem som föreskrivs i kommissionens beslut 93/623/EEG och 2000/68/EG.

Artikel 11

1. Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den ansvariga veterinären, i de fall när det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för ett tillstånd som drabbar ett livsmedelsproducerande djurslag, undantagsvis och på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuren vållas otillbörligt lidande, får behandla de berörda djuren i en bestämd besättning med

a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten med stöd av detta direktiv eller med stöd av förordning (EG) nr 726/2004 för en annan djurart eller för ett annat tillstånd hos samma djurart, eller

b) om det inte finns något sådant läkemedel som avses i led a, antingen

i) ett humanläkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten med stöd av direktiv 2001/83/EG eller med stöd av förordning (EG) nr 726/2004, eller

ii) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i en annan medlemsstat i enlighet med detta direktiv för att användas för samma djurslag eller annat livsmedelsproducerande djurslag, för samma tillstånd eller för ett annat tillstånd, eller

c) om det inte finns något sådant läkemedel som avses i led b, och inom de ramar som den berörda medlemsstatens lagstiftning medger, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds av en person som enligt den nationella lagstiftningen är behörig att göra det i enlighet med villkoren i ett veterinärrecept.

Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar.

2. Bestämmelserna i punkt 1 är tillämpliga under förutsättning att de farmakologiskt aktiva substanserna i det veterinärmedicinska läkemedlet finns upptagna i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90 och att veterinären anger en lämplig karenstid.

▼M1

Om det för det aktuella läkemedlet inte finns någon uppgift om karenstid för den berörda djurarten, skall karenstiden vara minst

— 7 dagar för ägg,

— 7 dagar för mjölk,

— 28 dagar för kött från fjäderfä och däggdjur innefattande fett och slaktbiprodukter,

— 500 dygnsgrader för kött från fisk.

Den särskilda karenstiden kan emellertid ändras i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

3. Den karenstid som avses i punkt 2, andra stycket, skall reduceras till noll för veterinärmedicinska homeopatika vars aktiva beståndsdelar ingår i bilaga II till förordning (EEG) nr 2377/90.

4. När en veterinär agerar enligt bestämmelserna i punkterna 1 och 2 skall veterinären föra fullgoda journalanteckningar innehållande uppgifter om det datum när djuren undersöktes, uppgifter om ägaren, antalet djur som behandlats, diagnoser, vilka läkemedel som föreskrivits, vilka doser som administrerats, behandlingstidens längd och vilka karenstider som rekommenderats. Veterinären skall hålla dessa journalanteckningar tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna under minst fem år.

5. Medlemsstaterna skall, utan att det påverkar tillämpningen av övriga bestämmelser i detta direktiv, vidta de åtgärder som behövs för import, distribution och utlämnande av information om de veterinärmedicinska läkemedel som de godkänt för administrering till livsmedelsproducerande djur i enlighet med punkt 1 b ii.

Artikel 12

1. För att erhålla ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som inte berörs av förfarandet enligt förordning (EG) nr 726/2004 skall en ansökan ges till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

När det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett för ett eller flera livsmedelsproducerande djurslag men de farmakologiskt aktiva substanserna ännu inte har införts för de berörda djurslagen i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90 får ansökan om godkännande för försäljning inte göras förrän en giltig ansökan inlämnats om att fastställa maximalt tillåtna resthalter i enlighet med den förordningen. Mellan ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter och ansökan om ett godkännande för försäljning skall det gå minst sex månader.

För sådana veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 6.3 får ansökan om godkännande för försäljning dock göras utan att en giltig ansökan har lämnats in i enlighet med förordning (EEG) nr 2377/90. All vetenskaplig dokumentation som krävs för att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt i enlighet med punkt 3 skall inlämnas.

2. Ett godkännande för försäljning kan endast beviljas en person som är etablerad inom gemenskapen.

3. Ansökan om godkännande för försäljning skall innehålla samtliga administrativa uppgifter och all vetenskaplig teknisk dokumentation som krävs för att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Ansökan skall göras enligt bilaga I och skall innehålla följande uppgifter:

a) Namn eller firma och stadigvarande adress eller säte för den person som är ansvarig för att produkten släpps ut på marknaden och, i förekommande fall, motsvarande uppgifter för tillverkaren eller tillverkarna jämte produktionsställena.

▼M1

b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.

c) Uppgift om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet, samt uppgift om det internationella generiska namn (INN-namn) som erkänts av Världshälsoorganisationen, om det finns ett INN-namn på läkemedlet, eller uppgift om det kemiska namnet.

d) Beskrivning av tillverkningsmetoden.

e) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

f) Dosering för de olika djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett, dess läkemedelsform, administreringssätt och administreringsväg samt förväntad hållbarhetstid.

g) Skälen till eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av det veterinärmedicinska läkemedlet, administrering till djur och bortskaffande av avfallsprodukter, med uppgift om potentiella risker som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra för miljön och för människors, djurs eller växters hälsa.

h) Anvisning om karenstiden för läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur.

i) Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren.

j) Resultat av

— farmakologiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),

— undersökningar av säkerheten och studier av resthalter,

— prekliniska och kliniska prövningar,

— undersökningar för att utvärdera ett läkemedels eventuella miljörisker; denna miljöpåverkan skall studeras och särskilda bestämmelser för att minska den skall utarbetas för varje enskilt fall.

k) En detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning och i förekommande fall för riskhantering som sökanden skall införa.

l) En sammanfattning, i överensstämmelse med artikel 14, av produktens viktigaste egenskaper, en modell av läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen för det veterinärmedicinska läkemedlet samt bipacksedeln, i överensstämmelse med artiklarna 58-61.

m) Ett dokument som visar att tillverkaren har tillstånd i sitt eget land att tillverka veterinärmedicinska läkemedel.

n) Kopior av eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i tredje land för det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning enligt detta direktiv. Kopior av den sammanfattning av produktens egenskaper som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 14 eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten godkänt i enlighet med artikel 25 och kopior av den föreslagna bipacksedeln samt uppgifter om eventuella beslut att avslå en begäran om godkännande, som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen till sådana beslut. Samtliga dessa uppgifter skall uppdateras regelbundet.

o) Bevis på att sökanden har en person med särskild kompetens som skall ansvara för säkerhetsövervakningen samt nödvändiga medel för att rapportera varje misstänkt biverkning i gemenskapen eller tredje land.

p) I fråga om veterinärmedicinska läkemedel avsedda för en eller flera livsmedelsproducerande djurarter och som innehåller en eller flera farmakologiskt aktiva substanser som ännu inte införts för den eller de berörda arterna i bilaga I, II eller III till förordning (EEG)

▼M1

nr 2377/90, ett intyg på att en giltig ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter har lämnats till myndigheten i enlighet med bestämmelserna i den förordningen.

Handlingar och uppgifter som rör resultaten av de undersökningar som avses i första stycket j skall åtföljas av detaljerade och kritiska sammanfattningar utformade enligt bestämmelserna i artikel 15.

Artikel 13

1. Med avvikelse från artikel 12.3 första stycket j, och utan att det påverkar tillämpningen av lagstiftningen om skydd av industriell och kommersiell äganderätt, skall sökanden inte åläggas att tillhandahålla resultatet av undersökningarna av säkerheten, studier av resthalter eller prekliniska och kliniska undersökningar, om han/hon kan påvisa att det veterinärmedicinska läkemedlet är ett generikum till ett referensläkemedel som är eller har varit godkänt i enlighet med artikel 5 i minst åtta år i en medlemsstat eller i gemenskapen.

Ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i enlighet med denna bestämmelse skall inte släppas ut på marknaden förrän tio år förflutit från det att det ursprungliga godkännandet beviljades för referensläkemedlet.

Första stycket skall även tillämpas även om referensläkemedlet inte har godkänts i den medlemsstat där ansökan om det generiska läkemedlet lämnades in. I så fall skall sökanden i ansökan ange namnet på den medlemsstat där referensläkemedlet är eller har varit godkänt. På begäran av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan har lämnats in skall den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten inom en månad översända en bekräftelse på att referensläkemedlet är eller har varit godkänt tillsammans med en uppgift om referensläkemedlets fullständiga sammansättning och om nödvändigt annan relevant dokumentation.

Den period om tio år som anges i andra stycket skall förlängas till tretton år för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för fisk eller bin eller andra arter som fastställts i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

2. I denna artikel används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

a) referensläkemedel: ett läkemedel som har godkänts med stöd av artikel 5, i enlighet med bestämmelserna i artikel 12.

b) generiskt läkemedel: ett läkemedel som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som ett referensläkemedel och vars bioekvivalens med referensläkemedlet har påvisats genom lämpliga biotillgänglighetsstudier. Olika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isometrer, komplex eller derivat av en aktiv substans skall anses vara samma aktiva substans, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet och/eller effekt. I sådana fall skall sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter för att påvisa säkerheten och/eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av en godkänd aktiv substans. Olika perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning skall anses vara samma läkemedelsform. Sökanden kan befrias från kravet att genomföra biotillgänglighetsstudier om han/hon kan påvisa att det generiska läkemedlet motsvarar de relevanta kriterier som fastställs i de tillämpliga detaljerade riktlinjerna.

3. Om det veterinärmedicinska läkemedlet inte omfattas av definitionen av ett generiskt läkemedel i punkt 2 b eller om bioekvivalens inte kan påvisas genom biotillgänglighetsstudier eller vid ändring av den eller de aktiva substanserna, de terapeutiska indikationerna, styrkan, läkemedelsformen eller administreringsvägen i jämförelse med referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga undersökningar av säkerheten, studier av restmängder och prekliniska undersökningar och kliniska prövningar tillhandahållas.

▼M1

4. Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel, särskilt på grund av skillnader vad gäller utgångsmaterialet eller i tillverkningsprocesser mellan det biologiska läkemedlet och det biologiska referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar med avseende på dessa villkor tillhandahållas. De ytterligare uppgifter som skall lämnas skall i fråga om typ och antal uppfylla de relevanta kriterierna i bilaga I och de tillhörande utförliga riktlinjerna. Resultaten av andra studier och prövningar som nämns i referensläkemedlets dokumentation skall inte tillhandahållas redovisas.

5. För veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur av en eller flera arter och som innehåller en ny aktiv substans som den 30 april 2004 ännu inte var godkänd i gemenskapen, skall den i punkt 1 andra stycket föreskrivna tidsperioden på tio år förlängas med ett år för varje gång godkännandet utvidgas till att omfatta ett annat livsmedelsproducerande djurslag, om det har godkänts under de fem närmast påföljande åren efter att det ursprungliga godkännande för försäljning beviljades.

Denna period skall dock inte överskrida sammanlagt tretton år när det gäller ett godkännande för försäljning som gäller fyra eller fler arter livsmedelsproducerande djur.

Förlängning av denna tioårsperiod till elva, tolv eller tretton år för ett veterinärmedicinskt läkemedel avsett för en livsmedelsproducerande djurart skall beviljas endast under förutsättning att innehavaren av godkännandet för försäljning också från början har ansökt om fastställande av maximalt tillåtna resthalter för den art som omfattas av godkännandet.

6. Genomförandet av sådana studier, undersökningar och prövningar som är nödvändiga för tillämpningen av punkterna 1-5 och de därav följande praktiska kraven skall inte anses strida mot patenträttigheter eller tilläggsskydd för läkemedel.

Artikel 13a

1. Med avvikelse från artikel 12.3 första stycket j, och utan att det påverkar tillämpningen av lagstiftningen om skydd av industriell och kommersiell äganderätt, skall sökanden inte åläggas att lägga fram resultatet av undersökningar av säkerheten, studier av resthalter eller prekliniska undersökningar eller kliniska prövningar, om han/hon kan påvisa att de aktiva substanserna i det veterinärmedicinska läkemedlet har en väletablerad medicinsk användning i gemenskapen sedan minst tio år tillbaka, med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsnivå som motsvarar villkoren i bilaga I. I detta fall skall sökanden överlämna lämplig vetenskaplig litteratur.

2. Det utredningsprotokoll som myndigheten offentliggör efter prövningen av en ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter med stöd av förordning (EEG) nr 2377/90 får på lämpligt sätt användas som litteratur, särskilt när det gäller undersökningarna av säkerheten.

3. När vetenskaplig litteratur används av en sökande för att erhålla godkännande för en viss livsmedelsproducerande djurart och denne tillhandahåller för samma läkemedel, i syfte att erhålla godkännande för en annan livsmedelsproducerande djurart, nya studier av resthalter i enlighet med förordning (EEG) nr 2377/90 samt nya kliniska prövningar, får tredje man inte använda sig av dessa studier och prövningar inom ramen för artikel 13 under tre år från beviljandet av det godkännande för vilket de utfördes.

Artikel 13b

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller aktiva substanser som används i godkända veterinärmedicinska läkemedel men som inte tidigare har använts i kombination för terapeutiskt bruk, skall resultaten av undersökningar av säkerheten, undersökningar av resthalter och i förekommande fall nya prekliniska undersökningar och kliniska

▼M1

prövningar som avser denna kombination tillhandahållas i enlighet med artikel 12.3 första stycket j, men det är inte nödvändigt att lämna vetenskapliga referenser för varje enskild aktiv substans.

Artikel 13c

När ett godkännande för försäljning har beviljats, får innehavaren av godkännandet samtycka till att den dokumentation om farmaceutiska aspekter, säkerhet, resthalter, prekliniska och kliniska försök som lämnats om det veterinärmedicinska läkemedlet används vid granskningen av senare ansökningar för ett veterinärmedicinskt läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och med samma läkemedelsform.

Artikel 13d

Med avvikelse från artikel 12.3 första stycket j skall sökanden i undantagsfall när det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel inte åläggas att tillhandahålla resultaten från vissa fältstudier av den berörda arten, om dessa av vederbörligen motiverade skäl inte kan genomföras, särskilt på grund av förekomsten av andra gemenskapsbestämmelser.

Artikel 14

Sammanfattningen av produktens egenskaper skall innehålla följande uppgifter i den ordning som anges nedan:

1. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform.
2. Art och mängd av de aktiva substanser och hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för att administrera läkemedlet korrekt. De gängse benämningarna eller kemiska beskrivningarna skall användas.
3. Läkemedelsform.
4. Kliniska uppgifter:
   - 4.1 Vilka djurarter läkemedlet är avsett för.
   - 4.2 Indikationer för användningen med angivande av vilka djurarter läkemedlet är avsett för.
   - 4.3 Kontraindikationer.
   - 4.4 Särskilda varningar för varje avsedd djurart.
   - 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder, bl.a. de som skall vidtas av den som administrerar läkemedlet till djur.
   - 4.6 Biverkningar (frekvens och svårighetsgrad).
   - 4.7 Användning under dräktighet, laktation och äggläggning.
   - 4.8 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
   - 4.9 Dosering och administreringsväg.
   - 4.10 Överdosering (symtom, akuta åtgärder, antidoter) i tillämpliga fall.
   - 4.11 Karenstid för olika livsmedelsprodukter, inbegripet uppgift om när denna tidsperiod är noll.
5. Farmakologiska egenskaper:
   - 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.
   - 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.

▼M1

6. Farmaceutiska uppgifter:

6.1 Förteckning över hjälpämnen.

6.2 Betydande inkompatibilitet.

6.3 Hållbarhetstid, om så erfordras efter beredning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Läkemedelsbehållarens art och sammansättning.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända veterinärläkemedel eller avfall som härrör från dessa produkter, om så erfordras.

7. Innehavaren av godkännandet för försäljning.

8. Nummer på godkännande för försäljning.

9. Datum för det första godkännandet eller förnyat godkännande.

10. Datum för revidering av texten.

När det gäller godkännanden enligt artikel 13 är det inte nödvändigt att inkludera de delar av sammanfattningen av referensläkemedlets egenskaper, vilka avser indikationer eller doseringsformer, som fortfarande omfattades av patentlagar vid den tidpunkt då ett generiskt läkemedel saluförde.

Artikel 15

1. Sökanden skall se till att de detaljerade och kritiska sammanfattningar som avses i artikel 12.3 andra stycket upprättas och undertecknas av personer med tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer, som skall redovisas i en kortfattad meritförteckning, innan sammanfattningarna överlämnas till de behöriga myndigheterna.

2. Personer med sådana tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer som avses i punkt 1 skall motivera eventuella hänvisningar till vetenskaplig litteratur enligt artikel 13a.1, i enlighet med de villkor som fastställs i bilaga I.

3. En kortfattad meritförteckning för de personer som avses i punkt 1 skall bifogas de detaljerade och kritiska sammanfattningarna.

▼B

KAPITEL 2

Särskilda bestämmelser som tillämpas på homeopatika avsedda för djur

▼M1

Artikel 16

1. Medlemsstaterna skall se till att de homeopatika avsedda för djur som tillverkas och släpps ut på marknaden inom gemenskapen är registrerade eller godkända i enlighet med bestämmelserna i artiklarna 17-19, såvida inte de veterinärmedicinska läkemedlen omfattas av en registrering eller ett godkännande som beviljats i enlighet med nationell lagstiftning fram till och med den 31 december 1993. När det gäller homeopatika som är registrerade i enlighet med bestämmelserna i artikel 17 skall artikel 32 och artikel 33.1-3 tillämpas.

2. Medlemsstaterna skall inrätta ett särskilt, förenklat förfarande för registrering av sådana homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 17.

3. Homeopatika avsedda för djur får med avvikelse från artikel 10 under en veterinärs ansvar administreras till icke livsmedelsproducerande djur.

▼M1

4. Med avvikelse från artikel 11.1 och 11.2 skall medlemsstaterna under en veterinärs ansvar tillåta administrering av homeopatika avsedda för livsmedelsproducerande djurarter, om de verksamma beståndsdelarna finns upptagna i bilaga II till förordning (EEG) nr 2377/90. Medlemsstaterna skall vidta lämpliga åtgärder för att kontrollera användningen av sådana homeopatika avsedda för djur som i enlighet med detta direktiv är registrerade eller godkända i en annan medlemsstat för användning för samma djurart.

▼B

Artikel 17

▼M1

1. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90 om fastställande av gränsvärden för restmängder av farmakologiskt aktiva substanser avsedda för livsmedelsproducerande djur, får endast sådana homeopatiska läkemedel avsedda för djur som uppfyller samtliga följande villkor bli föremål för ett särskilt, förenklat registreringsförfarande:

a) Administrationsvägen beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna.

b) Ingen specifik terapeutisk indikation förekommer i märkningen eller i annan information som avser det veterinärmedicinska läkemedlet.

c) Graden av utspädning skall vara tillräcklig för att garantera att medlet är säkert. Särskilt får medlet inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen.

Om nya vetenskapliga rön motiverar detta får kommissionen ändra bestämmelserna i första stycket b och c i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

Vid registreringen skall medlemsstaterna fastställa vilken klassificering som skall gälla för utlämnandet av läkemedlet.

▼B

2. De kriterier och procedurregler som fastställts genom kapitel 3, med undantag för artikel 25, skall tillämpas analogiskt på det särskilda förenklade registreringsförfarandet för homeopatika avsedda för djur enligt artikel 17.1, med undantag för bevis på terapeutisk effekt.

▼M1

_____

▼B

Artikel 18

En ansökan om särskild förenklad registrering kan omfatta en serie medel som härrör från samma stamberedning eller samma stamberedningar. Följande dokumentation skall ingå i ansökan för att särskilt styrka den farmaceutiska kvaliteten och att produkten är likformig från sats till sats:

— Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen, eller stamberedningarna, tillsammans med ett omnämnande av de olika administrationsvägar, beredningsformer och spädningsgrader som skall registreras.

— Dokumentation som beskriver hur stamberedningen (eller stamberedningarna) framställs och kontrolleras och som styrker dess homeopatiska karaktär med stöd av en adekvat bibliografi. I fråga om homeopatika avsedda för djur, som innehåller biologiska substanser skall dessutom en beskrivning lämnas av de åtgärder som vidtagits för att säkerställa att produkten är fri från patogena organismer.

▼M1

— Tillverknings- och kontrolljournal för varje läkemedelsform och en beskrivning av metoden för utspädning och potensering.

▼B

— Tillverkningstillstånd för det berörda medlet.

— Kopior av eventuella registreringsbevis eller tillstånd som utfärdats för samma medel i andra medlemsstater.

▼M1

— En eller flera modeller av den yttre förpackningen och av läkemedelsbehållaren för de läkemedel som skall registreras.

▼B

— Uppgifter om medlets stabilitet.

▼M1

— Föreslagen karenstid och samtliga nödvändiga intyg.

Artikel 19

1. Andra homeopatika avsedda för djur än de som avses i artikel 17.1 skall godkännas i enlighet med artiklarna 12, 13a, 13b, 13c, 13d, och 14.

2. En medlemsstat får inom sitt territorium införa eller behålla särskilda bestämmelser för undersökningar av säkerheten och prekliniska och kliniska prövningar av andra homeopatika avsedda för sällskapsdjur och exotiska djurarter som inte används inom livsmedelsproduktionen än sådana som avses i artikel 17.1 i enlighet med de principer och särdrag som utmärker homeopatin i den medlemsstaten. I detta fall skall medlemsstaten underrätta kommissionen om vilka särskilda bestämmelser som gäller.

▼B

Artikel 20

Detta kapitel skall inte tillämpas på immunologiska homeopatika avsedda för djur.

Bestämmelserna i avdelningarna VI och VII skall tillämpas på homeopatika avsedda för djur.

KAPITEL 3

Förfarande angående godkännande för försäljning

▼M1

Artikel 21

1. Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att se till att förfarandet för beviljande av ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel är avslutat inom högst 210 dagar, efter det att en giltig ansökan inlämnats.

Ansökningar om godkännande för försäljning av samma veterinärmedicinska läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämnas in i enlighet med artiklarna 31-43.

2. Om en medlemsstat finner att en ansökan om godkännande för försäljning av samma läkemedel redan granskas i en annan medlemsstat, skall den vägra att pröva ansökan och underrätta sökanden om att artiklarna 31-43 skall tillämpas.

Artikel 22

En medlemsstat som i enlighet med artikel 12.3 n underrättas om att en annan medlemsstat har godkänt ett veterinärmedicinskt läkemedel för vilket en ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in i

▼M1

den förstnämnda medlemsstaten skall avslå ansökan om denna inte har lämnats in i enlighet med artiklarna 31-43.

Artikel 23

Vid handläggningen av en ansökan som gjorts enligt artiklarna 12-13d skall följande gälla för en medlemsstats behöriga myndighet:

1. Den skall kontrollera att den dokumentation som bifogats som stöd för ansökan överensstämmer med vad som föreskrivs i artiklarna 12-13d och undersöka om villkoren för att utfärda godkännande för försäljning är uppfyllda.

2. Den får vid ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller eller ett annat laboratorium som en medlemsstat har anvisat för detta ändamål låta undersöka det veterinärmedicinska läkemedlet, dess utgångsmaterial och, om så erfordras, mellanprodukter eller andra beståndsdelar och förvissa sig om att de kontrollmetoder som använts av tillverkaren och redovisats i ansökningshandlingarna i enlighet med artikel 12.3 första stycket i, är tillfredsställande.

3. Den kan också, särskilt genom att konsultera ett nationellt referenslaboratorium eller gemenskapens referenslaboratorium, kontrollera att den analysmetod för att fastställa restmängder som sökanden har lagt fram i enlighet med artikel 12.3 j andra strecksatsen är tillfredsställande.

4. Den får i förekommande fall ålägga sökanden att lämna ytterligare uppgifter i fråga om de punkter som räknas upp i artiklarna 12, 13a, 13b, 13c och 13d. När den behöriga myndigheten utnyttjar denna möjlighet skall de i artikel 21 angivna tidsfristerna tillfälligt sluta löpa till dess att begärd komplettering kommit in. Dessa frister slutar också tillfälligt att löpa under den tid som sökanden i förekommande fall beviljas för att inkomma med muntliga eller skriftliga förklaringar.

▼B

Artikel 24

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att

a) de behöriga myndigheterna förvissar sig om att tillverkarna och de som importerar veterinärmedicinska läkemedel från tredje land är i stånd att genomföra tillverkningen i enlighet med artikel 12.3 d och/eller företa kontroll enligt de metoder som beskrivits i den dokumentation som skall åtfölja ansökan enligt artikel 12.3 i,

b) de behöriga myndigheterna, när omständigheterna så kräver, får ge tillstånd till tillverkarna och dem som importerar veterinärmedicinska läkemedel från tredje land att till tredje man överlåta vissa steg i tillverkningsproceduren och/eller vissa av de kontroller som avses under punkt a. I så fall skall de behöriga myndigheternas kontroller även innefatta de berörda företagen.

▼M1

Artikel 25

1. När ett godkännande för försäljning har beviljats skall den behöriga myndigheten informera innehavaren om den sammanfattning av produktens egenskaper som myndigheten har godkänt.

2. Den behöriga myndigheten skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information om det veterinärmedicinska läkemedlet som lämnas, i synnerhet i märkningen och på bipacksedeln, överensstämmer med den sammanfattning av produktens egenskaper som godkändes när godkännandet för försäljning beviljades eller senare.

3. Den behöriga myndigheten skall utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med en sammanfattning av produktens egenskaper för varje veterinärmedicinsk produkt som den har godkänt.

▼M1

4. Den behöriga myndigheten skall utarbeta ett utredningsprotokoll och kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de farmaceutiska undersökningarna, undersökningen av säkerheten, studierna av resthalter och de prekliniska studierna och kliniska prövningen av det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet. Utredningsprotokollet skall uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

Den behöriga myndigheten skall utan dröjsmål offentliggöra utredningsprotokollet tillsammans med en motivering av dess ståndpunkt och efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

▼B

Artikel 26

▼M1

1. Godkännandet för försäljning får göras avhängigt av att innehavaren av godkännandet på läkemedelsbehållaren och/eller den yttre förpackningen samt i bipacksedeln, om sådan krävs, lämnar andra upplysningar som är viktiga för att tillgodose kravet på säkerhet och skydd för folkhälsan, däribland särskilda försiktighetsåtgärder som skall iakttas vid användningen och andra varningar som föranletts av de kliniska och farmakologiska undersökningar som föreskrivs i artikel 12.3 j och artiklarna 13-13d eller av de erfarenheter som gjorts vid användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet efter det att det släpptes ut på marknaden.

———————

3. I undantagsfall och efter samråd med sökanden får godkännande beviljas på villkor att sökanden inför särskilda förfaranden, särskilt i fråga om det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet, rapportering till de behöriga myndigheter av alla eventuella tillbud i samband med användningen och åtgärder som skall vidtas. Ett sådant godkännande får beviljas endast på objektiva och verifierbara grunder. För att det ursprungliga godkännandet skall fortsätta måste villkoren omprövas årligen.

▼B

Artikel 27

1. Efter det att godkännande för försäljning meddelats måste innehavaren med iakttagande av de tillverknings- och kontrollmetoder som avses i artiklarna 12.3 d och 12.3 i, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och vidta de ändringar som kan krävas för att det veterinärmedicinska läkemedlet skall kunna framställas och kontrolleras med allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar måste godkännas av de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat.

▼M1

2. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat får begära att innehavaren av godkännandet skall tillhandahålla substanser i de mängder som krävs för att genomföra kontroller för att spåra restmängder av de berörda veterinärmedicinska läkemedlen.

På den behöriga myndighetens begäran skall innehavaren av godkännandet tillhandahålla sin tekniska sakkunskap för att underlätta genomförande av analysmetoden för resthaltbestämning av de veterinärmedicinska läkemedlen vid det nationella referenslaboratorium som utsetts enligt rådets direktiv 96/23/EG av den 29 april 1996 om införande av kontrollåtgärder för vissa ämnen och restsubstanser av dessa i levande djur och i produkter framställda därav ([1]).

([1]) EGT L 125, 23.5.1996, s. 10. Direktivet ändrat genom förordning (EG) nr 806/2003 (EUT L 122, 16.5.2003, s. 1).

▼M1

3. Innehavaren av godkännandet skall omedelbart till den behöriga myndigheten överlämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som anges i artiklarna 12.3, 13, 13a, 13b och 14 eller i bilaga I.

Särskilt skall innehavaren omedelbart underrätta den behöriga myndigheten om eventuella förbud eller inskränkningar som utfärdats av de behöriga myndigheterna i något land där det veterinärmedicinska läkemedlet har släppts ut på marknaden och om nya uppgifter som kan påverka bedömningen av nyttan och riskerna för det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.

För att risk/nyttaförhållandet kontinuerligt skall kunna bedömas får den behöriga myndigheten när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att risk/-nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt.

———————

5. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall för att erhålla ett godkännande omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna om de eventuella ändringar som han/hon ämnar göra i de uppgifter eller den dokumentation som avses i artiklarna 12-13d.

Artikel 27a

Sedan godkännande för försäljning beviljats, skall innehavaren av godkännandet informera den behöriga myndigheten i den medlemsstat som beviljat godkännandet om datum för det veterinärmedicinska läkemedlets faktiska marknadsintroduktion i den medlemsstaten och därvid beakta de olika godkända varianterna av läkemedlet.

Innehavaren skall också meddela den behöriga myndigheten om försäljningen av det veterinärmedicinska läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent. Ett sådant meddelande skall, utom i undantagsfall, göras minst två månader innan försäljningen av produkten upphör.

På begäran av den behöriga myndigheten, särskilt i samband med säkerhetsövervakningen, skall innehavaren av godkännandet för försäljning ge den behöriga myndigheten fullständiga upplysningar om försäljningsvolymen för veterinärläkemedlen samt varje uppgift denne har tillgång till beträffande förskrivningsvolymen.

Artikel 28

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 4 och 5 skall ett godkännande för försäljning vara giltigt under fem år.

2. Detta godkännande kan förnyas efter fem år genom att det görs en ny bedömning av risk/nyttaförhållandet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall för detta ändamål lämna en konsoliderad förteckning över samtliga handlingar som lagts fram vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, med samtliga ändringar som införts efter det att godkännandet beviljats, minst sex månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla enligt punkt 1. Den behöriga myndigheten får när som helst begära att sökanden lämnar in dessa handlingar.

3. Efter sitt förnyande skall godkännandet för försäljning gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den behöriga myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2.

4. Varje godkännande som inte inom tre år leder till att det veterinärmedicinska läkemedlet faktiskt släpps ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet skall upphöra att gälla.

▼M1

5. Om ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel som tidigare släppts ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet under tre på varandra följande år inte längre faktiskt saluförs i den medlemsstaten skall godkännandet upphöra att gälla för detta läkemedel.

6. I undantagsfall och med hänsyn till skyddet av folk- eller djurhälsan får den behöriga myndigheten bevilja undantag från punkterna 4 och 5. Sådana undantag måste vara vederbörligen motiverade.

▼B

Artikel 29

Godkännandet skall inte inverka på det ansvar enligt allmänna rättsregler som åvilar tillverkaren och i förekommande fall innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼M1

Artikel 30

Godkännande för försäljning skall inte beviljas om den dokumentation som lämnas in till de behöriga myndigheterna inte överensstämmer med artiklarna 12-13d och artikel 15.

Godkännande för försäljning skall heller inte beviljas om det efter granskning av de uppgifter och handlingar som anges i artikel 12 och artikel 13.1 framgår att

a) risk/nyttaförhållandet är ogynnsamt för det veterinärmedicinska läkemedlet vid den användning som godkänns; om ansökan gäller veterinärmedicinska läkemedel för zooteknisk användning, skall särskild hänsyn tas till fördelarna för djurens hälsa och välbefinnande och för konsumentsäkerheten, eller

b) det veterinärmedicinska läkemedlet saknar terapeutisk effekt eller att sökanden inte tillfredsställande har dokumenterat den terapeutiska effekten på den djurart som är avsedd att behandlas, eller

c) det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna, eller

d) den av sökanden angivna karenstiden är otillräckligt dokumenterad eller är för kort för att säkerställa att livsmedel som framställts av de behandlade djuren inte innehåller resthalter som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten, eller

e) den märkning eller den bipacksedel som sökanden har föreslagit inte uppfyller kraven i detta direktiv, eller

f) det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs för en användning som är förbjuden enligt andra gemenskapsbestämmelser.

I avvaktan på gemenskapsregler får de behöriga myndigheterna dock vägra att bevilja ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel om en sådan åtgärd är nödvändig för att skydda folkhälsan, konsumenternas hälsa eller djurens hälsa.

Sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skall ansvara för att de handlingar och uppgifter som lämnats in är korrekta.

KAPITEL 4

Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande

Artikel 31

1. En samordningsgrupp skall inrättas för att granska alla frågor som rör godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel i

▼M1

två eller flera medlemsstater i enlighet med förfarandena i detta kapitel. Myndigheten skall tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat.

2. Samordningsgruppen skall bestå av en företrädare för varje medlemsstat; denne företrädare skall utses för en förnybar period om tre år. Samordningsgruppens ledamöter får åtföljas av experter.

3. Samordningsgruppen skall själv fastställa sin arbetsordning, som träder i kraft efter tillstyrkan från kommissionen. Arbetsordningen skall offentliggöras.

Artikel 32

1. Den som ansöker om godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämna in en ansökan baserad på identisk ansökningsdokumentation i dessa medlemsstater. Ansökningsdokumentationen skall innefatta samtliga administrativa uppgifter och den vetenskapliga och tekniska dokumentation som anges i artiklarna 12-14. De bifogade handlingarna skall också innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ansökan.

Sökanden skall begära att en medlemsstat fungerar som referensmedlemsstat och utarbetar ett utredningsprotokoll för det veterinärmedicinska läkemedlet i enlighet med punkterna 2 eller 3.

I förekommande fall skall utredningsprotokollet innehålla en bedömning för de ändamål som avses i artikel 13.5 eller artikel 13a.3.

2. Om det veterinärmedicinska läkemedlet redan är godkänt för försäljning när ansökan görs, skall den eller de berörda medlemsstaterna erkänna det godkännande som beviljats av referensmedlemsstaten. För detta ändamål skall innehavaren av godkännandet för försäljning begära att referensmedlemsstaten antingen utarbetar ett utredningsprotokoll för det veterinärmedicinska läkemedlet eller vid behov uppdaterar ett eventuell befintlig utredningsprotokoll. Referensmedlemsstaten skall utarbeta eller uppdatera utredningsprotokollet inom 90 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan. Utredningsprotokollet skall, tillsammans med den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, sändas till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

3. Om det veterinärmedicinska läkemedlet inte är godkänt när ansökan görs, skall sökanden begära att referensmedlemsstaten utarbetar ett förslag till utredningsprotokoll, ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och ett förslag till märkning och bipacksedel. Referensmedlemsstaten skall utarbeta dessa förslag inom 120 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan och skall sända dem till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

4. Inom 90 dagar efter mottagande av de handlingar som avses i punkterna 2 och 3 skall de berörda medlemsstaterna godkänna utredningsprotokoll, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, och underrätta referensmedlemsstaten om detta. Referensmedlemsstaten skall konstatera att enighet föreligger, avsluta förfarandet och underrätta sökanden.

5. Varje medlemsstat där en ansökan har lämnats in i enlighet med punkt 1 skall inom 30 dagar efter det att enighet har konstaterats fatta ett beslut i enlighet med det godkända utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln.

Artikel 33

1. Om en medlemsstat på grund av en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön inte inom den tid som anges i artikel 32.4 kan godkänna utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, skall den utför-

▼M1

ligt motivera sitt ställningstagande för referensmedlemsstaten, andra berörda medlemsstater och sökanden. Innehållet i detta meddelande skall omedelbart översändas till samordningsgruppen.

Om en medlemsstat i vilken ansökan har gjorts åberopar de skäl som avses i artikel 71.1 skall den inte längre betraktas som ”berörd medlemsstat” i den betydelse som avses i detta kapitel.

2. Vad som utgör en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön skall definieras i riktlinjer som skall antas av kommissionen.

3. I samordningsgruppen skall alla de medlemsstater som avses i punkt 1 göra sitt yttersta för att uppnå enighet om vilka åtgärder som skall vidtas. De skall bereda sökanden möjlighet att muntligen eller skriftligen redogöra för sina ståndpunkter. Om medlemsstaterna uppnår enighet inom 60 dagar efter det att meddelandet om oenighet har översänts till gruppen, skall referensmedlemsstaten konstatera att enighet föreligger, avsluta förfarandet och underrätta sökanden. Artikel 32.5 skall tillämpas.

4. Om medlemsstaterna inte har uppnått enighet inom 60 dagar, skall myndigheten utan dröjsmål underrättas, så att förfarandet i artiklarna 36-38 kan tillämpas. En utförlig redovisning av de frågor där enighet inte har kunnat nås och motiven för de olika ståndpunkterna skall översändas till myndigheten. En kopia av denna redovisning skall översändas till sökanden.

5. Så snart sökanden har underrättats om att frågan har hänskjutits till myndigheten, skall han/hon utan dröjsmål förse myndigheten med en kopia av uppgifterna och handlingarna i artikel 32.1 första stycket.

6. I de fall som avses i punkt 4 får de medlemsstater som har godkänt referensmedlemsstatens utredningsprotokoll, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln på sökandens begäran bevilja godkännande för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet utan att invänta resultatet av förfarandet i artikel 36. Godkännandet för försäljning skall under sådana omständigheter beviljas utan att det påverkar resultatet av förfarandet.

Artikel 34

1. Om fler än en ansökning har lämnats in enligt artiklarna 12-14 om godkännande för försäljning av ett visst veterinärmedicinskt läkemedel och olika beslut har fattats i medlemsstaterna beträffande godkännande av det veterinärmedicinska läkemedlet, eller tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännandet, får en medlemsstat, kommissionen eller innehavaren av godkännandet för försäljning hänskjuta frågan till Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad ”kommittén”) för tillämpningen av förfarandet i artiklarna 36, 37 och 38.

2. För att främja harmonisering av godkända veterinärmedicinska läkemedel i gemenskapen, och stödja syftet med bestämmelserna i artiklarna 10 och 11, skall medlemsstaterna senast den 30 april 2005 till samordningsgruppen översända en förteckning över de veterinärmedicinska läkemedel för vilka harmoniserade sammanfattningar av produktens egenskaper bör utarbetas.

Samordningsgruppen skall med beaktande av medlemsstaternas förslag fastställa en förteckning över veterinärmedicinska läkemedel och översända den till kommissionen.

De veterinärmedicinska läkemedel som finns med i förteckningen skall omfattas av bestämmelserna i punkt 1 enligt en tidsplan som fastställs i samråd med myndigheten.

Kommissionen skall i samarbete med myndigheten, och med hänsyn till berörda parters ståndpunkter, fastställa den slutgiltiga förteckningen och tidtabellen.

▼M1

Artikel 35

1. Medlemsstaterna, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skall i särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artiklarna 36-38, innan beslut fattas om en begäran om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande eller om varje annan ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig, i synnerhet för att beakta den information som inhämtats i enlighet med avdelning VII.

Den berörda medlemsstaten eller kommissionen skall klart definiera den fråga som hänskjuts till kommittén för behandling och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om detta.

Medlemsstaterna och sökanden eller innehavaren av godkännandet skall förse kommittén med all tillgänglig information som berör ärendet i fråga.

2. Om den hänskjutna frågan rör en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, får myndigheten begränsa förfarandet till vissa bestämda delar av godkännandet.

I detta fall skall artikel 39 tillämpas på dessa läkemedel endast om de omfattas av de förfaranden för godkännande för försäljning som avses i detta kapitel.

Artikel 36

1. När det hänvisas till förfarandet i denna artikel, skall kommittén behandla den fråga det gäller och avge ett motiverat yttrande inom 60 dagar från det att frågan hänsköts till den.

När frågor hänskjuts till kommittén enligt artiklarna 34 och 35 får kommittén dock förlänga denna tidsfrist med ytterligare högst 90 dagar, med beaktande av synpunkter från de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning.

I brådskande fall får kommittén på förslag från sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

2. Kommittén skall utse en av sina ledamöter som rapportör vid behandlingen av en fråga. Kommittén får även utse oberoende experter för att inhämta råd i särskilda frågor. När kommittén utser experter skall den definiera dessas uppdrag och ange inom vilken tid uppdragen skall vara avslutade.

3. Innan kommittén avger sitt yttrande skall den bereda innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar inom en tidsfrist som kommittén skall fastställa.

Kommitténs yttrande skall åtföljas av ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och förslag till märkning och bipacksedel.

Kommittén får vid behov anmoda varje annan person att lämna information i frågan till den.

Kommittén får förlänga tidsfristen i punkt 1 för att ge sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning tid att utarbeta sina förklaringar.

4. Myndigheten skall utan dröjsmål underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om kommittén i sitt yttrande finner att

— ansökan inte uppfyller kriterierna för godkännande för försäljning, eller att

— den sammanfattning av produktens egenskaper som sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit i enlighet med artikel 14 bör ändras, eller att

▼M1

— godkännandet bör beviljas på vissa villkor av hänsyn till förhållanden som den anser väsentliga för en säker och effektiv användning av det veterinärmedicinska läkemedlet, däribland även frågor som rör säkerhetsövervakning, eller att

— ett godkännande för försäljning bör återkallas tillfälligt, ändras eller upphävas.

Inom 15 dagar efter att ha mottagit yttrandet får sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skriftligen underrätta myndigheten om sin önskan att begära en förnyad prövning av yttrandet. I så fall skall han/hon utförligt redovisa skälen till sin begäran för myndigheten inom 60 dagar efter det att yttrandet mottagits.

Kommittén skall inom 60 dagar efter att ha mottagit skälen till begäran göra en förnyad prövning av sitt yttrande i enlighet med bestämmelserna i artikel 62.1 fjärde stycket i förordning (EEG) nr 726/2004. Skälen till slutsatserna skall bifogas det utredningsprotokoll som avses i punkt 5 i den här artikeln.

5. Inom 15 dagar efter det att kommitténs slutliga yttrande har antagits skall myndigheten överlämna det till medlemsstaterna, kommissionen och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en rapport om utredningen av det veterinärmedicinska läkemedlet och skälen till kommitténs slutsatser.

Om yttrandet tillstyrker att godkännande för försäljning beviljas eller upprätthålls för det aktuella läkemedlet, skall följande handlingar bifogas yttrandet:

a) Ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper i enlighet med artikel 14. Om så är nödvändigt skall det i detta förslag tas hänsyn till skillnader i veterinära förhållanden mellan medlemsstaterna.

b) Eventuella villkor som skall gälla för godkännandet i enlighet med punkt 4.

c) Uppgifter om eventuella rekommenderade villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av veterinärläkemedlet.

d) Förslag till märkning och bipacksedel.

Artikel 37

Kommissionen skall, inom 15 dagar efter det att den mottagit yttrandet, utarbeta ett förslag till beslut om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen.

Om det i förslaget till beslut uppges att det veterinärmedicinska läkemedlet skall godkännas för försäljning, skall de handlingar som avses i artikel 36.5 andra stycket bifogas.

Om förslaget till beslut, i undantagsfall, inte överensstämmer med myndighetens yttrande, skall kommissionen även bifoga en utförlig förklaring av skälen till denna skiljaktighet.

Utkastet till beslut skall tillställas medlemsstaterna och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼B

Artikel 38

▼M1

1. Kommissionen skall fatta ett slutligt beslut i enlighet med förfarandet i artikel 89.3 och detta skall ske inom 15 dagar efter det att förfarandet har avslutats.

▼B

2. Arbetsordningen för den ständiga kommitté som inrättas i artikel 89.1 skall anpassas med beaktande av de uppgifter som kommittén åläggs genom detta kapitel.

Denna anpassning skall omfatta följande:

— Ständiga kommitténs yttrande skall lämnas skriftligt, utom i de fall som avses i artikel 37 tredje stycket.

▼M1

— Medlemsstaterna skall ha 22 dagar på sig för att till kommissionen lämna skriftliga synpunkter på förslaget till beslut. Om beslutet är brådskande får dock ordföranden fastställa en kortare tidsfrist, med hänsyn till hur brådskande frågan är. Denna tidsfristen skall endast i undantagsfall vara kortare än fem dagar.

— Varje medlemsstat skall skriftligt kunna begära att förslaget till beslut diskuteras i den ständiga kommittén vid ett plenarsammanträde.

▼B

Om kommissionen finner att de skriftliga anmärkningar som lämnats av en medlemsstat väcker betydelsefulla nya frågor av vetenskaplig eller teknisk natur som inte behandlats i myndighetens yttrande, skall ordföranden avbryta förfarandet och återremittera förslaget till myndigheten för vidare behandling.

De bestämmelser som krävs för att genomföra denna punkt skall antas av kommissionen enligt det förfarande som fastställs i artikel 89.2.

▼M1

3. Beslut enligt punkt 1 skall riktas till alla medlemsstater och meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning eller sökanden för kännedom. De berörda medlemsstaterna och referensmedlemsstaten skall med hänvisning till beslutet inom 30 dagar efter det att beslut har meddelats antingen bevilja eller återkalla godkännandet för försäljning eller göra de ändringar som krävs för att följa beslutet. De skall underrätta kommissionen och myndigheten om detta.

▼B

Artikel 39

1. Då innehavaren av försäljningstillståndet för ett veterinärmedicinskt läkemedel ansöker om ändring av ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt detta kapitel, skall ansökan ställas till samtliga medlemsstater som tidigare godkänt det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.

Kommissionen skall i samråd med myndigheten besluta om lämpliga förfaranden för granskning av ändringar av villkoren i godkännandet för försäljning.

▼M1

———————

▼B

Dessa förfaranden skall antas av kommissionen genom en tillämpningsförordning enligt det förfarande som fastställs i artikel 89.2.

2. Då kommissionens skiljedomsförfarande skall tillämpas, skall förfarandet i artiklarna 36, 37 och 38 i tillämpliga delar gälla ändringar i godkännanden för försäljning.

Artikel 40

1. Om en medlemsstat finner att det av hänsyn till skyddet av människors eller djurs hälsa eller av miljön är nödvändigt att ändra villkoren i ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt bestämmelserna i detta kapitel, eller att tillfälligt eller slutgiltigt återkalla det, skall denna medlemsstat utan dröjsmål hänskjuta ärendet till myndigheten för tillämpning av förfarandet i artiklarna 36-38.

▼B

2. Utan att detta skall påverka bestämmelserna i artikel 35, får medlemsstaten i undantagsfall, då skyndsamma åtgärder är av avgörande betydelse för skyddet av människors eller djurs hälsa eller av miljön, tillfälligt förbjuda försäljning och användning av läkemedlet inom dess territorium i avvaktan på det definitiva beslutet. Medlemsstaten skall senast följande vardag underrätta kommissionen och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

Artikel 41

Artiklarna 39 och 40 skall analogt gälla veterinärmedicinska läkemedel som före den 1 januari 1995 godkänts av medlemsstaterna efter yttrande från kommittén enligt artikel 4 i direktiv 87/22/EEG.

Artikel 42

1. Myndigheten skall publicera en årlig rapport om tillämpningen av de förfaranden som fastställs i detta kapitel och överlämna denna rapport för kännedom till Europaparlamentet och rådet.

▼M1

2. Kommissionen skall åtminstone vart tionde år offentliggöra en rapport om de erfarenheter som har gjorts på grundval av förfarandena i detta kapitel och föreslå eventuella ändringar som kan behövas för att förbättra dessa förfaranden. Kommissionen skall lägga fram rapporten för Europaparlamentet och rådet.

Artikel 43

Artikel 33.4, 33.5 och 33.6 samt artiklarna 34-38 skall inte tillämpas på de homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 17.

Artiklarna 32-38 skall inte tillämpas på de homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 19.2.

▼B

AVDELNING IV

TILLVERKNING - IMPORT

Artikel 44

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel på deras territorium sker med tillstånd. Detta tillverkningstillstånd skall likaså krävas för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för export.

2. Det tillstånd som åsyftas i punkt 1 krävs oavsett om tillverkningen avser hela produkten, vissa steg i tillverkningsprocessen eller de olika förfarandena för uppdelning, förpackning eller presentation.

Sådant tillstånd skall dock inte krävas för beredning, uppdelning, ändring av förpackning eller presentation när dessa förfaranden utförs uteslutande i samband med utlämnande till enskilda av farmaceuter på apotek eller av andra personer som enligt gällande föreskrifter inom medlemsstaterna är behöriga att ombesörja sådana förfaranden.

3. Tillstånd enligt punkt 1 krävs också för import till en medlemsstat från tredje land. Denna avdelning och artikel 83 skall tillämpas på samma sätt på sådan import som på tillverkning.

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att veterinärmedicinska läkemedel som förts in till deras territorium från tredje land och som är avsedda för en annan medlemsstat åtföljs av en kopia av det tillstånd som avses i punkt 1.

▼M1

4. Medlemsstaterna skall sända en kopia av de tillstånd som avses i punkt 1 till myndigheten. Myndigheten skall föra in den informationen i den gemenskapsdatabas som avses i artikel 80.6.

▼B

Artikel 45

För tillstånd till tillverkning krävs minst följande:

a) Att sökanden specificerar vilka veterinärmedicinska läkemedel och läkemedelsformer som skall tillverkas eller importeras jämte platsen där tillverkningen och/eller kontrollen skall äga rum.

b) Att sökanden förfogar över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen för tillverkning eller import av produkterna samt teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de författningsenliga krav i fråga om tillverkning, kontroll och förvaring av läkemedlen som medlemsstaten har ställt upp i enlighet med artikel 24.

c) Att sökanden bland sina anställda har minst en person med den kompetens som avses i artikel 52.

I sin ansökan skall sökanden lämna uppgifter som styrker att han uppfyller dessa fordringar.

Artikel 46

1. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten skall inte utfärda tillstånd till tillverkning förrän den genom undersökningar som utförs av dess företrädare har försäkrat sig om riktigheten hos de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 45.

2. I syfte att säkerställa att de krav som åsyftas i artikel 45 uppfylls får som villkor för tillståndet krävas att sökanden uppfyller vissa förpliktelser som åläggs antingen när tillståndet utfärdas eller vid senare tidpunkt.

3. Tillståndet skall gälla endast för de lokaler som beskrivits i ansökan och endast för de veterinärmedicinska läkemedel och läkemedelsformer som angivits i samma ansökan.

Artikel 47

Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder säkerställa att tiden för förfarandet för att bevilja tillstånd till tillverkning inte överskrider 90 dagar räknat från den dag då ansökan kom in till den behöriga myndigheten.

Artikel 48

Om innehavaren av tillståndet till tillverkning skulle begära ändring i något av de förhållanden som avses i artikel 45 första stycket a och b, får handläggningstiden för detta ärende inte överskrida 30 dagar. Undantagsvis kan denna tid utsträckas till 90 dagar.

Artikel 49

Medlemsstatens behöriga myndighet får kräva att sökanden lämnar kompletterande uppgifter enligt artikel 45 samt om den person med särskild kompetens som avses i artikel 52. I de fall den behöriga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de i artiklarna 47 och 48 angivna tidsfristerna flyttas fram tills de kompletterande uppgifterna har lämnats.

Artikel 50

Den som innehar tillstånd till tillverkning skall minst vara skyldig att

▼B

a) ha tillgång till personal med sådan behörighet som föreskrivits i medlemsstaten såväl i fråga om tillverkning som kontroll,

b) lämna ut de godkända veterinärmedicinska läkemedlen endast i enlighet med den lagstiftning som gäller i de berörda medlemsstaterna,

c) lämna besked i förväg till den behöriga myndigheten om de ändringar som han kan önska göra i fråga om någon eller några av de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 45, och i alla händelser omedelbart underrätta den behöriga myndigheten i fall den person med särskild behörighet som avses i artikel 52 oväntat skulle ersättas med någon annan,

d) medge att företrädare för medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till hans lokaler,

e) möjliggöra för den person med särskild behörighet som avses i artikel 52 att fullgöra sina åligganden, särskilt genom att ställa alla nödvändiga hjälpmedel till hans förfogande,

▼M1

f) rätta sig efter principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel och därvid som aktiva substanser endast använda utgångsmaterial som tillverkats i enlighet med de detaljerade riktlinjerna för god tillverkningssed för utgångsmaterial,

▼B

g) föra utförliga register över alla veterinärmedicinska läkemedel som levererats av honom, inklusive prover, i enlighet med destinationslandets lagstiftning. För varje transaktion skall minst följande uppgifter registreras, oavsett om den utförts mot betalning:

— Datum.

— Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.

— Levererad mängd.

— Mottagarens namn och adress.

— Satsnummer.

Dessa register skall hållas tillgängliga för inspektion av de ansvariga myndigheterna under en tid av minst tre år.

▼M1

Artikel 50a

1. I detta direktiv avses med tillverkning av aktiva substanser som används som utgångsmaterial dels fullständig eller partiell tillverkning eller import av en aktiv substans som används som utgångsmaterial (i enlighet med definitionen i del 2 avsnitt C i bilaga I), dels de olika åtgärder som utförs bl.a. av distributörer av utgångsmaterial i fråga om delning, packning eller presentation före införlivandet med ett veterinärmedicinskt läkemedel, inbegripet ompackning eller ommärkning.

2. Varje ändring som kan behövas för att anpassa bestämmelserna i denna artikel till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen skall antas i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

▼B

Artikel 51

De principer om och riktlinjer för god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 50 f skall ges formen av ett direktiv i enlighet med det förfarande som fastställts i artikel 89.2.

Utförliga riktlinjer skall, i enlighet med dessa principer, offentliggöras genom kommissionens försorg och revideras när så krävs för att ta hänsyn till vetenskapliga och tekniska framsteg.

▼M1

Principer för god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial enligt artikel 50 f skall antas i form av detaljerade riktlinjer.

Kommissionen skall också offentliggöra riktlinjer om form för och innehåll i det tillstånd som avses i artikel 44.1, de rapporter som avses i artikel 80.3 och om form för och innehåll i det intyg om god tillverkningssed som avses i artikel 80.5.

▼B

Artikel 52

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att innehavaren av tillståndet till tillverkning stadigvarande och fortlöpande har tillgång till minst en person med den särskilda kompetens som föreskrivs i artikel 53, med särskild uppgift att svara för de åligganden som räknas upp i artikel 55.

2. Om innehavaren av tillståndet själv uppfyller villkoren enligt artikel 53, kan han personligen åta sig de uppgifter som annars åligger den som avses i punkt 1 ovan.

Artikel 53

▼M1

1. Medlemsstaterna skall se till att den person med särskild kompetens som avses i artikel 52.1 uppfyller de krav som avses i punkterna 2 och 3.

▼B

2. Personen med särskild kompetens skall inneha diplom, certifikat eller annat bevis på formella kvalifikationer som uppnåtts efter genomgången högskoleutbildning eller annan utbildning som i medlemsstaten betraktas som likvärdig. Utbildningen skall omfatta åtminstone fyra års teoretiska och praktiska studier inom en av de vetenskapliga disciplinerna: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi, eller biologi.

Minimilängden för högskoleutbildningen får minskas till tre och ett halvt år, om högskoleutbildningen följs av en teoretisk och praktisk utbildning på minst ett år som innefattar minst sex månaders praktik på ett för allmänheten öppet apotek och som avslutas med en examen på högskolenivå.

Om det i medlemsstaten parallellt existerar två högskoleutbildningar eller motsvarande och den ena sträcker sig över fyra år och den andra över tre år, varvid treårskursen leder till diplom, certifikat eller annat formellt utbildningsbevis efter fullbordad högskoleutbildning eller motsvarande, skall den senare anses uppfylla villkoret om utbildningslängd enligt första stycket, under förutsättning att de diplom, certifikat eller formella utbildningsbevis som utfärdats efter genomgång av respektive utbildning betraktas såsom likvärdiga av staten ifråga.

Utbildningen skall omfatta teoretiska och praktiska studier med inriktning på åtminstone ämnesområdena

— tillämpad fysik

— allmän och oorganisk kemi

— organisk kemi

— analytisk kemi

— farmaceutisk kemi, inklusive analys av läkemedel

— allmän och tillämpad biokemi (medicinsk)

— fysiologi

— mikrobiologi

▼B

— farmakologi

— farmaceutisk teknologi

— toxikologi

— farmakognosi (studiet av innehållsämnena och effekterna av de aktiva substanserna i naturligt förekommande ämnen av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung).

Studierna i dessa ämnen skall avvägas så att den studerande blir i stånd att fullgöra de åligganden som specificerats i artikel 55.

Skulle något av de diplom, certifikat eller andra formella utbildningsbevis som nämns i första stycket inte motsvara vad som föreskrivs i denna punkt skall den behöriga myndigheten i medlemsstaten se till att den som berörs kan styrka att han besitter de kunskaper inom de berörda ämnesområdena som krävs för tillverkning och kontroll av veterinärmedicinska läkemedel.

3. Personen med särskild kompetens skall ha minst två års praktisk erfarenhet hos ett eller flera företag som är godkända tillverkare, där aktiviteterna varit kvalitativ analys av läkemedel, kvantitativ analys av aktiva substanser och sådan testning och kontroll som är nödvändig för att säkerställa kvaliteten på veterinärmedicinska läkemedel.

Praktikens längd får minskas med ett år om högskoleutbildningen omfattar minst fem år, och med ett och ett halvt år om sistnämnda utbildning omfattar minst sex år.

Artikel 54

▼M1

1. En person som i en medlemsstat utförde de uppgifter som avses i artikel 52.1 vid den tidpunkt då direktiv 81/851/EEG blev tillämpligt, men som inte uppfyller kraven enligt artikel 53, skall ha rätt att fortsätta att utföra dessa uppgifter inom gemenskapen.

▼B

2. Den som innehar diplom, certifikat eller något annat formellt utbildningsbevis, som utfärdats efter genomgången högskoleutbildning eller en utbildning som man i ifrågavarande medlemsstat anser likvärdig inom en vetenskaplig disciplin som enligt landets lagstiftning gör honom kvalificerad att fullgöra de uppgifter som åligger en person som avses i artikel 52, får, om han påbörjat sin utbildning före den 9 oktober 1981, anses kvalificerad att inom den medlemsstaten fullgöra de åligganden som tillkommer den som avses i artikel 52, förutsatt att han före den 9 oktober 1991 kan hänvisa till minst två års erfarenhet i ett eller flera företag som innehar tillstånd till tillverkning. Härmed avses tillverkningskontroll och/eller kvalitativ eller kvantitativ analys av aktiva substanser samt sådan undersökning och kontroll under direkt ledning av en i artikel 52 avsedd person som behövs för att säkerställa kvalitén hos veterinärmedicinska läkemedel.

Om personen i fråga förvärvat praktisk erfarenhet av det slag som åsyftas i första stycket innan den 9 oktober 1971, skall ytterligare ett års praktik enligt villkoren i första stycket fullgöras av honom omedelbart innan han anlitas för de uppgifter som här avses.

Artikel 55

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att den person med särskild kompetens som avses i artikel 52, utan att det inverkar menligt på hans förhållande till innehavaren av tillståndet till tillverkning, i samband med förfaranden som åsyftas i artikel 56 bär ansvaret för

a) att varje tillverkningssats av veterinärmedicinska läkemedel som framställts i den berörda medlemsstaten har tillverkats och kontrol-

▼B

lerats i enlighet med den lagstiftning som gäller i medlemsstaten och i överensstämmelse med villkoren för försäljningstillståndet,

▼M1

b) att varje tillverkningssats av veterinärmedicinska läkemedel som kommer från tredje land, även om tillverkningen har skett i gemenskapen, har undergått en fullständig kvalitativ analys i en medlemsstat, en kvantitativ analys av åtminstone alla de aktiva substanserna och alla andra undersökningar eller kontroller som krävs för att garantera de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet i enlighet med de krav som legat till grund för godkännandet för försäljning.

▼B

De tillverkningssatser av veterinärmedicinska läkemedel som genomgått sådan kontroll i en medlemsstat skall undantas från nämnda kontroller om de när de förs ut på marknaden i en annan medlemsstat åtföljs av ett analysbesked som undertecknats av en person med den särskilda kompetensen.

2. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel som importeras från ett tredje land, med vilket gemenskapen har träffat lämpliga föranstaltningar för att säkerställa att läkemedelstillverkaren tillämpar normer för god tillverkningssed som minst är likvärdiga med dem som fastställts av gemenskapen samt att de kontroller, som avses i punkt 1 första stycket b, har utförts i exportlandet, får personen med särskild kompetens befrias från sitt ansvar att utföra dessa kontroller.

3. I samtliga fall, och särskilt när de veterinärmedicinska läkemedlen släpps ut till försäljning, gäller att den som har särskild kompetens måste intyga, i en journal eller annan likvärdig handling som upprättats för detta ändamål, att varje tillverkningssats uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Journalen eller den därmed likvärdiga handlingen skall hållas aktuell i takt med produktionen och hållas disponibel för kontrollmyndighetens företrädare under den tid som fastställts i medlemsstatens bestämmelser och i varje fall under minst fem år.

Artikel 56

Medlemsstaterna skall säkerställa att de åligganden fullgörs som ankommer på den som har särskild kompetens enligt artikel 52. Detta kan ske antingen genom lämpliga myndighetsåtgärder eller genom uppställande av yrkesetiska regler.

Medlemsstaterna får föreskriva att en sådan person interimistiskt kan avstängas efter det att ett administrativt eller disciplinärt förfarande har inletts mot honom på grund av hans underlåtenhet att fullgöra sina skyldigheter.

Artikel 57

Bestämmelserna i denna avdelning skall tillämpas på homeopatika avsedda för djur.

AVDELNING V

ETIKETTERING OCH PACKSEDLAR

Artikel 58

1. ►M1 Utom när det gäller de läkemedel som avses i artikel 17.1 skall den behöriga myndigheten godkänna läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen för veterinärmedicinska läkemedel. Följande information skall framgå med tydlig text på förpackningen och överensstämma med de uppgifter och handlingar som skall lämnas i enlighet med artiklarna 12-13d och i sammanfattningen av produktens egenskaper: ◄

▼M1

a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform. Den gängse benämningen skall anges om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och om dess namn är ett fantasinamn.

b) En deklaration av de aktiva substanserna med angivande av såväl art som mängd per dosenhet eller, beroende på administreringssätt, för en bestämd volym eller viktenhet med användning av de gängse benämningarna.

▼B

c) Tillverkarens satsnummer.

d) Numret på godkännandet för försäljning.

▼M1

e) Namn eller firma och stadigvarande adress eller driftställe för innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall dennes företrädare.

f) De djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett samt administreringssätt och, vid behov, administreringsväg. En tom yta skall lämnas där den föreskrivna doseringen kan anges.

g) Karenstiden för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur skall anges för samtliga berörda djurarter och för olika livsmedelsprodukter (kött och slaktbiprodukter, ägg, mjölk, honung), inbegripet uppgift om när denna tidsperiod är lika med noll.

▼B

h) Utgångsdatum i klartext.

i) Särskilda förvaringsföreskrifter, i förekommande fall.

▼M1

j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända läkemedel eller av avfall som härrör från veterinärmedicinska läkemedel om så erfordras, samt en hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem.

▼B

k) Uppgifter som måste anges enligt artikel 26.1, i förekommande fall.

▼M1

l) Texten ”Enbart för behandling av djur” eller, för de läkemedel som avses i artikel 67, texten ”Enbart för behandling av djur - tillhandahålls endast efter förskrivning från veterinär”.

▼B

2. Läkemedelsform och mängdangivelse genom vikt, volym eller antal dosenheter behöver endast anges på den yttre förpackningen.

3. Bestämmelserna i bilaga 1, del 1 avsnitt A skall, i den mån de berör den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av veterinärmedicinska läkemedel med avseende på aktiva substanser, gälla beträffande de uppgifter som skall lämnas enligt punkt 1 b.

4. De uppgifter som nämns i punkt 1 f-1 l skall anges på den yttre förpackningen och på läkemedelsbehållaren på språket eller språken i det land där läkemedlen släpps ut på marknaden.

▼M1

5. För de läkemedel för vilka godkännande för försäljning beviljats enligt förordning (EG) nr 726/2004 får medlemsstaterna tillåta eller kräva att den yttre förpackningen innehåller ytterligare upplysningar om distribution, innehav, försäljning eller nödvändiga försiktighetsåtgärder, under förutsättning att dessa upplysningar inte strider mot gemenskapslagstiftningen eller mot villkoren för godkännandet för försäljning, och att de inte är av reklamkaraktär.

▼M1

Dessa ytterligare uppgifter skall lämnas i en ruta med blå ram, för att de klart skall kunna skiljas från de uppgifter som föreskrivs i punkt 1.

▼B

Artikel 59

▼M1

1. I fråga om ampuller skall de uppgifter som räknas upp i artikel 58.1 anges på den yttre förpackningen. På läkemedelsbehållarna räcker det med

▼B

— det veterinärmedicinska läkemedlets namn,

— mängden aktiva substanser,

— administeringsväg,

— tillverkarens satsnummer,

— utgångsdatum,

— påskriften ”Enbart för behandling av djur”.

▼M1

2. I fråga om andra små endosbehållare än ampuller, på vilka det inte är möjligt att ange uppgifterna enligt punkt 1, skall föreskrifterna i artikel 58.1-58.3 gälla endast för den yttre förpackningen.

3. De uppgifter som nämns i punkt 1 tredje och sjätte strecksatserna skall anges på den yttre förpackningen och på läkemedelsbehållaren på språket eller språken i det land där läkemedlet har släppts ut på marknaden.

Artikel 60

När yttre förpackning saknas skall samtliga uppgifter som enligt artiklarna 58 och 59 skall finnas där i stället anges på läkemedelsbehållaren.

▼B

Artikel 61

▼M1

1. En bipacksedel skall ingå i förpackningen, såvida inte alla uppgifter som krävs enligt denna artikel återges på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att bipacksedeln endast avser det veterinärmedicinska läkemedel som den packats med. Bipacksedeln skall vara avfattad så att den kan förstås av allmänheten och på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet saluförs.

Bestämmelsen i första stycket hindrar inte att bipacksedeln avfattas på flera språk, förutsatt att samma uppgifter anges på alla språk.

De behöriga myndigheterna får undanta enskilda veterinärmedicinska läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln skall innehålla vissa uppgifter samt att bipacksedeln skall vara avfattade på det eller de officiella språken i den medlemsstat där produkten har släppts ut på marknaden, om läkemedlet är avsett att enbart administreras av en veterinär.

2. De behöriga myndigheterna skall godkänna bipacksedeln. Den skall innehålla minst följande information i den angivna ordningen, och den skall överensstämma med de uppgifter och handlingar som lämnats i enlighet med artiklarna 12-13d och i den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper:

a) Namn eller firma och stadigvarande adress eller säte för innehavaren av godkännandet för försäljning och för tillverkaren, och i förekommande fall innehavarens företrädare.

▼M1

b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform. Den gängse benämningen skall anges om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och om dess namn är ett fantasinamn. När läkemedlet godkänns i enlighet med förfarandet i artiklarna 31-43 och har olika namn i de olika medlemsstaterna, skall det ingå en förteckning över de namn som godkänts i varje medlemsstat.

▼B

c) Huvudsakliga terapeutiska indikationer.

d) Kontraindikationer och biverkningar i den mån dessa uppgifter är nödvändiga för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

e) De djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett, doseringen för varje djurart, administreringssätt och administreringsväg och anvisning om hur läkemedlet konkret skall användas, om så är nödvändigt.

f) Den läkemedelsfria tiden, även om den är noll, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel som administreras till livsmedelsproducerande djur.

g) Särskilda förvaringsföreskrifter, i förekommande fall.

h) Uppgifter som måste anges i enlighet med artikel 26.1, i förekommande fall.

i) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel, om så erfordras.

▼M1

_____

Artikel 62

Om någon bryter mot bestämmelserna i denna avdelning och trots skriftlig uppmaning underlåter att rätta sig efter dessa, får de behöriga myndigheterna i medlemsstaten tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning.

▼B

Artikel 63

Medlemsstaternas krav vad gäller villkor för distribution till allmänheten, utsättande av priser på veterinärmedicinska läkemedel och immateriella rättigheter skall inte påverkas av bestämmelserna i denna avdelning.

Artikel 64

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 2 skall homeopatika avsedda för djur vara *försedda med etikett i överensstämmelse med bestämmelserna i denna avdelning och* skall kunna kännas igen genom texten ”homeopatikum för veterinärmedicinskt bruk” som tryckts tydligt och lättläst på etiketten.

▼M1

2. Förutom att texten ”homeopatiskt läkemedel för veterinärmedicinskt bruk utan erkända terapeutiska indikationer” skall anges tydligt, skall märkningen och i förekommande fall bipacksedeln, för sådana homeopatiska läkemedel som avses i artikel 17.1 endast innehålla följande uppgifter:

— Det vetenskapliga namnet på stamprodukten (eller stamprodukterna) åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används i enlighet med artikel 1.8. Om ett homeopa-

▼M1

tikum avsett för djur består av två eller flera stamprodukter, får märkningen innehålla det vetenskapliga namnet förutom ett fantasinamn.

▼B

— Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning av produkten samt, i tillämpliga fall, tillverkaren.

— Administrationssätt och, om så är nödvändigt, administrationsväg.

— Utgångsdatum i klartext (månad, år).

— Beredningsform.

— Försäljningsförpackningens innehåll.

— Eventuella särskilda lagringsföreskrifter.

— Avsedd djurart.

— Om så är nödvändigt, en särskild varningstext beträffande medlet.

— Tillverkarens satsnummer.

— Registreringsnummer.

▼M1

AVDELNING VI

INNEHAV, DISTRIBUTION OCH DETALJFÖRSÄLJNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

▼B

Artikel 65

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att partihandel med veterinärmedicinska läkemedel sker med tillstånd och se till att handläggningstiden för en ansökan om tillstånd inte överskrider 90 dagar räknat från det datum då den ansvariga myndigheten tar emot ansökan.

Medlemsstaterna får också medge undantag för leverans av små mängder av veterinärmedicinska läkemedel från en detaljist till en annan.

2. För distributionstillstånd krävs att sökanden har tillgång till personal med teknisk kompetens och lämpliga och tillräckliga lokaler i enlighet med de krav som fastställts i den berörda medlemsstaten i fråga om lagerhållning och hantering av veterinärmedicinska läkemedel.

3. Den som innehar distributionstillstånd skall åläggas att föra noggranna register. Minst följande uppgifter skall noteras i fråga om varje inkommande och utgående transaktion:

a) Datum.

b) Det veterinärmedicinska läkemedlets exakta identitet.

c) Tillverkarens satsnummer; utgångsdatum.

d) Erhållen eller levererad mängd.

e) Leverantörens eller mottagarens namn och adress.

Minst en gång om året skall göras en ingående granskning för att jämföra in- och utgående leveranser med den aktuella lagersituationen, varvid alla avvikelser skall noteras.

Register skall hållas tillgängliga för granskning av de ansvariga myndigheterna under en tid av minst tre år.

▼M1

3a. Innehavaren av ett distributionstillstånd skall ha en beredskapsplan som garanterar att det vid behov är möjligt att genomföra en snabb indragning av ett läkemedel efter beslut av de behöriga myndigheterna eller genom åtagande i samarbete med tillverkaren av läkemedlet i fråga eller med innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼B

4. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att partihandlare levererar veterinärmedicinska läkemedel endera till personer som innehar tillstånd att bedriva detaljhandel enligt artikel 66 eller till andra personer som har rätt att ta emot veterinärmedicinska läkemedel från partihandlare.

▼M1

5. En distributör som inte är innehavare av godkännandet för försäljning och som importerar ett läkemedel från en annan medlemsstat skall meddela innehavaren av godkännandet för försäljning och den behöriga myndigheten i den medlemsstat dit läkemedlet skall importeras om sin avsikt att importera det. För läkemedel som inte omfattas av ett godkännande i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 skall underrättelsen till den behöriga myndigheten inte påverka tilläggsförfaranden som föreskrivs i den medlemsstatens lagstiftning.

▼B

Artikel 66

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel endast bedrivs av personer som innehar tillstånd till sådan verksamhet enligt den berörda medlemsstatens lagstiftning.

2. ►M1 Var och en som har rätt i enlighet med punkt 1 att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel skall vara skyldig att föra utförliga register över receptbelagda veterinärmedicinska läkemedel, och följande uppgifter skall noteras för alla in- och utgående transaktioner: ◄

a) Datum.

b) De veterinärmedicinska läkemedlens exakta namn eller beteckning.

c) Tillverkarens satsnummer.

d) In- och utgående kvantitet.

e) Namn och adress på leverantören eller mottagaren.

f) Om relevant, namn och adress på den förskrivande veterinären jämte en kopia av receptet.

Minst en gång årligen skall det göras en grundlig revision och inkommande och utgående läkemedel skall stämmas av mot dem som vid tillfället i fråga finns i lager, varvid alla avvikelser skall noteras.

▼M1

Dessa register skall hållas tillgängliga för granskning av de behöriga myndigheterna under en tid av fem år.

3. Medlemsstaterna får inom det egna territoriet tillåta att veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur och som endast kan fås mot veterinärrecept, lämnas ut av, eller under överinseende av, en registrerad person som svarar för kvalifikationer, registerföring och rapportering i den utsträckning som krävs enligt nationell lagstiftning. Medlemsstaterna skall underrätta kommissionen om de relevanta nationella bestämmelserna. Denna bestämmelse gäller inte utlämnande av veterinärmedicinska läkemedel för oral eller parenteral behandling av bakterieinfektioner.

———————

▼B

Artikel 67

▼M1

Utan att det påverkar tillämpningen av strängare gemenskapsrättsliga eller nationella bestämmelser i fråga om utlämnande av veterinärmedicinska lä-

▼M1

kemedel skall, av hänsyn till människors och djurs hälsa, krävas recept för utelämnande till allmänheten av följande veterinärmedicinska läkemedel:

▼B

a) Läkemedel som omfattas av officiella begränsningar sådana som

— begränsningar på grund av tillämpning av FN-konventioner som rör narkotiska och psykotropa substanser,

— begränsningar i användningen av veterinärmedicinska läkemedel på grund av gemenskapsrätten.

▼M1

aa) Veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur.

Medlemsstaterna får dock bevilja undantag från detta krav enligt de kriterier som fastställts i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

Medlemsstaterna får fortsätta att tillämpa nationella bestämmelser fram till

i) tillämpningsdatum för det beslut som antagits i enlighet med första stycket, eller

ii) den 1 januari 2007 om inget sådant beslut antagits senast den 31 december 2006.

▼B

b) Läkemedel som kräver särskild försiktighet från veterinärens sida för att undvika all onödig risk för

— den djurart som medlet är avsett för,

— den som administrerar läkemedlen till djuret,

▼M1

_____

▼B

— miljön.

c) De läkemedel som är avsedda för behandlingar eller sjukdomsprocesser som kräver en på förhand ställd exakt diagnos eller vilkas användning kan vålla effekter som förhindrar eller försvårar efterföljande diagnostiska eller terapeutiska åtgärder.

▼M1

d) Officinella beredningar enligt artikel 3.2 b avsedda för livsmedelsproducerande djur.

Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder avseende receptbelagda läkemedel för att se till att den mängd som föreskrivs och lämnas ut begränsas till vad som är nödvändigt för den aktuella behandlingen eller terapin.

Dessutom krävs recept för sådana nya veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans vars användning i veterinärmedicinska läkemedel har varit tillåten i mindre än fem år.

▼B

Artikel 68

1. Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att endast personer med tillstånd i enlighet med gällande nationella lagstiftning innehar eller har uppsikt över veterinärmedicinska läkemedel eller substanser som kan användas som veterinärmedicinska läkemedel med anabola, antiifektiösa, antiparasitära, antiinflammatoriska, hormonella eller psykotropa egenskaper.

2. Medlemsstaterna skall föra register över tillverkare och försäljare med tillstånd att inneha aktiva substanser med de egenskaper som avses i punkt 1, och som kan användas för framställning av veterinärmedicinska

▼B

läkemedel. De berörda personerna måste föra utförliga register över alla transaktioner med substanser som kan användas för framställning av veterinärmedicinska läkemedel och hålla dessa register tillgängliga för inspektion av de ansvariga myndigheterna under en tid av minst tre år.

3. Alla ändringar som behöver göras i den förteckning över substanser som avses i punkt 1 skall verkställas i enlighet med den procedur som avses i artikel 89.2.

Artikel 69

▼M1

Medlemsstaterna skall se till att de personer som äger eller håller livsmedelsproducerande djur kan styrka inköp, innehav och administration av veterinärmedicinska läkemedel för dessa djur under en period på fem år efter administreringen, bl.a. när djuret slaktas under femårsperioden.

▼B

Medlemsstaterna får i synnerhet kräva att minst följande uppgifter registreras:

a) Datum.

b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.

c) Mängd.

d) Namn och adress på den som levererat det veterinärmedicinska läkemedlet.

e) Identifiering av de djur som behandlats.

Artikel 70

▼M1

Genom undantag från artikel 9 och utan att det påverkar tillämpningen av artikel 67 skall medlemsstaterna se till att veterinärer som tjänstgör i en annan medlemsstat har rätt att medföra och administrera till djur mindre mängder som inte överstiger dagsbehovet av andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, om dessa läkemedel inte är godkända för användning inom den medlemsstat i vilken han tjänstgör (nedan kallad ”värdlandet”), på följande villkor:

▼B

a) Försäljningstillstånd i enlighet med artiklarna 5, 7 och 8 har utfärdats av de ansvariga myndigheterna i den medlemsstat i vilken veterinären tjänstgör.

b) De veterinärmedicinska läkemedlen transporteras av veterinären i tillverkarens originalförpackning.

c) De veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att ges till livsmedelsproducerande djur har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser som de läkemedel som godkänts i enlighet med artiklarna 5, 7 och 8 i den medlemsstat som utgör värdland.

d) En veterinär som tjänstgör i en annan medlemsstat skall ta del av de yrkesetiska regler som gäller i den medlemsstaten. Han skall se till att den läkemedelsfria tid som angivits på märkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet ifråga iakttas, såvida han inte har goda skäl hävda att en längre läkemedelsfri tid bör tillämpas för att stå i överensstämmelse med dessa yrkesetiska regler.

e) Veterinären skall till ägare eller vårdare av de djur som behandlas i den medlemsstat som är värdland endast tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel som är tillåtna i enlighet med bestämmelserna i värdlandet. Härvid skall han tillhandahålla endast vad som är nödvändigt för de djur han behandlar och endast de minimikvantiteter av

▼B

veterinärmedicinska läkemedel som krävs för att genomföra behandlingen av de berörda djuren.

f) Veterinären skall åläggas att föra en utförlig journal över de djur som behandlas, diagnos, vilka veterinärmedicinska läkemedel som administreras, vilken dosering som tillämpas, behandlingstidens längd och vilken läkemedelsfri tid som tillämpas. Dessa anteckningar skall hållas tillgängliga för de ansvariga myndigheterna i värdlandet under en period av minst tre år.

g) Det totala sortimentet och de mängder av veterinärmedicinska läkemedel som veterinären för med sig skall inte överstiga vad som i allmänhet krävs för att täcka det dagliga behovet i enlighet med god veterinärsed.

Artikel 71

1. I frånvaro av särskild gemenskapslagstiftning om användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel för utrotning eller kontroll av djursjukdomar kan en medlemsstat i enlighet med sin nationella lagstiftning förbjuda tillverkning, import, innehav, försäljning tillhandahållande och/eller användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel inom hela eller en del av sitt territorium, om det kunnat fastställas att

a) administrering av läkemedlet till djur inverkar på genomförandet av ett nationellt program för diagnos, kontroll eller utrotning av någon djursjukdom eller orsakar svårigheter när det gäller att fastställa frånvaro av någon förorening hos levande djur eller i livsmedel eller i andra produkter som erhållits från behandlade djur,

b) den sjukdom som läkemedlet avser att framkalla immunitet emot i stort sett saknas inom det berörda territoriet.

▼M1

Medlemsstaten får också åberopa bestämmelserna i första stycket för att avslå en ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med ett sådant decentraliserat förfarande som avses i artiklarna 31-43.

▼B

2. De ansvariga myndigheterna i medlemssaten skall underrätta kommissionen om samtliga fall på vilka bestämmelserna i punkt 1 tillämpas.

AVDELNING VII

SÄKERHETSÖVERVAKNING

Artikel 72

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att främja att misstänkta biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel anmäls till de ansvariga myndigheterna.

▼M1

2. Medlemsstaterna får föreskriva särskilda krav för veterinärer och annan hälso- och sjukvårdspersonal i fråga om rapportering av misstänkta allvarliga eller oväntade biverkningar och biverkningar hos människor.

▼B

Artikel 73

▼M1

Medlemsstaterna skall ha ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa att lämpliga och harmoniserade föreskrifter avseende de veterinärmedicinska läkemedel som är godkända i gemenskapen antas, med beaktande av de uppgifter som framkommit om misstänkta biverkningar

▼M1

av veterinärmedicinska läkemedel vid normal användning. Detta system skall användas för att samla in information som är av betydelse för kontrollen av veterinärmedicinska läkemedel, särskilt i fråga om sådana biverkningar hos djur och människor som är förbundna med användningen av veterinärmedicinska läkemedel, samt för att vetenskapligt utvärdera denna information.

▼B

Informationen skall kopplas till tillgängliga uppgifter om försäljning och förskrivning av veterinärmedicinska läkemedel.

▼M1

Medlemsstaterna skall se till att lämplig information som samlas in med hjälp av detta system överlämnas till de andra medlemsstaterna och till myndigheten. Informationen skall registreras i den databas som avses i artikel 57.1 andra stycket k i förordning (EG) nr 726/2004 och skall ständigt vara tillgänglig för alla medlemsstater och utan dröjsmål för allmänheten.

▼B

I detta system skall också beaktas all tillgänglig information som rör brist på förutsedd effektivitet, icke avsedd användning (”off-label”-användning), bedömning av karensperioden och om potentiella miljöproblem som kan förorsakas av användning av läkemedlet, som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen, och tolkningen skall göras i enlighet med de riktlinjer från kommissionen som avses i artikel 77.1.

▼M1

Artikel 73a

De behöriga myndigheterna skall kontinuerligt kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för säkerhetsövervakning, kommunikationsnät och marknadsövervakning i syfte att säkerställa deras oberoende.

▼B

Artikel 74

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall fortlöpande och oavbrutet till sitt förfogande ha en person som är ansvarig för säkerhetsövervakning och som har lämpliga kvalifikationer.

▼M1

Denna kvalificerade person skall vara hemmahörande i gemenskapen och skall ansvara för följande:

▼B

a) Upprättande och vidmakthållande av ett system som säkerställer att information om samtliga misstänkta biverkningar som rapporteras till företagets personal och representanter samlas in och granskas så att de finns tillgängliga på åtminstone ett ställe inom gemenskapen.

b) Utarbetande av de rapporter till de ansvariga myndigheterna, som avses i artikel 75, i en form som dessa myndigheter kan fastställa enligt de riktlinjer som avses i artikel 77.1.

c) Säkerställande av att varje begäran från de ansvariga myndigheterna om kompletterande information som är nödvändig för att bedöma nyttan och riskerna med ett veterinärmedicinskt läkemedel besvaras fullständigt och utan dröjsmål, även i de fall informationen gäller försäljningsvolymen eller antal förskrivningar av det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet.

d) De ansvariga myndigheternas tillhandahållande av eventuella ytterligare uppgifter som har betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med ett veterinärmedicinskt läkemedel, inbegripet relevant

▼B

information om övervakningsundersökningar efter det att produkten släppts ut på marknaden.

▼M1

Artikel 75

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall föra detaljerade register över samtliga misstänkta biverkningar inom gemenskapen eller i tredje land.

Uppgifterna om dessa biverkningar skall, utom i undantagsfall, lämnas i form av en rapport som förmedlas på elektronisk väg och i överensstämmelse med riktlinjerna i artikel 77.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall registrera alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som kan hänföras till användningen av veterinärmedicinska läkemedel och som har kommit till dennes kännedom, samt omgående rapportera dem till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där biverkningen inträffat, och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall också registrera alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som kan knytas till användningen av veterinärmedicinska läkemedel, som denne rimligen borde känna till, och omgående rapportera dem till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där händelsen inträffat, och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall se till att alla misstänkta allvarliga eller oförutsedda biverkningar och misstänkta biverkningar hos människor och varje misstänkt överföring av ett smittämnen via ett veterinärmedicinska läkemedel som inträffar i tredje land omgående och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs rapporteras i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 77.1, så att de finns tillgängliga för myndigheten och de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt för försäljning.

4. Med avvikelse från punkterna 2 och 3 skall innehavaren av godkännandet för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som omfattas av direktiv 87/22/EEG eller som har omfattats av förfarandet för godkännande för försäljning enligt artiklarna 31 och 32 i det här direktivet eller som omfattas av förfarandena i artiklarna 36, 37 och 38 i det här direktivet, dessutom se till att alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som inträffar inom gemenskapen rapporteras så att dessa uppgifter finns tillgängliga för referensmedlemsstaten eller för en behörig myndighet som utsetts till referensmedlemsstat. Referensmedlemsstaten skall ansvara för analys och uppföljning av sådana biverkningar.

5. Om inte andra krav har fastställts som villkor för godkännandet för försäljning, eller fastställts senare i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 77.1, skall rapporter om alla biverkningar överlämnas till de behöriga myndigheterna i form av en periodisk säkerhetsrapport, omedelbart efter begäran eller åtminstone var sjätte månad efter det att godkännandet för försäljning beviljades fram till utsläppandet på marknaden. Periodiska säkerhetsrapporter skall även överlämnas omedelbart efter begäran eller åtminstone var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden och en gång om året under de följande två åren. Därefter skall rapporterna överlämnas vart tredje år eller omedelbart efter begäran.

De periodiska säkerhetsrapporterna skall innehålla en vetenskaplig utvärdering av det veterinärmedicinska läkemedlets risk/nyttaförhållande.

6. Ändringar i punkt 5 kan antas i enlighet med förfarandet i artikel 89.2 mot bakgrund av den erfarenhet som vunnits i samband med tillämpningen.

▼M1

7. Efter det att godkännandet för försäljning beviljats får innehavaren av detta godkännande begära en ändring av de perioder som avses i punkt 5 i denna artikel, i enlighet med förfarandet i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 ([1]).

8. Innehavare av godkännanden för försäljning får inte ge allmänheten information som rör säkerhetsövervakningen om dennes godkända veterinärläkemedel, utan att först eller vid samma tillfälle underrättat den behöriga myndigheten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall alltid se till att informationen presenteras objektivt och utan att vara missledande.

Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av ett godkännande för försäljning som åsidosätter dessa skyldigheter kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

▼B

Artikel 76

▼M1

1. Myndigheten skall tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen upprätta ett nätverk för databehandling för att underlätta utbytet av information om säkerhetsövervakningen av veterinärmedicinska läkemedel som saluförs inom gemenskapen, i syfte att låta alla behöriga myndigheter ta del av informationen samtidigt.

▼B

2. Med hjälp av det nätverk som avses i punkt 1 skall medlemsstaterna säkerställa att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor, enligt de riktlinjer som avses i artikel 77.1, som inträffat på deras territorium görs tillgängliga för myndigheten och övriga medlemsstater utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att de anmälts.

3. Medlemsstaterna skall säkerställa att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som inträffat på deras territorium görs tillgängliga för innehavaren av godkännandet för försäljning utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att de anmälts.

Artikel 77

1. För att underlätta informationsutbytet om säkerhetsövervakning inom gemenskapen skall kommissionen i samråd med myndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma riktlinjer för hur rapporter om biverkningar skall samlas in, kontrolleras och presenteras, inbegripet tekniska krav för informationsutbyte på elektronisk väg om veterinärmedicinsk säkerhetsövervakning i enlighet med internationellt godkänd terminologi.

▼M1

I enlighet med riktlinjerna skall innehavaren av godkännandet för försäljningen vid översändandet av rapporterna om biverkningar använda en internationellt vedertagen veterinärmedicinsk terminologi.

Kommissionen skall offentliggöra dessa riktlinjer och de skall utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbete som utförs på säkerhetsövervakningens område.

▼B

2. För tolkning av de definitioner som avses i artikel 1.10-1.16 och de principer som beskrivs i denna avdelning skall innehavaren av godkännandet för försäljning och de ansvariga myndigheterna hänvisas till de riktlinjer som avses i 1.

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

▼B

Artikel 78

1. Om en medlemsstat efter att ha utvärderat uppgifter som rör säkerhetsövervakning av veterinärmedicinska läkemedel kommer till slutsatsen att ett godkännande för försäljning bör dras in tillfälligt, återkallas eller ändras för att begränsa indikationerna eller tillgängligheten, ändra posologin, lägga till en kontraindikation eller en ny försiktighetsåtgärd, skall den utan dröjsmål underrätta myndigheten, de övriga medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼M1

2. Om en brådskande åtgärd är nödvändig för att skydda djurs eller människors hälsa får den berörda medlemsstaten tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel, förutsatt att myndigheten, kommissionen och övriga medlemsstater underrättas om detta senast följande vardag.

3. När myndigheten underrättas i enlighet med punkterna 1 och 2 skall den lämna sitt yttrande så snabbt som möjligt beroende på hur brådskande frågan är.

På grundval av detta yttrande kan kommissionen begära att alla medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

Slutliga åtgärder skall antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 89.3.

▼B

Artikel 79

Varje ändring som kan visa sig nödvändig för att anpassa bestämmelserna i artiklarna 72-78 med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen skall antas enligt förfarandet i artikel 89.2.

AVDELNING VIII

ÖVERVAKNING OCH SANKTIONER

Artikel 80

▼M1

1. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten skall genom upprepade inspektioner och vid behov inspektioner utan förvarning och, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt läkemedelslaboratorium eller ett annat laboratorium som anvisats för detta ändamål i uppdrag att göra stickprovskontroller se till att de rättsliga kraven i fråga om veterinärmedicinska läkemedel uppfylles.

Den behöriga myndigheten får också utan förvarning genomföra inspektioner hos tillverkare av aktiva substanser som används som utgångsmaterial vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel och i lokaler som tillhör innehavare av godkännanden för försäljning, om den anser att det finns skäl att förmoda att bestämmelserna i artikel 51 inte följs. Sådana inspektioner får också göras på begäran av en annan medlemsstat, kommissionen eller myndigheten.

För att kontrollera att de uppgifter som lämnats för erhållande av ett intyg om överensstämmelse är förenliga med monografierna i Europeiska farmakopén får standardiseringsorganet för nomenklatur och kvalitetsnormer enligt konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé ([1]) (Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet) vända sig till kommissionen eller myndigheten för att begära en sådan inspektion när utgångsmaterialet är föremål för en monografi i Europeiska farmakopén.

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

▼M1

Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten får göra en inspektion hos en tillverkare av utgångsmaterial på tillverkarens egen begäran.

Sådana inspektioner skall genomföras av bemyndigade tjänstemän vid den behöriga myndigheten, med befogenhet att

a) inspektera enheter för tillverkning och försäljning och varje laboratorium som innehavare av tillverkningstillstånd har anförtrott uppgiften att svara för de kontroller som avses i artikel 24,

b) ta prov även med syfte att få en oberoende analys utförd av ett officiellt läkemedelslaboratorium eller av ett annat laboratorium som en medlemsstat anvisat för detta ändamål,

c) granska alla handlingar av betydelse för inspektionen under iakttagande av de bestämmelser som gällde i medlemsstaterna den 9 oktober 1981 gäller i medlemsstaterna och som innebär inskränkningar i rätten att kräva beskrivning av tillverkningsmetod,

d) inspektera affärslokaler, register och dokument hos innehavarna av godkännanden för försäljning eller hos varje företag som av innehavaren fått i uppdrag att genomföra de åtgärder som beskrivs i avdelning VII, särskilt i artiklarna 74 och 75.

▼B

2. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att de tillverkningsprocesser som används vid tillverkningen av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är fullständigt validerade och att likformigheten från sats till sats är säkerställd.

▼M1

3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 skall de godkända företrädare som företräder den behöriga myndigheten rapportera huruvida de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som avses i artikel 51, eller i förekommande fall, de krav som anges i avdelning VII efterlevs. Innehållet i dessa rapporter skall överlämnas till den tillverkare eller innehavare av godkännande för försäljning som varit föremål för inspektionen.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskommelser mellan gemenskapen och tredje land får en medlemsstat, kommissionen eller myndigheten begära att en tillverkare som är etablerad i ett tredje land underkastar sig en sådan inspektion som avses i punkt 1.

5. Inom 90 dagar efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 skall ett intyg om god tillverkningssed utfärdas för tillverkaren, om inspektionen leder till slutsatsen att tillverkaren följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställs i gemenskapslagstiftningen.

Om en inspektion görs på begäran av Europeiska farmakopén skall det, om det är tillämpligt, utfärdas ett intyg om överensstämmelse med monografin i farmakopén.

6. Medlemsstaterna skall införa de intyg om god tillverkningssed som de utfärdar i en gemenskapsdatabas som myndigheten skall föra på gemenskapens vägnar.

7. Om en sådan inspektion som avses i punkt 1 leder till slutsatsen att tillverkaren inte följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställs i gemenskapslagstiftningen, skall en uppgift om detta införas i den gemenskapsdatabas som avses i punkt 6.

▼B

Artikel 81

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att innehavaren av godkännande för försäljning och, i förekommande fall innehavaren av tillverkningstillstånd, styrker att kontroll av det veterinärmedicinska läkemedlet och/eller beståndsdelarna jämte mellansteg i tillverk-

▼B

ningsprocessen har verkställts enligt de metoder som redovisades i anslutning till ansökan om godkännande för försäljning.

2. Vid tillämpning av punkt 1 får medlemsstaterna ålägga dem som ansvarar för försäljning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel att tillställa de ansvariga myndigheterna kopior av samtliga undersökningsprotokoll, undertecknade av en person med särskild kompetens i enlighet med artikel 55.

Innehavaren av godkännande för försäljning för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel skall se till att ett tillräckligt antal representativa prover av varje sats av de veterinärmedicinska läkemedlen hålls i lager åtminstone fram till utgångsdatum och skall på begäran omgående överlämna prover till de ansvariga myndigheterna.

▼M1

Artikel 82

1. Om en medlemsstat anser det nödvändigt av hänsyn till djurs eller människors hälsa, får den ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel att, innan läkemedlet sätts i omlopp, lämna in prover på produkten och/eller läkemedlet för analys vid ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller.

2. På de behöriga myndigheternas begäran skall innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt tillhandahålla de prov som avses i punkt 1 tillsammans med de undersökningsprotokoll som avses i artikel 81.2.

Den behöriga myndigheten skall informera övriga medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt och Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet om sin avsikt att kontrollera den eller de aktuella satserna.

I så fall får inte de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat tillämpa bestämmelserna i punkt 1.

3. Efter att ha granskat de undersökningsprotokoll som avses i artikel 81.2 skall det laboratorium som har ansvaret för undersökningarna, på de tillhandahållna proverna göra om samtliga prov som tillverkaren genomfört på den färdiga produkten i enlighet med bestämmelserna om detta i akten för beviljandet av ett godkännande för försäljning.

Förteckningen över de prover som skall göras om av det laboratorium som har ansvaret för undersökningen kan begränsas till de mest motiverade proven, under förutsättning att medlemsstaterna är eniga om det, och i förekommande fall i samråd med Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet.

För sådana veterinärmedicinska immunologiska läkemedel som är föremål för ett godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004 får förteckningen över de prover som skall upprepas inte begränsas utan tillstyrkande av myndigheten.

4. Samtliga berörda medlemsstater skall godta resultaten av dessa prover.

5. Medlemsstaterna skall, utom när kommissionen har fått meddelande om att analyserna kräver längre tid, se till att ifrågavarande undersökning slutförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

Den behöriga myndigheten skall inom samma tidsfrist meddela resultaten av dessa prover till de berörda medlemsstaterna, Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet, innehavaren av godkännandet och i förekommande fall även tillverkaren.

Om en behörig myndighet konstaterar att en sats av ett veterinärmedicinskt immunologiskt läkemedel inte överensstämmer med tillverkarens undersökningsprotokoll eller med de villkor som fastställts för beviljande av godkännande för försäljning skall den vidta alla nödvändiga åtgärder gentemot innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall tillverkaren, samt informera andra medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt.

▼B

Artikel 83

1. ►M1 De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna skall tillfälligt återkalla, upphäva, dra tillbaka eller ändra godkännandet för försäljning om följande står klart: ◄

▼M1

a) Risk/nyttaförhållandet är ogynnsamt för det veterinärmedicinska läkemedlet vid den användning som godkänts, särskilt med hänsyn till djurens hälsa och välbefinnande och konsumentsäkerheten, om godkännandet gäller veterinärmedicinska läkemedel för zooteknisk användning.

▼B

b) Det har inte någon terapeutisk effekt på de djurarter för vilka det är avsett att användas.

c) Dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning överensstämmer inte med vad som uppgivits.

d) Den rekommenderade läkemedelsfria tiden är för kort för att säkerställa att livsmedel som erhållits från behandlade djur inte innehåller några restmängder som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten.

e) Det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs för en användning som är förbjuden enligt andra gemenskapsbestämmelser.

▼M1

_____

f) De uppgifter som har lämnats i ansökningshandlingarna i enlighet med artiklarna 12-13d och artikel 27 är oriktiga.

▼B

g) De kontroller som avses i artikel 81.1 har inte utförts.

▼M1

_____

I avvaktan på gemenskapsregler får de behöriga myndigheterna vägra meddela godkännande för ett veterinärmedicinskt läkemedel, om detta är nödvändigt för att skydda folkhälsan, konsumenternas hälsa eller djurens hälsa.

▼B

2. ►M1 De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna skall tillfälligt återkalla, upphäva, dra tillbaka eller ändra godkännandet för försäljning om det står klart att ◄

▼M1

a) de uppgifter till stöd för ansökan som avses i artiklarna 12-13d inte har ändrats i enlighet med artikel 27.1 och 27.5,

▼B

b) ny information av det slag som avses i artikel 27.3 inte har lämnats till de behöriga myndigheterna.

Artikel 84

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 83 skall medlemsstaterna vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att tillhandahållandet av ett veterinärmedicinskt läkemedel förbjuds och det berörda läkemedlet dras in från marknaden när

▼M1

a) det står klart att nytta/riskförhållandet är ogynnsamt för det veterinärmedicinska läkemedlet vid den användning som godkänts, särskilt med hänsyn till nyttan för djurens hälsa och välbefinnande samt till säkerheten och fördelarna för konsumenternas hälsa, om godkän-

▼M1

nandet gäller veterinärmedicinska läkemedel för zooteknisk användning,

▼B

b) det veterinärmedicinska läkemedlet inte har någon terapeutisk effekt på de djurarter som behandlingen var avsedd för,

c) den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av det veterinärmedicinska läkemedlet inte är såsom uppgivits,

d) den rekommenderade läkemedelsfria tiden är otillräcklig för att säkerställa att livsmedel som erhållits från behandlade djur inte innehåller restmängder som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten,

e) de kontroller som avses i artikel 81.1 inte har verkställts eller något annat krav eller åliggande som rör beviljandet av tillverkningstillstånd inte har uppfyllts.

2. Den behöriga myndigheten kan begränsa förbudet mot tillhandahållande och indragningen från marknaden till att gälla enbart de ifrågasatta tillverkningssatserna.

Artikel 85

1. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat skall tillfälligt dra in eller återkalla tillverkningstillståndet för en produktkategori eller för alla produkter, om något av de krav som fastställts i enlighet med artikel 45 inte längre uppfylls.

2. Vid underlåtenhet att följa bestämmelserna om tillverkning eller import från tredje land får den behöriga myndigheten i en medlemsstat, utöver de åtgärder som föreskrivits i artikel 84, antingen tillfälligt dra in rätten att tillverka eller importera ett veterinärmedicinskt läkemedel från tredje land eller tillfälligt dra in eller återkalla tillverkningstillståndet för en produktkategori eller för alla produkter.

▼M1

3. Medlemsstaterna skall förbjuda reklam riktad till allmänheten för veterinärmedicinska läkemedel som

a) i enlighet med artikel 67 är receptbelagda,

b) innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen som dem som omfattas av Förenta nationernas konventioner från 1961 och 1971.

▼B

Artikel 86

Bestämmelserna i denna avdelning skall gälla för homeopatika avsedda för djur.

Artikel 87

Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder för att uppmuntra veterinärer och andra berörda yrkesutövare att rapportera till de ansvariga myndigheterna om alla oönskade effekter av veterinärmedicinska läkemedel.

AVDELNING IX

STÄNDIG KOMMITTÉ

Artikel 88

De ändringar som är nödvändiga för att anpassa bilaga 1 med hänsyn till de tekniska framstegen skall antas i enlighet med det förfarande som anges i artikel 89.2.

▼B

Artikel 89

1. Kommissionen skall biträdas av en ständig kommitté för veterinärmedicinska läkemedel för anpassning till tekniska framsteg av direktiven för avskaffande av tekniska handelshinder inom sektorn veterinärmedicinska läkemedel, nedan kallad ständiga kommittén.

▼M1

2. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 5 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG skall vara tre månader.

3. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 4 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 4.3 i beslut 1999/468/EG skall vara en månad.

4. Den ständiga kommittén skall själv anta sin arbetsordning. Denna arbetsordning skall offentliggöras.

▼B

AVDELNING X

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

▼M1

Artikel 90

Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att se till att de berörda behöriga myndigheterna utbyter lämplig information, i synnerhet sådan som är av betydelse för att se till att kraven för de tillstånd som avses i artikel 44, de intyg som avses i artikel 80.5 eller för godkännanden för försäljning uppfylls.

På motiverad begäran skall medlemsstaterna utan dröjsmål till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat överlämna de rapporter som avses i artikel 80.3.

Resultaten av de inspektioner som avses i artikel 80.1 och som genomförs av inspektörer från den berörda medlemsstaten skall vara giltiga i gemenskapen.

I sådana undantagsfall då en medlemsstat av tungt vägande skäl med hänsyn till människors eller djurs hälsa, inte kan godta resultatet av en inspektion enligt artikel 80.1, skall den medlemsstaten skyndsamt underrätta kommissionen och myndigheten. Myndigheten skall underrätta den berörda medlemsstaten.

När kommissionen underrättas om dessa tungt vägande skäl kan den, efter samråd med de berörda medlemsstaterna, begära att inspektören vid den behöriga kontrollmyndigheten genomför en ny inspektion; denne inspektör får då åtföljas av två inspektörer från medlemsstater som inte berörs av meningsskiljaktigheten.

▼B

Artikel 91

1. Varje medlemsstat skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att myndigheten omedelbart delges beslut om godkännande för försäljning jämte alla beslut att vägra eller återkalla försäljningstillstånd, att upphäva beslut att avslå eller återkalla ett godkännande för försäljning, att förbjuda leverans eller att dra in en produkt från marknaden tillsammans med de skäl på vilka dessa beslut grundas.

▼B

2. Innehavaren av godkännande för försäljning skall vara skyldig att utan dröjsmål underrätta medlemsstaterna om varje åtgärd som vidtagits av honom för att inställa försäljningen av det veterinärmedicinska läkemedlet eller att dra in ett veterinärmedicinskt läkemedel jämte skälen för denna åtgärd, om den berör effekten av det veterinärmedicinska läkemedlet eller skyddet för folkhälsan. Medlemsstaterna skall se till att myndigheten får kännedom om detta.

3. Medlemsstaterna skall se till att lämplig information om åtgärder som vidtagits i enlighet med punkterna 1 och 2 och som kan beröra skyddet av folkhälsan i tredje land utan dröjsmål delges vederbörande internationella organisationer med en kopia till myndigheten.

Artikel 92

Medlemsstaterna skall låta varandra ta del av alla uppgifter som är nödvändiga för att garantera kvaliteten och säkerheten hos homeopatika avsedda för djur, som tillverkas och försäljs inom gemenskapen och i synnerhet de uppgifter som nämns i artiklarna 90 och 91.

Artikel 93

1. På begäran av tillverkaren eller exportören av veterinärmedicinska läkemedel eller myndigheterna i ett importerande tredje land skall medlemsstaterna intyga att ifrågavarande tillverkare innehar tillverkningstillstånd. Vid utfärdandet av sådana intyg skall medlemsstaterna uppfylla följande villkor:

a) Medlemsstaterna skall ta hänsyn till de befintliga administrativa överenskommelserna med Världshälsoorganisationen.

b) För veterinärmedicinska läkemedel avsedda för export och för vilka redan utfärdats tillstånd inom respektive territorium skall de lämna ut den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som godkänts i enlighet med artikel 25 eller, om denna saknas, ett likvärdigt dokument.

2. När tillverkaren inte kan uppvisa ett godkännande för försäljning skall han tillställa de behöriga myndigheter som svarar för utfärdandet av det intyg som avses i punkt 1 en förklaring till varför sådant godkännande inte kan uppvisas.

Artikel 94

Alla beslut som medlemsstaternas behöriga myndigheter fattar enligt detta direktiv får endast fattas på de grunder som anges i detta direktiv och skall motiveras utförligt.

Beslutet skall delges den berörda parten tillsammans med uppgifter om vilka möjligheter till prövning av beslutet som står till buds enligt gällande lagstiftning och inom vilken tid prövning skall begäras.

▼M1

Beslut om att bevilja eller upphäva ett godkännande för försäljning skall offentliggöras.

Artikel 95

Medlemsstaterna skall inte tillåta livsmedel som härrör från försöksdjur som ingått i läkemedelsförsök, om inte de behöriga myndigheterna har fastställt en lämplig karenstid. En sådan karenstid skall

a) vara åtminstone så lång som den tid som avses i artikel 11.2, när så är lämpligt justerad med en säkerhetsfaktor med hänsyn till vilken substans som prövas, eller

b) om maximalt tillåtna resthalter som har fastställts av gemenskapen i enlighet med bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90, säkerställa att detta gränsvärde inte kommer att överskridas i livsmedlen.

▼B

Artikel 95a

Medlemsstaterna skall se till att det finns lämpliga system för insamling av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller vars sista förbrukningsdag har gått ut.

Artikel 95b

Om ett läkemedel skall godkännas i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och den vetenskapliga kommittén i sitt yttrande hänvisar till de rekommenderade villkor eller begränsningar avseende säker och effektiv användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avses i artikel 34.4 d i den förordningen skall ett beslut som riktas till medlemsstaterna antas i enlighet med förfarandet i artiklarna 37 och 38 i det här direktivet, för genomförandet av dessa villkor eller begränsningar.

▼B

AVDELNING XI

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 96

Direktiv 81/851/EEG, 81/852/EEG, 90/677/EEG och 92/74/EEG i deras lydelse enligt direktiven i bilaga 2, del A skall upphöra att gälla utan att det påverkar medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsgränser som fastställs i bilaga 2, del B.

Hänvisningar till de upphävda direktiven skall tolkas som hänvisningar till detta direktiv och skall läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga 3.

Artikel 97

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska gemenskapernas officiella tidning*.

Artikel 98

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

▼M2

BILAGA I

KEMISKA, FARMACEUTISKA OCH ANALYTISKA STANDARDER, SÄKERHETSSTUDIER OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER, PREKLINISKA STUDIER OCH KLINISKA PRÖVNINGAR VID UNDERSÖKNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

AVDELNING I

KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

DEL 2: FARMACEUTISKA (FYSIKALISK-KEMISKA, BIOLOGISKA ELLER MIKROBIOLOGISKA) UPPGIFTER (KVALITET)

Grundläggande principer och krav

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. Kvalitativa uppgifter

2. Gängse terminologi

3. Kvantitativa uppgifter

4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

C. KONTROLL AV STARTMATERIALET

1. Allmänna krav

1.1. Aktiva substanser

1.1.1. Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer

1.1.2. Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé

1.1.3. Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

1.2. Hjälpämnen

1.3. Behållare och förslutning

1.3.1. Aktiv substans

1.3.2. Slutprodukt

1.4. Substanser av biologiskt ursprung

D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

2. Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser

3. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

4. Säkerhetsstudier

F. HÅLLBARHETSTEST

1. Aktiva substanser

2. Slutprodukt

G. ÖVRIG INFORMATION

▼**M2**

DEL 3: UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER

A. Säkerhetsstudier

KAPITEL I: UTFÖRANDE AV STUDIERNA

1. Detaljerad beskrivning av produkten och dess aktiva substans eller substanser

2. Farmakologi

2.1. Farmakodynamik

2.2. Farmakokinetik

3. Toxikologi

3.1. Toxicitet vid engångsdos

3.2. Toxicitet vid upprepad dosering

3.3. Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

3.4. Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)

3.4.1. Studie av reproduktionseffekter

3.4.2. Studie av utvecklingstoxicitet

3.5. Genotoxicitet

3.6. Carcinogenicitet

3.7. Undantag

4. Övriga krav

4.1. Särskilda studier

4.2. Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper

4.2.1. Potentiella effekter på människans tarmflora

4.2.2. Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin

4.3. Observationer på människa

4.4. Utveckling av resistens

5. Användarsäkerhet

6. Miljöriskbedömning

6.1. Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

6.2. Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

KAPITEL II REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

B. Kontroll av restsubstanser

KAPITEL I UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

1. Inledning

2. Metabolism och restsubstanskinetik

2.1. Farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, utsöndring)

2.2. Reduktion av restsubstanser

3. Analysmetod för restsubstanser

KAPITEL II REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

1. Identifiering av produkten

DEL 4: PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR

KAPITEL I: PREKLINISKA KRAV

A. Farmakologi

A.1. Farmakodynamik

▼M2

A.2. Utveckling av resistens

A.3. Farmakokinetik

B. Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

KAPITEL II: KLINISKA KRAV

1. Allmänna principer

2. Utförande av kliniska prövningar

KAPITEL III: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

1. Resultat av prekliniska prövningar

2. Resultat av kliniska prövningar

AVDELNING II

KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

DEL 2: KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK/MIKROBIOLOGISK INFORMATION (KVALITET)

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. Kvalitativa uppgifter

2. Gängse terminologi

3. Kvantitativa uppgifter

4. Produktutveckling

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET

1. Startmaterial som är upptagna i farmakopéer

2. Startmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

2.1. Startmaterial av biologiskt ursprung

2.2. Startmaterial av icke-biologiskt ursprung

D. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

2. Identifiering av den eller de aktiva substanserna

3. Titer eller styrka för tillverkningssatsen

4. Identifiering och haltbestämning av adjuvans

5. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

6. Säkerhetsstudier

7. Kontroll av sterilitet och renhet

8. Kvarvarande fuktighet

9. Inaktivering

F. REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA

G. HÅLLBARHETSTESTER

H. ÖVRIG INFORMATION

DEL 3: SÄKERHETSSTUDIER

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV

▼M2

B. LABORATORIEFÖRSÖK

1. Säkerhet vid administrering av en dos

2. Säkerhet vid administrering av en överdos

3. Säkerhet vid upprepad administrering av en dos

4. Undersökning av fortplantningsförmågan

5. Undersökning av immunfunktionerna

6. Särskilda krav för levande vaccin

6.1. Spridning av vaccinstammen

6.2. Spridning i det vaccinerade djuret

6.3. Reversion till virulens hos försvagade vaccin

6.4. Vaccinstammens biologiska egenskaper

6.5. Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar

7. Användarsäkerhet

8. Studier av restsubstanser

9. Interaktioner

C. FÄLTSTUDIER

D. MILJÖRISKBEDÖMNING

E. ERFORDERLIG BEDÖMNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ELLER BESTÅR AV GENETISKT MODIFIERADE ORGANISMER

DEL 4: UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT

KAPITEL I

1. Allmänna principer

2. Genomförande av prövningarna

KAPITEL II

A. Allmänna krav

B. Laboratorieundersökningar

C. Fältstudier

DEL 5: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

A. INLEDNING

B. LABORATORIESTUDIER

C. FÄLTSTUDIER

DEL 6: LITTERATURHÄNVISNINGAR

AVDELNING III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL

1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel

2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel

3. Väletablerad veterinärmedicinsk användning

4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel

5. Ansökningar med informerat samtycke

6. Dokumentation vid ansökningar i speciella fall

7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning

AVDELNING IV

KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER

1. IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

2. HOMEOPATIKA AVSEDDA FÖR DJUR

▼M2

INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. De särskilda uppgifter och handlingar som ska bifogas en ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12–13d ska redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier (ej översatt till svenska).

2. Vid sammanställandet av ansökan om godkännande för försäljning ska sökanden också ta hänsyn till aktuell veterinärmedicinsk kunskap och de vetenskapliga riktlinjer om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *myndigheten*) har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika band som ingår i *The rules governing medicinal products in the European Union* (ej översatt till svenska).

3. När det gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, på den (farmaceutiska) del i dokumentationen som rör kvalitet (fysikalisk-kemiska, biologiska och mikrobiologiska undersökningar). När det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, på de delar i dokumentationen som rör kvalitet, säkerhet och effekt.

4. Tillverkningsmetoden ska uppfylla kraven i kommissionens direktiv 91/412/EEG ([1]) om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed avseende veterinärmedicinska läkemedel och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som kommissionen har utfärdat i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 4 (ej översatt till svenska).

5. Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga ska ingå i ansökan, oberoende av om de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är särskilt viktigt att ange alla relevanta omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda undersökningar eller prövningar, som har samband med det veterinärmedicinska läkemedlet.

6. Farmakologiska och toxikologiska undersökningar, kontroll av restsubstanser och säkerhetsstudier ska utföras enligt bestämmelser om god laboratoriesed i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG ([2]) och Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG ([3]).

7. Medlemsstaterna ska också se till att alla djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG ([4]).

8. För att risk/nyttaförhållandet ska kunna bevakas ska all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all säkerhetsinformation lämnas till den behöriga myndigheten. Efter att ett godkännande för försäljning har beviljats ska alla ändringar av dokumentationen lämnas till de behöriga myndigheterna i enlighet med kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 ([5]) respektive (EG) nr 1085/2003 ([6]) när det gäller veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i enlighet med artikel 1 i dessa förordningar.

9. Dokumentationen ska innehålla en miljöriskbedömning med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG ([7]). Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 ([8]), med beaktande av de vägledningar som kommissionen har offentliggjort.

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

▼M2

10. För ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel avsedda för djurarter och terapeutiska indikationer som svarar för en liten del av marknaden får ett mer flexibelt förfarande tillämpas. I dessa fall bör det tas hänsyn till relevanta vetenskapliga riktlinjer och/eller vetenskaplig rådgivning.

Denna bilaga är indelad i fyra avdelningar:

I avdelning I beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

I avdelning II beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

I avdelning III beskrivs olika typer av dokumentation och krav avseende godkännande för försäljning.

I avdelning IV beskrivs dokumentationskraven för specifika typer av veterinärmedicinska läkemedel.

AVDELNING I

KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Följande krav ska gälla för veterinärmedicinska läkemedel utom immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, om inte annat anges i avdelning III.

DEL 1: *SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN*

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller ska identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt styrka och läkemedelsform, administreringsväg och administreringssätt (se artikel 12.3 f i direktivet) och en beskrivning av den slutliga produktutformningen, inklusive förpackning, märkning och bipacksedel (se artikel 12.3 l i direktivet).

Sökandens namn och adress ska anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkning, testning och frisläppning (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Sökanden ska ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt vilka produktprover som i förekommande fall har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna ska en handling bifogas som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen enligt artikel 44, tillsammans med en förteckning över de länder där tillverkningstillstånd har beviljats, kopior av samtliga sammanfattningar av produktens egenskaper (produktresuméer) i enlighet med artikel 14 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in eller avslagits.

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Sökanden ska föreslå en sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé), i enlighet med artikel 14 i detta direktiv.

Sökanden ska tillhandahålla ett förslag till märkning på läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen i enlighet med avdelning V i detta direktiv, tillsammans med en bipacksedel om en sådan krävs enligt artikel 61. Dessutom ska sökanden tillhandahålla ett eller flera prover på eller modeller av den slutliga utformningen av det veterinärmedicinska läkemedlet på minst ett av Europeiska unionens officiella språk. Modellen får tillhandahållas i svart-vitt och på elektronisk väg om den behöriga myndigheten har lämnat ett förhandsmedgivande.

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

I enlighet med artikel 12.3 ska det lämnas detaljerade och kritiska sammanfattningar av resultaten av farmaceutiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska), säkerhetsstudier, kontroll av restsubstanser, prekliniska studier och kliniska prövningar samt av undersökningar för att utvärdera ett läkemedels eventuella miljörisker.

▼M2

Varje detaljerad och kritisk sammanfattning ska utarbetas på grundval av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan. Den ska innehålla en utvärdering av de olika försök eller undersökningar som utgör dokumentationen för godkännande för försäljning, och behandla alla frågor som är relevanta för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Den ska innehålla en detaljerad beskrivning av resultaten av de försök och prövningar som rapporterats, med fullständiga bibliografiska hänvisningar.

Samtliga viktiga uppgifter ska sammanfattas i en bilaga som om möjligt ska vara utformad som en grafisk presentation eller tabeller. De detaljerade och kritiska sammanfattningarna samt bilagorna ska innehålla exakta korshänvisningar till de upplysningar som finns i huvuddokumentationen.

De detaljerade och kritiska sammanfattningarna ska undertecknas och dateras, och information om författarens utbildningsbakgrund, yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet ska bifogas. Författarens yrkesmässiga förhållande till sökanden ska anges.

Om den aktiva substansen ingår i ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med kraven i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG ([1]) får det övergripande kvalitetssammandrag som föreskrivs i modul 2 punkt 2.3 i den bilagan ersätta sammanfattningen av dokumentationen om den aktiva substansen respektive produkten.

Om den behöriga myndigheten har meddelat att kemisk, farmaceutisk och biologisk/mikrobiologisk information om slutprodukten endast får ingå i dokumentationen i CTD-format, får den detaljerade och kritiska sammanfattningen av resultaten av de farmaceutiska undersökningarna lämnas i det format som används för det övergripande kvalitetssammandraget.

För ansökningar rörande djurarter och terapeutiska indikationer som svarar för en liten del av marknaden får det format som används för det övergripande kvalitetssammandraget användas utan förhandsmedgivande från den behöriga myndigheten.

DEL 2: *FARMACEUTISKA (FYSIKALISK-KEMISKA, BIOLOGISKA ELLER MIKROBIOLOGISKA) UPPGIFTER (KVALITET)*

Grundläggande principer och krav

De uppgifter och de dokument som enligt artikel 12.3 j första strecksatsen ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska uppfylla nedanstående krav.

De farmaceutiska (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) uppgifterna ska, när det gäller den eller de aktiva substanserna och det färdiga veterinärmedicinska läkemedlet, innehålla information om tillverkningsmetoden, beskrivning och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning av det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning, utveckling och utformning.

Alla monografier, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé ska tillämpas.

Samtliga undersökningsmetoder ska uppfylla kriterierna för analys och kontroll av startmaterialens och slutproduktens kvalitet och beakta fastställda riktlinjer och krav. Resultaten av valideringarna ska tillhandahållas.

Samtliga undersökningsmetoder ska beskrivas tillräckligt ingående för att kontrollundersökningar ska kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning ska beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, eventuellt med figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken ska vid behov kompletteras med framställningsmetoden. Vid undersökningsmetoder som ingår i Europeisk farmakopé eller i någon medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

I förekommande fall ska kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén användas. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de anges och beskrivas utförligt.

När den aktiva substansen ingår i ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med kraven i bilaga I till direktiv 2001/83/EG får de kemiska, farmaceutiska och biologiska/mikrobiologiska uppgifter som föreskrivs i modul 3 i direktivet ersätta dokumentationen om den aktiva substansen respektive slutprodukten.

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

▼M2

De kemiska, farmaceutiska och biologiska/mikrobiologiska uppgifterna om den aktiva substansen eller slutprodukten får ingå i dokumentationen i CTD-format endast om den behöriga myndigheten offentligt har medgett detta.

Vid en ansökan rörande djurarter och terapeutiska indikationer som svarar för en liten del av marknaden får CTD-formatet användas utan förhandsmedgivande från den behöriga myndigheten.

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. **Kvalitativa uppgifter**

Med *kvalitativa uppgifter* om läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av

— den eller de aktiva substanserna,

— hjälpämnena, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen,

— de beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till djur som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlets hölje, t.ex. kapslar och gelatinkapslar.

Dessa uppgifter ska kompletteras med alla relevanta uppgifter om läkemedelsbehållaren och eventuellt sekundärförpackningen, och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av läkemedlet och som tillhandahålls tillsammans med läkemedlet.

2. **Gängse terminologi**

Med den gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i veterinärmedicinska läkemedel ska, utan hinder av övriga bestämmelser i artikel 12.3 c, avses

— för beståndsdelar som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: den beteckning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,

— för andra beståndsdelar: det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO), eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och framställningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,

— för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats genom rådets direktiv 78/25/EEG ([1]).

3. **Kvantitativa uppgifter**

3.1 Vad gäller kvantitativa uppgifter om de aktiva substanserna i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska det, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans anges massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per mass- eller volymenhet.

Enheter för biologisk aktivitet ska användas för substanser som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av WHO ska den användas. Om ingen internationell enhet har definierats ska enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet, detta genom att enheterna i Europeiska farmakopén används i tillämpliga fall.

Biologisk aktivitet ska i möjligaste mån anges i mass- eller volymenheter. Denna information ska kompletteras enligt följande:

— I fråga om endosberedningar: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som enhetsbehållaren innehåller, med hänsyn tagen till den tillgängliga volymen av produkten, i förekommande fall efter färdigställande.

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

▼M2

— I fråga om veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att ges droppvis: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som ingår per droppe eller i det antal droppar som motsvarar 1 ml eller 1 g av beredningen.

— I fråga om siraper, emulsioner, granulat och andra beredningsformer som är avsedda att tillföras i uppmätta mängder: med massa eller antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.

3.2 Aktiva substanser som föreligger i form av föreningar eller derivat ska anges kvantitativt genom totalvikten och, om det är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylen.

3.3 För veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken en ansökan om godkännande för försäljning görs för första gången i någon medlemsstat, ska den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylen. För alla veterinärmedicinska läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna ska den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

4. **Farmaceutiskt utvecklingsarbete**

Det ska ges en förklaring till valet av sammansättning, beståndsdelar, läkemedelsbehållare, eventuell ytterligare förpackning och eventuell yttre förpackning, samt en förklaring av hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten och tillverkningsmetoden för slutprodukten. Förklaringen ska stödjas med vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översatsning ska anges och motiveras. Det ska styrkas att de mikrobiologiska egenskaperna (mikrobiologisk renhet och antimikrobiell aktivitet) och bruksanvisningarna är lämpliga för den avsedda användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som anges i ansökan om godkännande för försäljning.

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

Information om namn, adress och ansvarsområde ska tillhandahållas för varje tillverkare och tillverkningsställe som tillverkar och utför analys av produkterna.

Den beskrivning av tillverkningsmetoden som ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 d ska utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Den ska därför omfatta minst följande:

— Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.

— Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att slutprodukten är homogen.

— Förteckningen över innehållsämnen med kvantitativa mängder för alla substanser som används, varvid dock endast ungefärliga mängder behöver uppges i fråga om hjälpämnen, i den mån läkemedelsformen kräver sådana. Varje substans som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång ska omnämnas. Varje översatsning ska anges och motiveras.

— Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll och vilka gränsvärden som tillämpas, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i ansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.

— Valideringsstudier av tillverkningsprocessen och i tillämpliga fall ett processvalideringsschema för tillverkningssatser av produktionsskala.

— För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé: detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

C. KONTROLL AV STARTMATERIALET

1. **Allmänna krav**

I detta avsnitt avses med startmaterial alla beståndsdelar som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet och vid behov i den behållare inklusive förslutningsanordning som avses i avsnitt A punkt 1.

▼M2

Dokumentationen ska innehålla specifikationer och information om den kvalitetskontroll som ska göras av alla tillverkningssatser av startmaterial.

Den rutinmässiga kontrollen av varje tillverkningssats av startmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i en farmakopé görs, ska det styrkas att startmaterialen uppfyller kvalitetskraven i den farmakopén.

Om Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM) har utfärdat ett certifikat om tillämplighet för ett startmaterial, en aktiv substans eller ett hjälpämne, utgör detta certifikat en hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén.

Om det hänvisas till ett certifikat om tillämplighet ska tillverkaren lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan certifikatet beviljades av EDQM.

Det ska lämnas analyscertifikat för startmaterialet som bevis på överensstämmelse med den angivna specifikationen.

1.1 *Aktiva substanser*

Information om namn, adress och ansvarsområde ska tillhandahållas för varje tillverkare och tillverkningsställe som tillverkar och utför analyser av en aktiv substans.

Om den aktiva substansen är väldefinierad får tillverkaren eller sökanden genom tillverkarens försorg lämna följande information direkt till de behöriga myndigheterna i ett separat dokument i form av en master file för den aktiva substansen:

a) En utförlig beskrivning av tillverkningsprocessen.

b) En beskrivning av kvalitetskontrollen under tillverkningen.

c) En beskrivning av processvalideringen.

I detta fall ska tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att sökanden ska kunna ansvara för det veterinärmedicinska läkemedlet. Tillverkaren ska skriftligen inför sökanden förbinda sig att se till att tillverkningssatsernas egenskaper inte varierar samt att inte förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring ska lämnas till de behöriga myndigheterna, och även till sökanden om de berör dennes del av master file för den aktiva substansen.

Dessutom ska information om tillverkningsmetod, kvalitetskontroll och föroreningar samt belägg för angiven molekylstruktur tillhandahållas om det saknas certifikat om tillämplighet för den aktiva substansen:

1. Informationen om tillverkningsprocessen ska innehålla en beskrivning av hur den aktiva substansen tillverkas, som ska utgöra ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. Alla material som används för att tillverka den eller de aktiva substanserna ska förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Det ska lämnas information om materialens kvalitet och kontrollen av dem. Det ska lämnas information som visar att materialen uppfyller de kvalitetskrav som är tillämpliga för det avsedda ändamålet.

2. Informationen om kvalitetskontroll ska omfatta tester (inkl. godkännandekriterier) för varje kritiskt steg, information om intermediatens kvalitet och kontrollen av dem samt processvalideringsstudier och/eller utvärderingsstudier beroende på vad som är tillämpligt. I förekommande fall ska informationen också innehålla valideringsdata för de analysmetoder som tillämpats på den aktiva substansen.

3. Informationen om föroreningar ska ange förutsebara föroreningar samt de påvisade föroreningarnas nivå och art. Den ska också innehålla information om säkerheten avseende föroreningarna, i förekommande fall.

4. För biotekniska veterinärmedicinska läkemedel ska dokumentationen för molekylstrukturen innehålla en schematisk aminosyrasekvens och relativ molekylmassa.

1.1.1 Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer

De allmänna och särskilda monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla aktiva substanser som förekommer där.

▼M2

Beståndsdelar som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller farmakopén i någon medlemsstat ska anses uppfylla kraven i artikel 12.3 i. I sådana fall ska beskrivningen av analysmetoderna och analysförfarandena ersättas i varje tillämpligt avsnitt med en hänvisning till aktuell farmakopé.

Om specifikationen i monografin i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräcklig för att säkerställa substansens kvalitet, får den behöriga myndigheten begära in kompletterande information från sökanden rörande specifikationer, t.ex. gränsvärden för specifika föroreningar med validerade analysmetoder.

De behöriga myndigheterna ska informera de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska till de myndigheter som ansvarar för denna farmakopé lämna närmare information om de påtalade bristerna och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om det för en aktiv substans saknas monografi i Europeiska farmakopén och om den aktiva substansen beskrivs i en medlemsstats farmakopé, får den monografin tillämpas.

Om en aktiv substans varken finns beskriven i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, får överensstämmelse med monografin i ett tredjelands farmakopé godtas, om dess tillämplighet styrks. I sådana fall ska sökanden lämna en kopia av monografin och vid behov en översättning av den. Det ska styrkas att monografin ger tillräckliga garantier för en tillfredsställande kontroll av den aktiva substansens kvalitet.

1.1.2 Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé

Beståndsdelar som inte är upptagna i någon farmakopé ska beskrivas i form av en monografi som omfattar följande delar:

a) Namnet på beståndsdelen enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2 ska kompletteras med uppgifter om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.

b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i Europeiska farmakopén, ska åtföljas av erforderlig dokumentation, särskilt om molekylstrukturen. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, ska beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att beskriva en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som effekt.

c) Identifieringsmetoder, som får redovisas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av undersökningar som bör utföras rutinmässigt.

d) Undersökningar av renhet, som ska beskrivas i relation till varje enskild förutsebar förorening, särskilt sådana som kan ha en skadlig effekt och vid behov sådana som, med hänsyn till den kombination av substanser som avses i ansökan om godkännande för försäljning, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets stabilitet eller förvanska analysresultaten.

e) Tester och gränsvärden för att kontrollera parametrar som är relevanta för slutprodukten, t.ex. partikelstorlek och sterilitet; dessa ska beskrivas och metoderna ska valideras om det är motiverat.

f) När det gäller komplexa substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung ska åtskillnad göras mellan de fall då ett flertal farmakologiska effekter gör det nödvändigt att kontrollera huvudbeståndsdelarna i kemiskt, fysikaliskt eller biologiskt avseende och de fall då substanserna innehåller en eller flera grupper av huvudbeståndsdelar med likartad verkan och en övergripande analysmetod kan accepteras.

Dessa uppgifter ska visa att de föreslagna analysmetoderna är tillräckliga för att kontrollera kvaliteten på den aktiva substansen från den angivna substanstillverkaren.

1.1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

Följande information om de aktiva substanserna, vare sig de finns upptagna i farmakopéerna eller inte, ska ingå som en del av den allmänna beskrivningen av de aktiva substanserna, om det veterinärmedicinska läkemedlets biotillgänglighet är beroende av dessa förhållanden:

— Kristallform och löslighetskoefficienter.

▼M2

— Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrisering.

— Hydratiseringsgrad.

— Fördelningskoefficient olja/vatten.

— pK- och pH-värden.

De tre första strecksatserna ska inte tillämpas på substanser som uteslutande används i lösningar.

1.2 *Hjälpämnen*

De allmänna och särskilda monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla substanser som förekommer där.

Hjälpämnen ska uppfylla kraven i tillämplig monografi i Europeiska farmakopén. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till en medlemsstats farmakopé. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till ett tredjelands farmakopé. I detta fall ska det styrkas att monografin är tillämplig. Vid behov ska kraven i monografin kompletteras med tester för att kontrollera parametrar som partikelstorlek, sterilitet och lösningsmedelsrester. Om det saknas en farmakopémonografi ska en specifikation föreslås och motiveras. Kraven på specifikationer för den aktiva substansen enligt avsnitt 1.1.2 a–e ska följas. De föreslagna metoderna och valideringsdata till stöd för dem ska redovisas.

Färgämnen som ska ingå i veterinärmedicinska läkemedel ska uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG, utom för vissa veterinärmedicinska läkemedel för utvärtes bruk, t.ex. lopphalsband och öronmärken, om det är befogat att använda andra färgämnen.

Färgämnena ska uppfylla renhetskraven enligt kommissionens direktiv 95/45/EG ([1]).

För nya hjälpämnen, dvs. ett eller flera hjälpämnen som används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska det lämnas dokumentation om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till underbyggande säkerhetsdata, både icke-kliniska och kliniska.

1.3 *Behållare och förslutning*

1.3.1 Aktiv substans

Det ska lämnas information om behållaren för den aktiva substansen och dess förslutning. Hur omfattande informationen ska vara beror på den aktiva substansens fysikaliska form (flytande eller fast).

1.3.2 Slutprodukt

Det ska lämnas information om behållaren för slutprodukten och dess förslutning. Hur omfattande informationen ska vara beror på det veterinärmedicinska läkemedlets administreringsväg och beredningsformen (flytande eller fast).

Förpackningsmaterial ska uppfylla kraven i tillämplig monografi i Europeiska farmakopén. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till en medlemsstats farmakopé. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till ett tredjelands farmakopé. I sådana fall ska det styrkas att monografin är tillämplig.

Om det saknas en farmakopémonografi ska en specifikation föreslås och motiveras för förpackningsmaterialet.

Det ska tillhandahållas vetenskapliga uppgifter om valet av förpackningsmaterial och dess lämplighet.

För nya förpackningsmaterial som kommer i kontakt med produkten ska det lämnas information om sammansättning, tillverkning och säkerhet.

Specifikationer och i tillämpliga fall uppgifter om prestanda ska lämnas för doserings- eller administreringshjälpmedel som levereras med det veterinärmedicinska läkemedlet.

([1]) EGT L 226, 22.9.1995, s. 1.

▼M2

1.4 *Substanser av biologiskt ursprung*

Om utgångsmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av humant eller animaliskt ursprung och biotekniskt modifierade celler används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska startmaterialens ursprung och bakgrundshistoria beskrivas och dokumenteras.

I beskrivningen av startmaterialen ska följande ingå: tillverkningsmetoderna, metoder för rening och inaktivering inklusive validering av dessa, samt alla metoder för kontroll av pågående tillverkningsprocesser som är avsedda att säkerställa slutproduktens kvalitet, säkerhet och oföränderlighet från en tillverkningssats till en annan.

Om cellbanker används ska det kunna visas att cellernas egenskaper inte förändrats vid den passagenivå då de används i produktionen och därefter.

Ympmaterial, cellbanker och pooler för serum och, såvitt möjligt, utgångsmaterialen som de utvunnits ur ska undersökas med avseende på eventuella främmande agens.

Om startmaterial av animaliskt eller humant ursprung används ska åtgärder för att säkerställa att materialet är fritt från potentiellt sjukdomsalstrande agens beskrivas.

Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet får detta endast användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket ska styrkas genom validering.

Det ska lämnas dokumentation som styrker att ympmaterial, ympceller (cell seeds), serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridning av TSE överensstämmer med riktlinjedokumentet ”Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur” ([1]) och med motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om tillämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas som bevis på överensstämmelse.

D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

Dokumentationen ska innehålla uppgifter om de kontroller som kan göras av intermediat under tillverkningsprocessens gång i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om produktens tekniska egenskaper.

Dessa kontroller är väsentliga för att säkerställa att det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av slutprodukten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser (eller en kvantitativ bestämning av samtliga hjälpämnen som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna).

Detsamma gäller när kontrollen av slutproduktens kvalitet är beroende av processkontrollen, särskilt i de fall då substansen huvudsakligen definieras genom tillverkningssättet.

Om ett intermediat får lagras före vidare bearbetning eller montering, ska dess hållbarhetstid fastställas på grundval av data från hållbarhetsstudier.

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

Vid kontrollen av slutprodukten ska en tillverkningssats av denna omfatta samtliga enheter av en läkemedelsform som har producerats av samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av produktions- och/eller steriliseringsprocesser eller, i fråga om en kontinuerlig produktionsprocess, alla de enheter som har tillverkats under en viss tidsperiod.

I ansökan om godkännande för försäljning ska alla undersökningar som utförs rutinmässigt på varje sats av slutprodukten uppges. För de undersökningar som inte utförs rutinmässigt ska frekvensen uppges. Frisläppningsgränser ska anges.

Dokumentationen ska omfatta uppgifter om de kontroller som ska göras av slutprodukten vid frisläppning. De ska redovisas enligt följande krav:

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

▼M2

Bestämmelserna i relevanta monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé ska tillämpas på samtliga produkter som definieras där.

Om man använder andra testmetoder eller gränsvärden än dem som nämns i de relevanta monografierna och allmänna kapitlen i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska det motiveras genom bevis för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade testats enligt de monografier som återfinns där.

1. **Allmänna egenskaper hos slutprodukten**

Vissa undersökningar av en produkts allmänna egenskaper ska alltid ingå i kontrollen av slutprodukten. Dessa undersökningar ska i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller mikrobiologiska tester, organoleptiska egenskaper och fysikaliska egenskaper såsom densitet, pH och brytningsindex. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange de normer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

Förhållandena vid undersökningen, i förekommande fall den använda utrustningen och apparaturen samt standarderna ska beskrivas med exakta detaljuppgifter om sådana inte återfinns i Europeiska farmakopén eller medlemsstaternas farmakopéer. Detsamma ska gälla om de metoder som föreskrivs i dessa farmakopéer inte kan tillämpas.

Dessutom ska fasta läkemedelsformer som ska administreras oralt underkastas in vitro-studier beträffande den eller de aktiva substansernas frisättnings- och upplösningshastighet, om inte annat kan motiveras. Sådana studier ska även utföras för läkemedel med andra administreringsvägar, om de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i fråga anser att det är nödvändigt.

2. **Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser**

Identifieringen och haltbestämningen av den eller de aktiva substanserna ska utföras antingen på ett representativt prov från tillverkningssatsen eller genom att ett antal doseringsenheter analyseras individuellt.

Högsta tillåtna avvikelse för halten aktiv substans i slutprodukten får inte överstiga ± 5 % vid tillverkningstillfället, såvida inte något godtagbart motiv kan anges för en större avvikelse.

På grundval av hållbarhetstesterna ska tillverkaren lämna ett underbyggt förslag till högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i slutprodukten fram till slutet av den föreslagna hållbarhetstiden.

I vissa fall med särskilt komplexa blandningar, där en haltbestämning av aktiva substanser som ingår i stort antal eller föreligger i ringa mängd skulle kräva mycket komplicerade undersökningar, något som skulle vara svårt att genomföra för alla tillverkningssatser, får haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukten utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i tillverkningsprocessen. Detta förenklade tillvägagångssätt får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågavarande substanser. Det ska kompletteras med en metod för kvantitativ bestämning som möjliggör för den behöriga myndigheten att försäkra sig om att läkemedlets sammansättning överensstämmer med den uppgivna specifikationen efter att det har börjat säljas.

En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* ska vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning ska i samtliga fall då detta är möjligt kompletteras med referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av felmarginalen för resultatet. Om dessa undersökningar inte kan utföras på slutprodukten får de genomföras på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen.

Om det sker en nedbrytning vid tillverkning av slutprodukten, ska man ange den högsta godtagbara nivån, enskilt och totalt, för nedbrytningsprodukter omedelbart efter tillverkning.

Om uppgifterna enligt avsnitt B visar att en betydande översatsning av en aktiv substans görs vid tillverkningen av läkemedlet, eller om hållbarhetsdata visar att halten aktiv substans minskar vid förvaring, ska beskrivningen av kontrollmetoden för slutprodukten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och vid behov den toxikologisk-farmakologiska utredningen av de förändringar som ifrågavarande substans har undergått, samt om möjligt en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.

▼M2

3. **Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen**

Ett identifieringstest och en kontroll vid högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatorisk för varje enskilt antimikrobiellt konserveringsmedel och varje hjälpämne som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga undersökningar. En identitetsbestämning och en kontroll vid högsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatorisk för antioxidanter och hjälpämnen som kan antas påverka fysiologiska funktioner negativt, och en kontroll vid lägsta tillåtna gränsvärde för antioxidanter vid frissättning.

4. **Säkerhetsstudier**

Oberoende av de toxikologisk-farmakologiska undersökningar som redovisas tillsammans med ansökan om godkännande för försäljning ska de analytiska uppgifterna innefatta dokumentation om säkerhetsstudier, t.ex. beträffande sterilitet och bakteriella endotoxiner, i de fall då sådana studier måste utföras rutinmässigt för att säkerställa produktens kvalitet.

F. HÅLLBARHETSTEST

1. **Aktiva substanser**

Tiden för omanalys samt förvaringsbetingelserna för den aktiva substansen ska anges, utom när den aktiva substansen behandlas i en monografi i Europeiska farmakopén och tillverkaren av slutprodukten gör en fullständig omanalys av den aktiva substansen omedelbart innan den används för tillverkning av slutprodukten.

Tiden för omanalys och förvaringsbetingelserna ska fastställas på grundval av hållbarhetsdata. Man ska redovisa typen av hållbarhetsstudier, protokoll, analysmetoder och validering av dem och lämna en noggrann redogörelse för resultaten. Hållbarhetsåtagandet och en sammanfattning av protokollet ska lämnas.

Om det finns ett certifikat om tillämplighet för aktiv substans från den föreslagna substanstillverkaren som anger godkänd tidsperiod för omanalys och förvaringsbetingelser, behövs det inga hållbarhetsdata för den aktiva substansen från substanstillverkaren.

2. **Slutprodukt**

En redogörelse ska lämnas för de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade förvaringsförhållandena och de specifikationer vid utgången av hållbarhetstiden som sökanden föreslår har fastställts.

Man ska redovisa typen av hållbarhetsstudier, protokoll, analysmetoder och validering av dem och lämna en noggrann redogörelse för resultaten.

Om en slutprodukt behöver färdigställas eller spädas ut före administrering krävs det uppgifter om hållbarhetstiden och en specifikation för den färdigställda/utspädda produkten med stöd av relevanta hållbarhetsdata.

I fråga om flerdosbehållare ska det i förekommande fall lämnas hållbarhetsdata som stöder hållbarhetstiden för produkten i bruten förpackning, och en specifikation för användning ska fastställas.

Om slutprodukten kan ge upphov till nedbrytningsprodukter ska sökanden deklarera dessa och anvisa metoder för identifiering och analys.

Slutsatserna ska innefatta de analysresultat som ligger till grund för beräkningen av hållbarhetstiden, och i tillämpliga fall användningstiden, under de rekommenderade förvaringsförhållandena och specifikationerna för slutprodukten vid utgången av hållbarhetstiden, och i tillämpliga fall användningstiden, under samma rekommenderade förvaringsförhållanden.

Den högsta godtagbara nivån, enskilt och totalt, för nedbrytningsprodukter vid utgången av hållbarhetstiden ska anges.

En studie av interaktionen mellan läkemedlet och behållaren ska redovisas om det anses föreligga risk för en sådan interaktion, särskilt i fråga om injektionspreparat.

Hållbarhetsåtagandet och en sammanfattning av protokollet ska lämnas.

▼M2

G. ÖVRIG INFORMATION

Sådan information om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av de föregående avsnitten får införas i dokumentationen.

För medicinska förblandningar (produkter som är avsedda för inblandning i foderläkemedel) ska information lämnas om inblandning, anvisningar för inblandning, homogenitet i foder, kompatibilitet/lämpligt foder, hållbarhet i foder och rekommenderad hållbarhetstid i foder. Det ska också lämnas en specifikation för foderläkemedel som tillverkats med hjälp av dessa förblandningar i enlighet med de rekommenderade bruksanvisningarna.

DEL 3: *UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER*

De uppgifter och de dokument som enligt artikel 12.3 j andra och fjärde strecksatserna ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska uppfylla nedanstående krav.

A. ***Säkerhetsstudier***

KAPITEL I: UTFÖRANDE AV STUDIERNA

Av dokumentationen om läkemedlets säkerhet ska följande framgå:

a) Den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och de eventuella farliga eller oönskade effekter som kan uppträda när det används på djur enligt föreskrift. Dessa ska bedömas med hänsyn till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som ska behandlas.

b) De potentiellt skadliga effekter på människor som kan orsakas av restmängder av det veterinärmedicinska läkemedlet eller av läkemedelssubstansen i livsmedel som härrör från behandlade djur och de problem som dessa restsubstanser kan orsaka inom livsmedelsindustrin.

c) De risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.

d) De risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.

Alla resultat ska vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt ska matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten. Dessutom ska det lämnas information om läkemedlets användbarhet vid sjukdomsbehandling och om de risker som är förenade med användningen av det.

I vissa fall kan det vara nödvändigt att undersöka den ursprungliga föreningens metaboliter om det är detta slag av restsubstanser som ger anledning till oro.

Ett hjälpämne som för första gången används farmaceutiskt ska behandlas som en aktiv substans.

1. **Detaljerad beskrivning av produkten och dess aktiva substans eller substanser**

— Internationellt generiskt namn (INN).

— IUPAC-namn (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).

— CAS-nummer (*Chemical Abstract Service*).

— Terapeutisk, farmakologisk och kemisk klassificering.

— Synonymer och förkortningar.

— Strukturformel.

— Molekylformel.

— Molekylvikt.

— Grad av föroreningar.

— Föroreningarnas art och mängd.

— Beskrivning av fysikaliska egenskaper.

— Smältpunkt.

— Kokpunkt.

▼M2

— Ångtryck.

— Löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur.

— Densitet.

— Brytningsindex, rotation m.m.

— Produktformulering.

2. **Farmakologi**

Farmakologiska studier är av grundläggande betydelse för att klargöra genom vilka mekanismer det veterinärmedicinska läkemedlet utövar sin effekt vid behandling och därför ska farmakologiska studier som utförts på försöksdjur och på den avsedda djurarten ingå i del 4.

Farmakologiska studier kan dock även bidra till förståelsen av toxikologiska fenomen. Om ett veterinärmedicinskt läkemedel ger farmakologiska effekter utan toxisk respons eller vid lägre doser än vad som krävs för att framkalla toxicitet ska dessutom dessa farmakologiska effekter beaktas vid bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet.

Dokumentationen om läkemedlets säkerhet ska därför alltid inledas med en detaljerad redogörelse för de farmakologiska undersökningar som företagits på försöksdjur samt för alla relevanta observationer under de kliniska studierna på den djurart som läkemedlet är avsett för.

2.1 *Farmakodynamik*

Information ska lämnas om den eller de aktiva substansernas verkningsmekanism, tillsammans med information om primär och sekundär farmakodynamisk effekt som bidrag till förståelsen av eventuella biverkningar vid djurförsök.

2.2 *Farmakokinetik*

Uppgifter ska lämnas om de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i de arter som används vid toxikologiska studier, omfattande absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Uppgifterna ska relatera till resultaten av förhållandet dos/effekt från farmakologiska och toxikologiska studier, så att adekvat exponering kan fastställas. Det ska i del 4 ingå en jämförelse med de farmakokinetiska uppgifterna från studierna på den djurart som läkemedlet är avsett för (del 4 kapitel I avsnitt A.2), så att det kan fastställas om resultaten av de toxikologiska studierna är relevanta för den djurart som läkemedlet är avsett för.

3. **Toxikologi**

Dokumentationen om toxikologi ska följa den vägledning som myndigheten har offentliggjort om allmänna undersökningsmetoder och riktlinjer för särskilda studier. Vägledningen omfattar

1. grundläggande undersökningar som krävs för alla nya veterinärmedicinska läkemedel avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur, för att säkerheten i fråga om restsubstanser i livsmedel ska kunna bedömas,

2. kompletterande undersökningar som kan behövas beroende på särskilda toxikologiska risker, t.ex. avseende den eller de aktiva substansernas struktur, klass och verkningssätt,

3. särskilda undersökningar som kan vara till hjälp vid tolkning av uppgifter från de grundläggande och kompletterande undersökningarna.

Studierna ska göras med den eller de aktiva substanserna, inte med den formulerade produkten. Om det krävs studier med den formulerade produkten anges det nedan.

3.1 *Toxicitet vid engångsdos*

Studier av toxicitet vid engångsdos kan användas för att förutsäga

— de möjliga effekterna av akut överdosering hos den djurart som läkemedlet är avsett för,

— de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,

— lämpliga doser vid studier av upprepad dosering.

▼M2

Studier av toxicitet vid engångsdos ska påvisa substansens akuta toxiska effekter och efter vilka tidsintervall dessa effekter inträder respektive avklingar.

Studierna ska väljas ut med hänsyn till syftet att få fram information om användarsäkerhet. Om det t.ex. kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning, till exempel genom inandning eller hudkontakt, ska dessa administreringsvägar undersökas.

3.2 *Toxicitet vid upprepad dosering*

Undersökningarna av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa de fysiologiska och/eller patologiska förändringar som kan framkallas genom upprepad administrering av den aktiva substansen eller den kombination av aktiva substanser som är föremål för undersökning och att fastställa sambandet mellan dessa förändringar och doseringen.

Då det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som uteslutande är avsedda att användas på icke livsmedelsproducerande djur ska det normalt vara tillräckligt att undersöka toxiciteten vid upprepad dosering på ett slag av försöksdjur. En sådan studie kan ersättas med en studie som utförs på den djurart som läkemedlet är avsett för. Valet av doseringsfrekvens, administreringsväg och längd för studien ska göras med beaktande av de föreslagna kliniska användningsbetingelserna. Försöksledaren ska ange sin motivering för försökens omfattning och tidslängd samt för vald dosering.

När det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det göras en undersökning av toxicitet vid upprepad dosering (90 dagar) på en gnagarart och en icke-gnagarart för att identifiera målorgan och toxikologiska resultatmått, och i förekommande fall lämplig djurart och doseringsnivå vid undersökning av kronisk toxicitet.

Försöksledaren ska ange sin motivering för valet av djurarter med beaktande av tillgänglig kunskap om produktens metabolism hos djur och människor. Testsubstansen ska administreras oralt. Försöksledaren ska klart ange och motivera administreringssätt och doseringsfrekvens samt försökstidens längd.

Den högsta dosen bör normalt sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar ska framträda. Den lägsta doseringsnivån bör inte ge upphov till någon påvisbar toxicitet.

Utvärderingen av de toxiska effekterna ska grundas på observationer av beteende och tillväxt samt hematologiska och fysiologiska undersökningar, särskilt sådana som berör utsöndringsorganen, och dessutom på obduktionsrapporter och tillhörande histologiska data. Valet och omfattningen av varje grupp av undersökningar ska anpassas till den djurart som används och den aktuella vetenskapliga kunskapen.

När det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna i detta direktiv får studierna av toxiciteten vid upprepad dosering, med undantag av de fall där undersökningarna har visat förekomst av potentiering eller nya toxiska effekter, modifieras på lämpligt sätt av försöksledaren, som ska redovisa skälen för en sådan åtgärd.

3.3 *Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för*

Det ska lämnas en sammanfattning av de eventuella tecken på intolerans som har iakttagits under studier, normalt med den slutliga formuleringen, på den djurart som läkemedlet är avsett för i enlighet med föreskrifterna i del 4 kapitel I avsnitt B. Det ska anges vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurarter och raser. Upplysningar ska också lämnas om oväntade fysiologiska förändringar. De fullständiga rapporterna från dessa studier ska ingå i del 4.

3.4 *Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)*

3.4.1 Studie av reproduktionseffekter

Syftet med detta slag av studier är att utreda eventuella störningar av hanlig eller honlig fortplantningsförmåga eller skadliga effekter på avkomman som uppkommer genom tillförsel av de veterinärmedicinska läkemedel eller substanser som undersöks.

Då det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska studien av reproduktionseffekterna genomföras som en flergenerationsstudie, i syfte att upptäcka eventuella effekter på reproduktionen hos däggdjur. Dessa kan vara effekter på hanlig eller honlig fertilitet, parning, befruktning, implantation, förmåga att vidmakthålla dräktighet, förlossning, laktation, överlevnad, avkommans tillväxt

▼M2

och utveckling från födsel till och med avvänjning, könsmognad och avkommans fortplantningsförmåga som vuxet djur. Minst tre doseringsnivåer ska användas. Den högsta dosen bör sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar ska framträda. Den lägsta doseringsnivån bör inte ge upphov till någon påvisbar toxicitet.

3.4.2 Studie av utvecklingstoxicitet

När det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det göras undersökningar av utvecklingstoxiciteten. Dessa undersökningar ska syfta till att upptäcka eventuella ogynnsamma effekter på den dräktiga honan och på embryots och fostrets utveckling efter honans exponering, från implantationen genom dräktigheten fram till dagen före beräknad födsel. Dessa ogynnsamma effekter omfattar ökad toxicitet i förhållande till den som påvisats hos icke-dräktiga honor, embryo- och fosterdöd, ändrad fostertillväxt samt strukturella förändringar hos fostret. Det ska göras en undersökning av utvecklingstoxicitet hos råttor. Beroende på resultaten kan det vara nödvändigt att genomföra en studie på en annan djurart, i enlighet med fastställda riktlinjer.

När det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som inte är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det genomföras en studie av utvecklingstoxicitet på minst en djurart, som kan vara den djurart som läkemedlet är avsett för, om produkten är avsedd att användas på hondjur som kan komma att användas för avel. Om användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet leder till att användarna exponeras i betydande utsträckning ska det dock genomföras standardstudier av utvecklingstoxicitet.

3.5 *Genotoxicitet*

Det ska göras undersökningar av genotoxisk potential för att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos celler. En genotoxicitetsprövning är obligatorisk för varje substans som är avsedd att användas för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel.

Det ska normalt genomföras ett standardbatteri av genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo* på den eller de aktiva substanserna i enlighet med fastställda riktlinjer. I vissa fall kan det också vara nödvändigt att undersöka en eller flera metaboliter som förekommer som restsubstanser i livsmedel.

3.6 *Carcinogenicitet*

Beslutet om huruvida det är nödvändigt att utföra carcinogenicitetstester ska fattas med hänsyn till resultaten av genotoxicitetstester, struktur-aktivitetssamband och resultaten av undersökningar av systemisk toxicitet som kan vara relevanta för neoplastiska skador i långtidsstudier.

Det ska tas hänsyn till varje känd artspecificitet i toxicitetsmekanismen och till alla skillnader i metabolism mellan försöksdjurarterna, de djurarter läkemedlet är avsett för och människor.

Om carcinogenicitetstester måste göras krävs det normalt en tvåårig studie på råtta och en 18-månadersstudie på mus. Om det är vetenskapligt berättigat kan carcinogenicitetsstudierna utföras på en gnagarart, företrädesvis råtta.

3.7 *Undantag*

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel är avsett för utvärtes bruk ska den systemiska absorptionen undersökas hos den djurart som läkemedlet är avsett för. Om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar kan undersökningarna av toxicitet vid upprepad dosering, toxiska effekter på fortplantningsförmågan och carcinogenicitet utelämnas, såvida inte

— det kan förväntas att djuret intar det veterinärmedicinska läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt,

— det kan förväntas att användaren vid avsedd användning exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet på annat sätt än via huden, eller

— den aktiva substansen eller metaboliterna kan tränga in i livsmedel som härrör från det behandlade djuret.

4. **Övriga krav**

4.1 *Särskilda studier*

För vissa grupper av substanser eller om det under studierna vid upprepad dosering hos djur har iakttagits förändringar som visar på t.ex. immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion, ska det krävas ytterligare tester, t.ex. sen-

▼M2

sibiliseringsstudier eller tester av fördröjd neurotoxicitet. Det kan behövas ytterligare studier för att bedöma mekanismerna bakom de toxiska effekterna eller irritationspotentialen, beroende på produktens beskaffenhet. Dessa studier ska normalt göras med den slutliga formuleringen.

Utformningen av studierna och utvärderingen av resultaten ska göras med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap och fastställda riktlinjer.

4.2 *Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper*

4.2.1 Potentiella effekter på människans tarmflora

De mikrobiologiska risker som rester av antimikrobiella föreningar kan medföra för människans tarmflora ska undersökas i enlighet med fastställda riktlinjer.

4.2.2 Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin

I vissa fall kan det vara nödvändigt att utföra undersökningar för att fastställa om mikrobiologiskt aktiva rester kan inverka på tekniska processer inom livsmedelsindustrin.

4.3 *Observationer på människa*

Det ska lämnas information om huruvida de farmakologiskt aktiva substanserna i det veterinärmedicinska läkemedlet används som humanläkemedel. Om så är fallet ska det göras en sammanställning av samtliga effekter (även biverkningar) som iakttagits på människa och om orsakerna till dessa, i den utsträckning som detta kan vara av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet, i förekommande fall tillsammans med resultaten av publicerade studier. Om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet inte används, eller inte längre används, som humanläkemedel ska orsakerna till detta anges.

4.4 *Utveckling av resistens*

I fråga om veterinärmedicinska läkemedel ska det lämnas uppgifter om möjlig uppkomst av resistenta bakterier som har betydelse för människors hälsa. Av särskild vikt är de mekanismer som styr utvecklingen av en sådan resistens. Vid behov ska det föreslås åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Resistens som är relevant för produktens kliniska användning ska behandlas i enlighet med del 4. När det är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 4.

5. **Användarsäkerhet**

Detta avsnitt ska omfatta en diskussion om de verkningar som konstaterats i de tidigare avsnitten och relatera detta till typen och omfattningen av människors exponering för produkten, för att man ska kunna utarbeta varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

6. **Miljöriskbedömning**

6.1 *Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer*

Det ska göras en miljöriskbedömning för att fastställa de potentiellt skadliga effekter på miljön som användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra och för att identifiera risken för sådana effekter. Bedömningen ska också identifiera försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.

Denna bedömning ska normalt utföras i två etapper. Den första etappen ska alltid genomföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Man ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av

— avsedd djurart och föreslaget användningssätt,

— administreringssätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,

— den utsöndring som kan komma att ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens (substansernas, metaboliternas) beständighet i sådana exkret,

— oskadliggörande av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.

▼M2

I den andra etappen ska ytterligare specifika undersökningar av produktens verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med fastställda riktlinjer. Det ska tas hänsyn till omfattningen av miljöexponeringen och till den information om substansens eller substansernas fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga undersökningar och prövningar som krävs enligt detta direktiv.

6.2 *Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer*

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.

KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

Följande ska ingå i dokumentationen om säkerhetsstudierna:

— En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.

— En bekräftelse på att alla uppgifter som sökanden kände till vid tiden för ansökan, oavsett om den beviljats eller ej, har medtagits.

— Skälen till att en typ av studie har utelämnats.

— En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.

— En diskussion om hur en studie som föregår de studier som genomförs i enlighet med god laboratoriesed enligt direktiv 2004/10/EG kan bidra till den övergripande riskbedömningen.

Varje studierapport ska innehålla

— en kopia av studieplanen (protokollet),

— i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,

— en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,

— en beskrivning och motivering av testsystemet,

— en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,

— en statistisk resultatanalys vid behov,

— en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,

— en detaljerad beskrivning och en ingående diskussion av resultaten av studien av den aktiva substansens säkerhetsprofil och dennas relevans vid utvärderingen av de potentiella risker som restsubstanserna kan medföra för människor.

B. ***Kontroll av restsubstanser***

KAPITEL I: UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

1. **Inledning**

I denna bilaga ska definitionerna i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 ([1]) gälla.

Syftet med studierna av reduktion av restsubstanser från ätlig vävnad eller i ägg, mjölk och honung från behandlade djur är att fastställa i vilken omfattning och under vilka förutsättningar restsubstanser kan finnas kvar i livsmedel som framställts av dessa djur. Dessutom ska studierna göra det möjligt att fastställa en karenstid.

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om restsubstanser framgå

1. i vilken utsträckning och hur länge restsubstanser av det veterinärmedicinska läkemedlet eller metaboliter av detta finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung från djuret,

([1]) EGT L 224, 18.8.1990, s. 1.

▼M2

2. att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iakttas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja eventuella hälsorisker vid konsumtion av livsmedel från behandlade djur och problem inom livsmedelsindustrin,

3. att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av restsubstanser är tillräckligt validerade för att resthaltsdata ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

2. **Metabolism och restsubstanskinetik**

2.1 *Farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, utsöndring)*

Det ska lämnas en sammanfattning av de farmakokinetiska uppgifterna, med korshänvisning till de farmakokinetiska studierna enligt del 4 på den djurart läkemedlet är avsett för. Det är inte nödvändigt att lämna in en fullständig studierapport.

Syftet med farmakokinetiska studier med avseende på restsubstanser av veterinärmedicinska läkemedel är att utvärdera produktens absorption, distribution, metabolism och utsöndring hos den djurart som produkten är avsedd för.

Slutprodukten, eller en formulering som har jämförbara egenskaper med avseende på biotillgänglighet, ska administreras till den djurart som läkemedlet är avsett för i högsta rekommenderade dos.

Omfattningen av det veterinärmedicinska läkemedlets absorption ska beskrivas fullständigt med beaktande av administreringssättet. Om det kan visas att den systemiska absorptionen av läkemedel för utvärtes bruk är försumbar krävs ingen ytterligare kontroll av restsubstanser.

Det veterinärmedicinska läkemedlets distribution i den djurart som läkemedlet är avsett för ska beskrivas. Möjligheten till plasmaproteinbindning eller övergång till mjölk eller ägg och till ackumulering av lipofila föreningar ska beaktas.

Vägarna för utsöndring av produkten från det djur som läkemedlet är avsett för ska beskrivas. De viktigaste metaboliterna ska identifieras och beskrivas.

2.2 *Reduktion av restsubstanser*

Syftet med detta slag av studier, som mäter den hastighet med vilken restsubstanserna reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter den sista administreringen av läkemedlet, är att göra det möjligt att fastställa karenstider.

Efter att försöksdjuret har fått den sista dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet ska de befintliga restmängderna bestämmas med validerade analysmetoder tillräckligt många gånger. De tekniska metoderna och deras tillförlitlighet och känslighet ska anges.

3. **Analysmetod för restsubstanser**

Analysmetoderna vid studier av reduktion av restsubstanser och valideringen av dem ska beskrivas ingående.

Följande utmärkande drag ska beskrivas:

— Specificitet.

— Noggrannhet.

— Precision.

— Gräns för påvisande.

— Kvantifieringsgräns.

— Genomförbarhet och tillämplighet vid normala laboratorieförhållanden.

— Känslighet för störningar.

— Restsubstansernas stabilitet.

Den föreslagna analysmetodens lämplighet ska bedömas i ljuset av aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

Analysmetoden ska presenteras i ett internationellt vedertaget format.

▼M2

KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

1. **Identifiering av produkten**

Det eller de veterinärmedicinska läkemedel som används i testerna ska identifieras med angivande av

— sammansättning,

— resultat av fysikaliska och kemiska (styrka och renhet) tester för den eller de relevanta tillverkningssatserna,

— identifikationsuppgifter för tillverkningssatserna,

— förhållande till den slutliga produkten,

— specifik aktivitet och radioaktiv renhet hos märkta substanser,

— de märkta atomernas position i molekylen.

Följande ska ingå i dokumentationen om kontroll av restsubstanser:

— En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.

— En bekräftelse på att alla uppgifter som sökanden kände till vid tiden för ansökan, oavsett om den beviljats eller ej, har medtagits.

— Skälen till att en typ av studie har utelämnats.

— En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.

— En diskussion om hur en studie som föregår de studier som genomförs i enlighet med god laboratoriesed kan bidra till den övergripande riskbedömningen.

— Ett förslag till karenstid.

Varje studierapport ska innehålla

— en kopia av studieplanen (protokollet),

— i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,

— en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,

— en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,

— en statistisk resultatanalys vid behov,

— en diskussion av resultaten,

— en objektiv diskussion om resultaten, och förslag på de karenstider som behövs för att säkerställa att restsubstanser som kan utgöra en fara för konsumenten inte finns i livsmedel som härrör från behandlade djur.

DEL 4: *PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR*

De uppgifter och de dokument som enligt artikel 12.3 j tredje strecksatsen ska åtföljа ansökningar om godkännande för försäljning ska uppfylla nedanstående krav.

KAPITEL I: *PREKLINISKA KRAV*

Prekliniska studier krävs för att fastställa produktens farmakologiska aktivitet och tolerans.

A. **Farmakologi**

A.1 *Farmakodynamik*

De farmakodynamiska effekterna hos den eller de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet ska beskrivas.

För det första ska den verkningsmekanism och de farmakologiska effekter som den rekommenderade praktiska användningen grundar sig på beskrivas på ett tillfredsställande sätt. Resultaten ska uttryckas kvantitativt (med användning av t.ex. dos-effektkurvor eller tid-effektkurvor) och om möjligt i jämförelse med en substans med välkänd effekt. När effekten uppges vara starkare för en aktiv substans ska skillnaden påvisas och det ska visas att den är statistiskt signifikant.

▼M2

För det andra ska det lämnas en allmän farmakologisk beskrivning av den aktiva substansen med särskild hänsyn till möjliga sekundära farmakologiska effekter. I allmänhet ska effekterna på de viktigaste kroppsfunktionerna undersökas.

Alla effekter som produktens egenskaper (t.ex. administreringsväg eller formulering) har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet ska undersökas.

Dessa undersökningar ska göras mer ingående om den rekommenderade dosen närmar sig den som kan väntas ge biverkningar.

Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och försöksledaren ska styrka dess tillämplighet. De experimentella resultaten ska läggas fram på ett överskådligt sätt, och statistisk signifikans ska anges för vissa slag av försök.

Om inte goda skäl för motsatsen kan anföras, ska det också göras en undersökning för att fastställa om upprepad tillförsel av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

Fasta kombinationer av läkemedel kan vara berättigade antingen på farmakologiska grunder eller på grund av kliniska indikationer. I det första fallet ska de farmakodynamiska och/eller farmakokinetiska studierna påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen användbar för kliniskt bruk. I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom kliniska försök, ska det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas i djur, och åtminstone ska betydelsen av eventuella biverkningar undersökas. Om en ny aktiv substans ingår i kombinationen ska denna först ha undersökts grundligt.

A.2 *Utveckling av resistens*

Uppgifter om uppkomst av kliniskt relevanta resistenta organismer kan vara nödvändiga när det gäller veterinärmedicinska läkemedel. Av särskild vikt är de mekanismer som styr utvecklingen av en sådan resistens. Sökanden ska föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

I förekommande fall ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 3.

A.3 *Farmakokinetik*

Det krävs grundläggande farmakokinetisk information om en ny aktiv substans vid bedömning av det veterinärmedicinska läkemedlets kliniska säkerhet och effekt.

Målen för farmakokinetiska studier med den djurart läkemedlet är avsett för kan delas upp i tre huvudområden:

i) Deskriptiv farmakokinetik som leder till fastställande av grundläggande parametrar.

ii) Användning av dessa parametrar för att undersöka förhållandena mellan doseringsföreskrifter, koncentration i plasma och vävnader över tiden och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.

iii) I förekommande fall jämförelse av kinetiken mellan olika djurarter som läkemedlet är avsett för och undersökning av eventuella artskillnader som har betydelse för det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt på den djurart som läkemedlet är avsett för.

Det behövs i regel farmakokinetiska studier på den djurart läkemedlet är avsett för som ett komplement till de farmakodynamiska studierna och för att upprätta dose ringsföreskrifter (administreringsväg och administreringsställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar osv.). Det kan krävas ytterligare farmakokinetiska studier för att anpassa doseringsföreskrifterna till vissa populationsvariabler.

Om det har genomförts farmakokinetiska studier enligt del 3 kan det göras korshänvisningar till dessa studier.

När det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna krävs inga farmakokinetiska studier av den fasta kombinationen, om det kan visas att de aktiva substansernas farmakokinetiska egenskaper inte förändras då de administreras i en fast kombination.

Lämpliga biotillgänglighetsstudier ska företas för att fastställa bioekvivalens

— när ett veterinärmedicinskt läkemedel med ny formulering jämförs med det redan existerande läkemedlet,

▼M2

— om det är nödvändigt för att jämföra ett nytt administreringssätt eller en ny administreringsväg med en vedertagen metod.

B. **Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för**

Det veterinärmedicinska läkemedlets lokala och systemiska tolerans ska undersökas i de djurarter läkemedlet är avsett för. Syftet med dessa studier är att beskriva tecken på intolerans och fastställa en adekvat säkerhetsmarginal vid användning av den eller de rekommenderade administreringsvägarna. Detta kan uppnås genom en ökning av behandlingsdosen och/eller behandlingstiden. Prövningsrapporten ska innehålla detaljer om alla väntade farmakologiska effekter och alla biverkningar.

KAPITEL II: KLINISKA KRAV

1. **Allmänna principer**

Syftet med kliniska prövningar är att påvisa eller dokumentera det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter att det administrerats enligt de föreslagna doseringsföreskrifterna via rekommenderad administreringsväg, att ange indikationer och kontraindikationer för det med hänsyn till djurart, ålder, ras och kön, att utforma bruksanvisningar och att ange eventuella biverkningar.

Experimentella data ska bekräftas av data som erhållits under normala förhållanden.

Om inte undantag från detta kan motiveras ska kliniska prövningar utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska prövningar). Resultaten avseende effekten bör jämföras med resultaten för de djurarter som läkemedlet är avsett för och som har behandlats med ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i gemenskapen för samma indikationer och för användning på samma djurart eller med ett placebopreparat, eller som inte har fått någon behandling. Samtliga erhållna resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.

Etablerade statistiska principer ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska prövningar, om inte undantag från detta kan motiveras.

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som i första hand är avsedda att verka prestationshöjande ska särskild uppmärksamhet ägnas åt

1. avkastningen av husdjursproduktionen,

2. animalieprodukternas kvalitet (organoleptiska, näringsmässiga, hygieniska och tekniska kvaliteter),

3. näringsmässig effektivitet och tillväxten hos den djurart läkemedlet är avsett för,

4. allmän hälsostatus hos den djurart läkemedlet är avsett för.

2. **Utförande av kliniska prövningar**

Alla veterinärmedicinska kliniska försök ska utföras enligt ett detaljerat prövningsprotokoll.

Fältstudier ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat kan motiveras.

Ingen fältstudie får påbörjas utan att ägaren till de djur som ska användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket ska dokumenteras. Särskilt ska djurägaren skriftligt informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av djuren eller för möjligheterna att använda behandlade djur för livsmedelsproduktion. En kopia av detta meddelande, kontrasignerad av djurägaren med angivande av datum ska ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte fältstudien genomförs som en blindad studie ska bestämmelserna i artiklarna 55, 56 och 57 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogt på formuleringar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska fältstudier. I samtliga fall ska texten ”får endast användas vid veterinärmedicinska fältstudier” förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

KAPITEL III: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

Dokumentationen om läkemedlets effekt ska omfatta all preklinisk och klinisk dokumentation och/eller prövningsresultat, oberoende av om de är gynnsamma

▼M2

eller ogynnsamma för de veterinärmedicinska läkemedlen, för att möjliggöra en objektiv övergripande bedömning av risk/nyttaförhållandet för produkten.

1. **Resultat av prekliniska prövningar**

Såvitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

a) försök som påvisar farmakologiska effekter,

b) försök som påvisar de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten,

c) försök som visar den huvudsakliga farmakokinetiska profilen,

d) försök som visar säkerheten för den djurart som läkemedlet är avsett för,

e) försök för att undersöka resistens.

Om oväntade resultat uppträder under prövningarna ska dessa redovisas ingående.

Dessutom ska följande uppgifter lämnas i alla prekliniska studier:

a) En sammanfattning.

b) Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurart, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam och identitet, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.

c) En statistisk resultatanalys, när detta är motiverat.

d) En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet.

Om någon av dessa uppgifter utelämnas helt eller delvis ska det motiveras.

2. **Resultat av kliniska prövningar**

Samtliga uppgifter ska lämnas av varje prövare, vid individuell behandling i individuella journaler och vid kollektiv behandling i kollektiva journaler.

Uppgifter ska lämnas enligt följande:

a) Den ansvarige prövarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.

b) Tid och plats för behandlingen samt djurägarens namn och adress.

c) Uppgifter i de kliniska prövningsprotokollen som beskriver de metoder som använts, även randomiseringsmetoder och metoder för blindförsök, samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, identifikationsuppgifter för försöksdjuren, djurart, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.

d) Djurhållnings- och utfodringsmetoder med uppgift om fodersammansättningen och typ och mängd för eventuella fodertillsatser.

e) Anamnes (så fullständig som möjligt), eventuella tillstötande sjukdomar och deras förlopp.

f) Diagnos och de diagnostiska metoder som använts.

g) Kliniska tecken, om möjligt enligt konventionella kriterier.

h) Detaljerad beskrivning av den veterinärmedicinska läkemedelsformulering som använts vid den kliniska prövningen och resultaten av de fysikaliska och kemiska testerna för den eller de relevanta tillverkningssatserna.

i) Doseringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, administreringssätt, administreringsväg och administreringsfrekvens och eventuella försiktighetsåtgärder som vidtagits under administreringen (t.ex. hastigheten vid injicering).

j) Behandlingstidens och den efterföljande observationsperiodens längd.

k) Alla uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel som administrerats under observationstiden, antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten och, i det senare fallet, uppgifter om vilka interaktioner som observerats.

l) Alla resultat av de kliniska prövningarna, med fullständig beskrivning av resultaten mot bakgrund av de kriterier om effekt och resultatmått som anges

▼M2

i det kliniska prövningsprotokollet, och i förekommande fall inklusive resultaten av de statistiska analyserna.

m) Samtliga uppgifter om eventuella oavsedda händelser, skadliga eller ej, och om eventuella åtgärder som har vidtagits till följd av dessa. Förhållandet orsak–verkan ska om möjligt undersökas.

n) Eventuell effekt på djurens produktivitet.

o) Effekter på kvaliteten hos de livsmedel som härrör från behandlade djur, särskilt när prövningen gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas som prestationshöjande medel.

p) En slutsats om säkerhet och effekt i varje enskilt fall eller om det gäller en specifik massbehandling, en kortfattad redovisning av frekvens eller andra lämpliga variabler.

Om en eller flera av punkterna a till p utelämnas, ska detta motiveras.

Innehavaren av godkännandet för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet ska vidta alla åtgärder som krävs för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade data bevaras under minst fem år efter att godkännandet för försäljning för produkten har upphört att gälla.

De kliniska iakttagelserna vid varje klinisk prövning ska redovisas kortfattat i en sammanfattning av försöken och deras resultat, varvid följande särskilt ska anges:

a) Antalet kontrolldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurart, ras eller stam, ålder och kön.

b) Antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.

c) I fråga om djur i kontrollgruppen, uppgift om de

— inte fick någon behandling,

— fick ett placebopreparat,

— fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i gemenskapen för samma indikation och för användning på samma djurart,

— fick den prövade aktiva substansen i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.

d) De iakttagna biverkningarnas frekvens.

e) I förekommande fall iakttagelser om effekter på djurens produktivitet.

f) Uppgifter om försöksdjur som kan löpa större risker på grund av ålder, uppfödnings- eller utfodringsmetod eller den användning de är avsedda för eller djur vars fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.

g) En statistisk utvärdering av resultaten.

Slutligen ska prövaren dra allmänna slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet under de föreslagna användningsförhållandena och ska särskilt lämna eventuell information om indikationer och kontraindikationer, dosering och genomsnittlig behandlingstid samt i förekommande fall om observerade interaktioner med andra veterinärmedicinska läkemedel eller med fodertillsatser samt om eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som bör vidtas under behandlingen och om kliniska symptom på överdosering, om sådana konstaterats.

När det gäller fasta kombinationsprodukter ska prövaren även dra slutsatser om produktens säkerhet och effekt jämfört med separat administrering av de aktiva substanser som ingår i kombinationen.

AVDELNING II

KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Utan att det påverkar de särskilda kraven i gemenskapslagstiftningen beträffande bekämpning och utrotning av särskilda infektionssjukdomar hos djur ska följande krav gälla för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, utom när produkterna är avsedda att användas på vissa djurarter eller vid specifika indikationer, så som de definieras i avdelning III och i tillämpliga riktlinjer.

▼M2

DEL 1: *SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN*

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller ska identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt biologisk aktivitet, styrka eller titer, läkemedelsform, administreringsväg och i tillämpliga fall administreringssätt, och en beskrivning av produktens utformning, t.ex. förpackning, märkning och bipacksedel. Spädningsvätska kan förpackas tillsammans med vaccinbehållare eller separat.

Dokumentationen ska innehålla information om spädningsvätska som behövs för beredningen av det slutliga vaccinet. Ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel betraktas som en produkt även när det krävs mer än en spädningsvätska för att framställa olika beredningar av slutprodukten, som kan ha olika administreringsvägar och administreringssätt.

Sökandens namn och adress ska anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkning och kontroll (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Sökanden ska ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt vilka produktprover som i förekommande fall har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna ska bifogas kopior av en handling som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt artikel 44. Dessutom ska en förteckning lämnas över de organismer som hanteras på produktionsanläggningen.

Sökanden ska lämna en förteckning över de länder där godkännande har beviljats, och en förteckning över de länder där en ansökan har gjorts eller avslagits.

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Sökanden ska föreslå en sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé) i enlighet med artikel 14.

Sökanden ska tillhandahålla ett förslag till märkning på läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen i enlighet med avdelning V i detta direktiv, tillsammans med en bipacksedel om en sådan krävs enligt artikel 61. Dessutom ska sökanden tillhandahålla ett eller flera prover på eller modeller av den slutliga utformningen av det veterinärmedicinska läkemedlet på minst ett av Europeiska unionens officiella språk. Modellen får tillhandahållas i svart-vitt och på elektronisk väg om den behöriga myndigheten har lämnat ett förhandsmedgivande.

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

Varje detaljerad och kritisk sammanfattning som avses i artikel 12.3 andra stycket ska utarbetas på grundval av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan. Den ska innehålla en utvärdering av de olika försök och undersökningar som utgör dokumentationen för godkännande för försäljning, och behandla alla frågor som är relevanta för bedömningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt. Den ska innehålla en detaljerad beskrivning av resultaten av de försök och prövningar som rapporterats, med fullständiga bibliografiska hänvisningar.

Samtliga viktiga uppgifter ska sammanfattas i en bilaga till de detaljerade och kritiska sammanfattningarna, såvitt möjligt i form av en grafisk presentation eller tabeller. De detaljerade och kritiska sammanfattningarna ska innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som finns i huvuddokumentationen.

De detaljerade och kritiska sammanfattningarna ska undertecknas och dateras, och information om författarens utbildningsbakgrund, yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet ska bifogas. Författarens yrkesmässiga förhållande till sökanden ska anges.

DEL 2: *KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK/MIKROBIOLOGISK INFORMATION (KVALITET)*

Samtliga undersökningsmetoder ska uppfylla de erforderliga kriterierna för analys och kontroll av startmaterialens och slutprodukten kvalitet och vara validerade. Resultaten av valideringarna ska tillhandahållas. Eventuell särskild apparatur och utrustning ska beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken ska vid behov kompletteras med tillverkningsmetoden.

▼M2

Vid undersökningsmetoder som ingår i Europeisk farmakopé eller i någon medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. **Kvalitativa uppgifter**

Med kvalitativa uppgifter om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av

— den eller de aktiva substanserna,

— adjuvansämnenas beståndsdelar,

— hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland konserveringsmedel, stabilisatorer, emulgatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer osv.,

— beståndsdelarna i den läkemedelsform som är avsedd att administreras till djur.

Dessa uppgifter ska kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och i förekommande fall om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och som levereras tillsammans med produkten. Om tillbehöret inte levereras tillsammans med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska det lämnas relevanta upplysningar om tillbehöret, om det behövs för att bedöma produkten.

2. **Gängse terminologi**

Med den gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska, oavsett övriga bestämmelser i artikel 12.3 c, avses:

— för substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i någon medlemsstats farmakopé: huvudtiteln i monografin, som ska vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,

— för andra substanser: det internationella generiska namn som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och tillverkningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,

— för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats i direktiv 78/25/EEG.

3. **Kvantitativa uppgifter**

Vad gäller kvantitativa uppgifter om de aktiva substanserna i ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att i möjligaste mån ange antalet organismer, specifikt proteininnehåll, massa, antalet internationella enheter (IE) eller enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per volymenhet för varje aktiv substans samt, för adjuvans och hjälpämnen, massa eller volym för vart och ett av dem med beaktande av vad som föreskrivs i avsnitt B.

Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna användas.

Enheter för biologisk aktivitet för vilka uppgifter saknas i publicerat material ska uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet, t.ex. genom att man anger de immunologiska effekter som ligger till grund för metoden för att bestämma doseringen.

4. **Produktutveckling**

Det ska ges en förklaring till valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare med stöd av vetenskapliga uppgifter från produktutvecklingen. Översatsning ska anges och motiveras.

▼M2

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

Den beskrivning av tillverkningsmetoden som ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 d ska utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Av denna anledning ska den minst omfatta

— de olika stegen i tillverkningsprocessen (även antigenframställning och reningsmetoder) så att det går att bedöma reproducerbarheten och risken för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering; valideringen av de viktigaste faserna i tillverkningen ska dokumenteras och valideringen av tillverkningen som helhet ska dokumenteras med resultaten av tre på varandra följande satser som framställts med den beskrivna metoden,

— vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att se till att varje sats av slutprodukten är homogen och att de olika tillverkningssatserna har identiska egenskaper,

— en uppräkning av alla substanser i de olika stadier där de används, inklusive de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen,

— fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser,

— uppgifter om de steg i tillverkningen där prover tas för kontroller under tillverkningen.

C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET

I detta avsnitt avses med startmaterial alla beståndsdelar som används vid produktionen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet. De odlingssubstrat bestående av flera beståndsdelar som används för att producera den aktiva substansen ska betraktas som ett enda startmaterial. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av odlingssubstrat ska dock redovisas, i den mån myndigheterna anser att denna information är relevant för slutproduktens kvalitet och eventuella risker som kan uppstå. Om material av animaliskt ursprung används för beredning av dessa odlingssubstrat ska djurart och vävnad anges.

Dokumentationen ska innehålla specifikationer av alla använda beståndsdelar, information om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje tillverkningssats av startmaterial och resultaten för en sats, och den ska lämnas i enlighet med följande bestämmelser.

1. **Startmaterial som är upptagna i farmakopéer**

Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla startmaterial som förekommer där.

Beträffande övriga substanser får varje medlemsstat i fråga om produkter som framställs inom dess territorium kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Beståndsdelar som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller farmakopén i någon medlemsstat ska anses uppfylla kraven i artikel 12.3 i. I sådana fall får beskrivningen av analysmetoderna ersättas med en utförlig hänvisning till aktuell farmakopé.

Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i rådets direktiv 78/25/EEG.

Den rutinmässiga kontrollen av varje tillverkningssats av startmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i farmakopén utförs, ska det styrkas att startmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna eller de övriga bestämmelserna i en monografi i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats farmakopé kanske inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, får de behöriga myndigheterna kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av godkännandet för försäljning. De brister som anses föreligga ska rapporteras till de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén.

Om ett startmaterial varken finns beskrivet i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, får det godtas att materialet motsvarar kraven i ett tredjelands farmakopé. I sådana fall ska sökanden lämna in en kopia av monografin och vid behov valideringen av de testmetoder som nämns i monografin, samt en översättning i tillämpliga fall.

▼M2

När startmaterial av animaliskt ursprung används ska de vara förenliga med de tillämpliga monografierna, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén. Testerna och kontrollerna ska vara anpassade för startmaterialet.

Sökanden ska lämna dokumentation som styrker att startmaterialet och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kraven i riktlinjedokumentet ”Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur” och kraven i motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om tillämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas som bevis på överensstämmelse.

2. **Startmaterial som inte är upptagna i en farmakopé**

2.1 *Startmaterial av biologiskt ursprung*

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi.

Produktionen av vaccin ska i möjligaste mån baseras på ett system för ympmaterial (seed lot system) och på etablerade ympceller (cell seeds). Vid produktion av immunologiska veterinärmedicinska produkter som består av serum ska de producerande djurens ursprung, allmänna hälsostatus och immunologiska status anges, och väl definierade pooler för utgångsmaterialet ska användas.

Startmaterialens ursprung, även geografiskt, och bakgrundshistoria ska beskrivas och dokumenteras. När det gäller gentekniskt framställda startmaterial ska informationen bl.a. omfatta en beskrivning av utgångsceller eller utgångsstammar, expressionsvektorns konstruktion (namn, ursprung, replikonfunktion, promotor och andra styrelement), kontroll av den DNA- eller RNA-sekvens som slutinpassats, oligonukleotidsekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillförda eller avlägsnade gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och exprimerade gener, antal kopior och genetisk stabilitet.

Ympmaterial, inklusive ympceller (cell seeds) och råserum för antiserumproduktion ska kontrolleras i fråga om identitet och främmande agens.

Det ska lämnas information om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används på varje stadium av tillverkningsprocessen. Informationen ska innehålla

— uppgifter om råvarukällan,

— uppgifter om eventuell förädling, rening eller inaktivering med upplysningar om valideringen av dessa processer och om kontroller under tillverkningen,

— uppgifter om de eventuella kontamineringsprov som utförs på varje sats av substansen.

Om det upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer ska det material som berörs kasseras eller endast användas i absoluta undantagsfall då ytterligare behandling av produkten kan säkerställa att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det ska styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.

Då ympceller (cell seeds) används ska det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den högsta passagenivån i produktionen.

I fråga om levande försvagade vacciner ska stabiliteten av ympmaterialets försvagade egenskaper styrkas.

Det ska lämnas dokumentation som styrker att ympmaterial, ympceller (cell seeds), serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridningen av TSE överensstämmer med riktlinjedokumentet ”Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur” och med motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om tillämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, kan användas som bevis på överensstämmelse.

Om så krävs ska det lämnas prover på det biologiska startmaterialet eller de reagens som används i testmetoderna, så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrollprövningar.

2.2 *Startmaterial av icke-biologiskt ursprung*

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi med följande rubriker:

— Namnet på startmaterialet enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2, samt uppgift om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.

▼M2

— Beskrivning av startmaterialet, med en utformning som liknar den som tillämpas i Europeiska farmakopén.

— Startmaterialets funktion.

— Identifieringsmetoder.

— Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av ett startmaterial och vid behov längsta förvaringstid.

D. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

1. Dokumentationen ska innehålla uppgifter om kontrollerna av intermediat i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om slutprodukten.

2. När det gäller inaktiverade eller avgiftade vacciner ska inaktiveringen eller avgiftningen kontrolleras vid varje tillverkningstillfälle så snart som möjligt efter inaktiverings- eller avgiftningsprocessen, och efter eventuell neutralisering men före nästa produktionsfas.

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

För alla slag av undersökningar ska beskrivningen av teknikerna för analysen av slutprodukten vara så detaljerad att en kvalitetsbedömning kan göras.

Dokumentationen ska omfatta uppgifter om de kontroller som ska göras av slutprodukten. När det finns tillämpliga monografier ska man, om man använder andra testmetoder och gränsvärden än dem som nämns i monografierna i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, lämna bevisning för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning ska det lämnas en förteckning över alla undersökningar som utförs på representativa prover av varje sats av slutprodukten. För de undersökningar som inte utförs på varje tillverkningssats ska frekvensen anges. Frisläppningsgränser ska anges.

Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

1. **Allmänna egenskaper hos slutprodukten**

Undersökningarna av allmänna egenskaper ska i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa och största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller kemiska tester och fysikaliska egenskaper som densitet, pH och viskositet. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange de specifikationer och toleransgränser som gäller i varje enskilt fall.

2. **Identifiering av den eller de aktiva substanserna**

Vid behov ska också ett särskilt identifieringstest utföras.

3. **Titer eller styrka för tillverkningssatsen**

En kvantifiering av den aktiva substansen ska göras på varje tillverkningssats för att visa att varje sats innehåller den styrka eller titer som garanterar satsens säkerhet och effekt.

4. **Identifiering och haltbestämning av adjuvans**

I den utsträckning lämpliga undersökningsmetoder finns ska adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd kontrolleras i slutprodukten.

5. **Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen**

Om möjligt ska hjälpämnena åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatorisk för konserveringsmedel. En kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet ska vara obligatorisk för varje annat hjälpämne som kan antas ge biverkningar.

6. **Säkerhetsstudier**

Oberoende av resultaten av undersökningar som inrapporterats enligt del 3 i denna avdelning (Säkerhetsstudier) ska det lämnas upplysningar om säkerhetsstudier av tillverkningssatser. Dessa undersökningar ska lämpligen vara överdoseringsstudier som utförts på åtminstone en av de känsligaste djurarter läkemedlet

▼M2

är avsett för och minst via den rekommenderade administreringsväg som innebär det största risktagandet. Av djurskyddsskäl kan det ges undantag från rutinmässiga säkerhetsstudier av tillverkningssatser, när tillräckligt många på varandra följande satser har framställts och konstaterats uppfylla undersökningskraven.

7. **Kontroll av sterilitet och renhet**

Lämpliga undersökningar för att styrka frånvaro av kontaminering från främmande agens eller andra substanser ska utföras och vara anpassade till det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets art och tillverkningsmetoden och tillverkningsbetingelserna. Om det rutinmässigt görs färre undersökningar än vad som krävs enligt Europeiska farmakopén ska de genomförda undersökningarna kunna ge avgörande besked om att kraven i monografin uppfylls. Det ska lämnas bevis för att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle uppfylla kraven om det genomgick en fullständig undersökning i enlighet med monografin.

8. **Kvarvarande fuktighet**

Varje sats av en frystorkad produkt ska kontrolleras med avseende på kvarvarande fuktighet.

9. **Inaktivering**

När det gäller inaktiverade vacciner ska en kontrollundersökning av inaktiveringen utföras på produkten i dess slutliga behållare, om den inte har utförts på ett sent stadium i tillverkningen.

F. REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA

För att säkerställa att produktens kvalitet inte varierar mellan tillverkningssatserna och för att styrka att produkten motsvarar specifikationerna ska ett fullständigt protokoll lämnas för tre på varandra följande satser med resultaten av alla de kontroller som gjorts under tillverkningen och av slutprodukten.

G. HÅLLBARHETSTESTER

De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel 12.3 f och 12.3 i ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska uppfylla följande krav.

Det ska lämnas en redogörelse av de undersökningar som utförts för att styrka den hållbarhetstid som föreslås av sökanden. Dessa undersökningar ska alltid vara realtidsundersökningar. De ska utföras på ett tillräckligt stort antal satser som tillverkats med den beskrivna tillverkningsprocessen och på produkter som förvaras i sina slutliga behållare. I dessa undersökningar ska ingå biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester.

I redovisningen av slutsatserna ska analysresultaten ingå och de ska stödja den föreslagna hållbarhetstiden vid alla föreslagna förvaringsförhållanden.

När det gäller produkter som administreras uppblandade i fodret ska det också lämnas erforderlig information om produktens hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier, om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.

Om en slutprodukt behöver färdigställas innan den administreras, eller om den administreras i dricksvatten, ska upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för produkten efter att den färdigställts enligt anvisningarna. Det ska lämnas uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för den färdigställda produkten.

Hållbarhetsdata från kombinationsprodukter får användas som preliminära data för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.

Den föreslagna användningstiden ska motiveras.

Effektiviteten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas.

Det får anses tillräckligt att lämna information om konserveringsmedlens effekt i andra liknande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel från samma tillverkare.

H. ÖVRIG INFORMATION

Sådan information om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av de föregående avsnitten får införas i dokumentationen.

▼M2

DEL 3: *SÄKERHETSSTUDIER*

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV

Säkerhetsstudierna ska visa vilka risker med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet som kan uppstå vid den föreslagna användningen på djur. Dessa risker ska utvärderas i relation till produktens potentiella värde.

Då immunologiska veterinärmedicinska läkemedel består av levande organismer, särskilt sådana som kan spridas av vaccinerade djur, ska en bedömning göras av den potentiella risken för ovaccinerade djur av samma art eller för en annan djurart som kan komma att exponeras.

Säkerhetsstudierna ska utföras på den djurart läkemedlet är avsett för. Den dosering som ska användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid säkerhetsstudier ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en levande organism ska den dosering som ska användas vid laboratorieförsöken som beskrivs i avsnitten B.1 och B.2 vara den mängd av produkten som innehåller den högsta titern. Vid behov får antigenets koncentration justeras så att man uppnår den erforderliga doseringen. För inaktiverade vacciner ska den dosering som ska användas vara den mängd som föreslås som rekommenderad dos och som har den högsta antigenhalten, om inte undantag från detta kan motiveras.

Säkerhetsdokumentationen ska användas vid bedömning av de risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.

B. LABORATORIEFÖRSÖK

1. **Säkerhet vid administrering av en dos**

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras i rekommenderad dos och via varje rekommenderad administreringsväg till djur av samtliga arter och kategorier som det är avsett att användas på. Djuren ska observeras och undersökas med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. I tillämpliga fall ska även detaljerade makroskopiska och mikroskopiska post mortem-undersökningar av injektionsstället ingå. Andra objektiva kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

Djuren ska observeras och undersökas tills inga reaktioner längre kan förväntas, dock i samtliga fall under minst fjorton dagar efter administreringen.

Denna studie kan ingå i den studie vid upprepad dosering som krävs enligt punkt 3 eller utelämnas om resultaten av den studie av överdosering som krävs enligt punkt 2 inte visar att det finns tecken på systemiska och lokala reaktioner.

2. **Säkerhet vid administrering av en överdos**

Bara levande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel behöver testas med avseende på överdosering.

En överdos av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras via varje rekommenderad administreringsväg till djur som tillhör den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för, om inte administrering via den känsligaste av flera liknande administreringsvägar kan motiveras. För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som injiceras ska doserna och administreringsvägarna väljas med hänsyn till den största mängd som kan administreras på ett enda injektionsställe. Djuren ska observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter administreringen med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

I tillämpliga fall ska även detaljerade makroskopiska och mikroskopiska post mortem-undersökningar av injektionsstället ingå, om detta inte har gjorts enligt punkt 1.

3. **Säkerhet vid upprepad administrering av en dos**

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ska administreras mer än en gång, som ett led i det allmänna vaccinationsprogrammet, ska det krävas en studie av upprepad administrering av en dos för att upptäcka eventuella biverkningar som orsakas av sådan administrering. Sådana undersökningar ska utföras

▼M2

på den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för (t.ex. vissa raser eller åldersgrupper) via rekommenderad administreringsväg.

Djuren ska observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter den sista administreringen med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra objektiva kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

4. **Undersökning av fortplantningsförmågan**

Undersökning av fortplantningsförmågan ska övervägas om det finns uppgifter som tyder på att det startmaterial som används vid framställning av produkten kan utgöra en riskfaktor. Hannars samt icke-dräktiga och dräktiga honors fortplantningsförmåga ska undersökas vid rekommenderad dosering och via den känsligaste administreringsvägen. Dessutom ska skadliga effekter på avkomman, samt även teratogena och abortframkallande effekter, undersökas.

Dessa studier kan ingå som en del av de säkerhetsstudier som beskrivs i punkterna 1, 2 och 3 eller som en del av de fältstudier som föreskrivs i avsnitt C.

5. **Undersökning av immunfunktionerna**

Om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna påverka det vaccinerade djurets eller dess avkommas immunsvar negativt, ska lämpliga undersökningar av immunfunktionerna utföras.

6. **Särskilda krav för levande vaccin**

6.1 *Spridning av vaccinstammen*

Spridning av vaccinstammen från vaccinerade till ovaccinerade djur av den djurart som läkemedlet är avsett för ska undersökas med avseende på den administreringsväg som mest sannolikt kan medföra spridning. Dessutom kan det vara nödvändigt att undersöka spridning till djurarter som läkemedlet inte är avsett för men som kan vara mycket mottagliga för en levande vaccinstam.

6.2 *Spridning i det vaccinerade djuret*

Fekalier, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret ska undersökas i syfte att spåra eventuell förekomst av organismen. Dessutom kan det krävas studier av vaccinstammens spridning i kroppen med särskilt avseende på de replikationsställen som organismen föredrar. För levande vaccin mot zoonoser i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/99/EG ([1]) som ska användas på livsmedelsproducerande djur ska man i dessa studier särskilt beakta organismens beständighet på injektionsstället.

6.3 *Reversion till virulens hos försvagade vaccin*

Reversion till virulens ska undersökas på ursprungsmaterialet (master seed). Om ursprungsmaterialet inte är tillgängligt i den mängd som krävs ska man undersöka det ympmaterial som undergått minst antal passager och som används vid tillverkning. Val av ett högre antal passager ska motiveras. Den inledande vaccineringen ska ske via den administreringsväg som mest sannolikt medför reversion till virulens. Flera på varandra följande passager ska göras på fem djurgrupper av den djurart som läkemedlet är avsett för, såvida det inte kan visas att det är motiverat att göra fler passager eller om organismen försvinner från försöksdjuren tidigare. Om organismen inte förmår reproducera sig i tillräcklig utsträckning ska så många passager som möjligt företas på den djurart som läkemedlet är avsett för.

6.4 *Vaccinstammens biologiska egenskaper*

Andra undersökningar kan vara nödvändiga för att så noggrant som möjligt fastställa vaccinstammens inneboende biologiska egenskaper (t.ex. neurotropism).

6.5 *Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar*

Möjligheten till rekombinering eller genomreassortering med fältstammar och andra stammar ska behandlas.

7. **Användarsäkerhet**

Detta avsnitt ska omfatta en diskussion om de verkningar som konstaterats i de tidigare avsnitten och relatera dessa verkningar till typen och omfattningen av

([1]) EUT L 325, 12.12.2003, s. 31.

▼M2

människors exponering för produkten, för att man ska kunna utarbeta varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

8. **Studier av restsubstanser**

I fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är det normalt inte nödvändigt att företa studier med avseende på restsubstanser. Om adjuvans och/eller konserveringsmedel används vid framställningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska dock möjligheten av att restsubstanser finns kvar i livsmedel beaktas. Vid behov ska sådana restsubstansers verkan undersökas.

Ett förslag till karenstid ska lämnas och dennas lämplighet ska bedömas mot bakgrund av de eventuella restsubstansstudier som har genomförts.

9. **Interaktioner**

Om det anges i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) att produkten är förenlig med andra immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska detta sambands säkerhet undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas.

C. FÄLTSTUDIER

Resultaten av laboratoriestudierna ska kompletteras med stödjande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras, med användning av tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma fältstudie.

D. MILJÖRISKBEDÖMNING

Syftet med miljöriskbedömningen är att fastställa de skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och att identifiera förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

Denna bedömning ska normalt utföras i två etapper. Den första etappen ska alltid genomföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Man ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, med beaktande av

— avsedd djurart och föreslaget användningssätt,

— administreringssätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemet,

— den utsöndring som kan komma att ske av produkten och dess aktiva substanser i miljön genom de djur som behandlats och produktens beständighet i sådana exkret,

— bortskaffande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

När det gäller levande vaccinstammar som kan orsaka zoonoser ska det göras en bedömning av risken för människor.

Om de slutsatser som den första etappen leder fram till visar att en miljöexponering kan komma att ske av produkten ska sökanden fortsätta med den andra etappen och bedöma den risk för miljön som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra. Vid behov ska ytterligare undersökningar göras om produktens miljöpåverkan (på mark, vatten, luft, akvatiska system och organismer som läkemedlet inte är avsett för).

E. ERFORDERLIG BEDÖMNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ELLER BESTÅR AV GENETISKT MODIFIERADE ORGANISMER

Om veterinärmedicinska läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.

DEL 4: *UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT*

KAPITEL I

1. **Allmänna principer**

Syftet med de undersökningar som beskrivs i denna del är att påvisa eller bekräfta det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Allt som sö-

▼M2

kanden hävdar i fråga om produktens egenskaper, effekt och användningsområde ska kunna styrkas fullt ut av resultaten av särskilda prövningar som ingår i ansökan om godkännande för försäljning.

2. **Genomförande av prövningarna**

Alla effektprövningar ska utföras i enlighet med ett grundligt genomtänkt och detaljerat protokoll som ska redovisas skriftligt innan prövningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande ska övervakas av veterinär och beaktas fullt ut varje gång ett prövningsprotokoll utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.

I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder ska krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av effektprövningarna.

Fältstudier ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat är motiverat.

Ingen fältstudie får påbörjas utan att ägaren till de djur som ska användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket ska dokumenteras. Särskilt ska djurägaren skriftligt informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av djuren eller för möjligheterna att använda behandlade djur för livsmedelsproduktion. En kopia av detta meddelande, kontrasignerad av djurägaren med angivande av datum ska ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte fältstudien genomförs som en blindad studie ska bestämmelserna i artiklarna 55, 56 och 57 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogt på formuleringar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska fältstudier. I samtliga fall ska texten ”får endast användas vid veterinärmedicinska fältstudier” förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

KAPITEL II

A. **Allmänna krav**

1. Valet av antigener eller vaccinstammar ska vara motiverat med stöd av epizoologiska data.

2. Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt ska vara kontrollerade prövningar i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår, utom om detta av djurskyddsskäl inte kan motiveras och effekten kan styrkas på annat sätt.

   Normalt ska sådana laboratorieundersökningar stödjas av fältförsök som också omfattar en kontrollgrupp med obehandlade djur.

   Alla försök ska beskrivas så ingående att de kan upprepas vid kontrollerade prövningar på begäran av de behöriga myndigheterna. Försöksledaren ska validera alla tekniker som används.

   Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, ska redovisas.

3. Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt ska styrkas för varje kategori av varje djurart som läkemedlet är avsett för och för vilken vaccination rekommenderas samt via varje rekommenderad administreringsväg med den föreslagna tidsplanen för administreringen. En tillfredsställande bedömning ska i förekommande fall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinets effekt. Om inte undantag från detta kan motiveras ska etablering och varaktighet av immunitet styrkas med hjälp av prövningsdata.

4. Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska styrkas. Om det rekommenderas att produkten administreras i kombination eller samtidigt med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel ska det kunna styrkas att läkemedlen är kompatibla.

5. Om produkten ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av sökanden ska denne alltid styrka det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets promotor- eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt.

6. Den dosering som ska användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid undersökning av effekten ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.

▼M2

7. Om det anges i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) att produkten är förenlig med andra immunologiska läkemedel ska detta sambands effekt undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas. Samtidig användning kan tillåtas med stöd av tillämpliga studier.

8. När det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som ska administreras till djur ska sökanden ange hur reaktionerna på produkten ska tolkas.

9. Om det rör sig om vacciner som är avsedda att möjliggöra en distinktion mellan vaccinerade och infekterade djur (markörvacciner), och om påståendena om effekt är beroende av diagnostiska *in vitro*-tester, ska tillräckliga data om dessa diagnostiska tester lämnas för att möjliggöra en korrekt bedömning av påståendena om marköregenskaper.

B. **Laboratorieundersökningar**

1. Normalt ska påvisande av effekt ske under väl kontrollerade laboratorieförhållanden genom provokationstest efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till den djurart som läkemedlet är avsett för under rekommenderade användningsbetingelser. Förhållandena vid provokationstestet ska i möjligaste mån efterlikna de naturliga infektionsbetingelserna. Stammen som används vid provokationstestet och dess relevans ska beskrivas ingående.

   För levande vaccin ska tillverkningssatser som innehåller den lägsta titern eller styrkan användas, om inte annat kan motiveras. För andra produkter ska tillverkningssatser med lägst aktivt innehåll användas, om inte annat kan motiveras.

2. Om möjligt ska man specificera och dokumentera den immunmekanism (cellförmedlad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som sätts igång efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till djur som det är avsett för via den rekommenderade administreringsvägen.

C. **Fältstudier**

1. Resultaten av laboratorieundersökningarna ska kompletteras med stödjande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras, med användning av tillverkningssatser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma fältstudie.

2. Om effekten inte kan stödjas genom laboratorieundersökningar, kan resultat som uteslutande uppnåtts vid fältstudier godtas.

DEL 5: *SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT*

A. INLEDNING

I dokumentationen om läkemedlets säkerhet och effekt ska det ingå en inledning som definierar ämnet och anger vilka försök som har utförts enligt delarna 3 och 4 samt en sammanfattning med detaljerade hänvisningar till publicerad litteratur. Sammanfattningen ska omfatta en objektiv diskussion av samtliga resultat och utmynna i ett slutomdöme om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt. Om något av de angivna försöken eller prövningarna har utelämnats ska detta påpekas och motiveras.

B. LABORATORIESTUDIER

Följande uppgifter ska lämnas om alla studier:

1. En sammanfattning.

2. Namnet på det organ som utförde studierna.

3. Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurens art eller ras, djurkategorier, varifrån de anskaffats, identifikationsuppgifter och antal, förvarings- och utfodringsbetingelser (bl.a. med uppgift om huruvida de var fria från eventuellt angivna antigener och/eller antikroppar, art och mängd av eventuella fodertillsatser), dos, administreringsväg och tidsplan med datum för administreringen samt en beskrivning och motivering av de använda statistiska metoderna.

▼M2

4. I de fall en kontrollgrupp inkluderats, uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller ingen behandling.

5. I fråga om behandlade djur i förekommande fall uppgifter om huruvida de fick testprodukten eller en annan produkt som är godkänd i gemenskapen.

6. Samtliga allmänna och enskilda observationer och resultat (med medelvärden och standardavvikelser), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Obearbetade data ska presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fogas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier osv.

7. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.

8. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.

9. En statistisk resultatanalys, när försöksprogrammet motiverar detta, samt datavarians.

10. Eventuella tillstötande sjukdomar och deras förlopp.

11. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som behövde administreras under studietiden.

12. En objektiv diskussion av resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

C. FÄLTSTUDIER

Upplysningarna om fältstudierna ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning. Följande ska ingå:

1. En sammanfattning.

2. Försöksledarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.

3. Tid och plats för administreringen, identitetskod som kan kopplas till djurägarens namn och adress.

4. Uppgifter i prövningsprotokollet som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, djurkategorier, observationstidens längd, serologisk respons och andra undersökningar som utfördes på djuren efter avslutad administrering.

5. Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller ingen behandling.

6. Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), t. ex. djurarter, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.

7. En kort beskrivning av uppfödnings- och utfodringsmetoderna med uppgift om typ och mängd av eventuella fodertillsatser.

8. Fullständiga upplysningar om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter ska anges om tester eller mätningar har utförts på enskilda djur.

9. Samtliga observationer som gjorts och samtliga resultat från studierna, såväl gynnsamma som ogynnsamma, med en fullständig redogörelse för observationerna och resultaten från de objektiva aktivitetstest som krävs för att utvärdera produkten. De tekniker som använts ska specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.

10. Påverkan på djurens produktivitet.

11. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.

12. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.

13. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.

14. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som administrerades antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella interaktioner.

15. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

▼M2

DEL 6: *LITTERATURHÄNVISNINGAR*

De litteraturhänvisningar som upptas i den sammanfattning som nämns i del 1 ska innehålla fullständiga uppgifter och kopior ska tillhandahållas.

AVDELNING III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL

1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel

Ansökningar på grundval av artikel 13 (generiska veterinärmedicinska läkemedel) ska innehålla de uppgifter som avses i avdelning I delarna 1 och 2 i denna bilaga tillsammans med en miljöriskbedömning, uppgifter som visar att produkten har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensläkemedlet och uppgifter som visar att produkten är bioekvivalent med referensläkemedlet. Om det veterinärmedicinska referensläkemedlet är ett biologiskt läkemedel ska dokumentationskraven i avsnitt 2 för biologiska veterinärmedicinska läkemedel uppfyllas.

När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel ska de detaljerade och kritiska sammanfattningarna om säkerhet och effekt särskilt inriktas på följande aspekter:

— Grund för att åberopa jämförbarhet.

— Resumé av föroreningar i tillverkningssatser av den eller de aktiva substanser och det färdiga läkemedel (samt i förekommande fall av nedbrytningsprodukter som kan bildas under förvaring) som ska utgöra det saluförda läkemedlet, samt en bedömning av dessa föroreningar.

— En utvärdering av studierna om bioekvivalens eller en motivering till varför studierna inte har genomförts i enlighet med fastställda riktlinjer.

— I tillämpliga fall ska sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans. Dessa uppgifter ska styrka att det inte föreligger några förändringar av den terapeutiska komponentens farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper och/eller av toxiciteten som skulle kunna påverka säkerhets- eller effektprofilen.

Varje påstående i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) som inte redan är känt eller kan härledas ur läkemedlets egenskaper och/eller den terapeutiska grupp det tillhör bör diskuteras i de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna och underbyggas med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande studier.

När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att administreras intramuskulärt, subkutant eller transdermalt, ska följande kompletterande uppgifter lämnas:

— Belägg för likvärdig eller avvikande reduktion av restsubstanser från administreringsstället eventuellt med stöd av lämpliga studier av reduktion av restsubstanser.

— Belägg för toleransen hos den djurart som läkemedlet är avsett för vid administreringsstället, eventuellt med stöd av lämpliga toleransstudier på djurarten.

2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel

Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel ska den information som krävs enligt artikel 13.4 inte inskränka sig till delarna 1 och 2 (farmaceutiska, kemiska och biologiska uppgifter) samt kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. I sådana fall ska ytterligare uppgifter lämnas, särskilt om produktens säkerhet och effekt.

— Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra studier av säkerheten samt tillämpliga kliniska studier) ska fastställas från fall till fall i enlighet med tillämpliga vetenskapliga riktlinjer.

— På grund av att biologiska veterinärmedicinska läkemedel är en så heterogen grupp ska den behöriga myndigheten ange vilka studier i delarna 3 och 4 som krävs, varvid hänsyn ska tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

▼M2

De allmänna principer som ska tillämpas ska finnas i de riktlinjer som myndigheten ska anta, där det berörda biologiska veterinärmedicinska läkemedlets egenskaper ska beaktas. Om det biologiska veterinärmedicinska referensläkemedlet gäller för flera indikationer, ska effekt och säkerhet när det gäller det påstått likvärdiga biologiska veterinärmedicinska läkemedlet kunna styrkas eller vid behov beläggas separat för varje angiven indikation.

3. **Väletablerad veterinärmedicinsk användning**

Om det veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substans eller substanser har ”en väletablerad medicinsk användning” i enlighet med artikel 13a med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal, ska följande regler gälla.

Sökanden ska lämna in delarna 1 och 2 som beskrivs i avdelning I i denna bilaga.

När det gäller delarna 3 och 4 ska en utförlig vetenskaplig litteraturförteckning anknyta till alla aspekter avseende säkerhet och effekt.

Följande särskilda regler ska tillämpas för att påvisa en väletablerad veterinärmedicinsk användning:

3.1 För att det ska gå att fastställa att beståndsdelarna i ett veterinärmedicinskt läkemedel har väletablerad veterinärmedicinsk användning ska följande faktorer beaktas:

a) Den tid en aktiv substans har använts.

b) Kvantitativa aspekter på användningen av den aktiva substansen.

c) Vetenskapligt intresse för användningen av den aktiva substansen (vilket ska återspeglas i den publicerade vetenskapliga litteraturen).

d) Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

Det kan krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om substanser med väletablerad användning. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en veterinärmedicinsk produkt ska anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av substansen inom gemenskapen har dokumenterats.

3.2 Den dokumentation som sökanden lämnar ska täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen av produkten för den föreslagna indikationen hos den djurart läkemedlet är avsett för, vid föreslagen administrering och dosering. Den ska omfatta eller hänvisa till en översiktsartikel avseende den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till studier som genomförs innan och efter att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska studier, framför allt jämförande epidemiologiska studier. All dokumentation ska lämnas, oberoende av om den gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om väletablerad medicinsk användning är det särskilt nödvändigt att klargöra att en bibliografisk hänvisning till andra styrkande källor (studier efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska studier osv.), och inte bara till undersökningar och prövningar, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om sökanden på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.

3.3 Om vissa uppgifter saknas, ska detta påpekas särskilt. Dessutom ska man motivera varför man anser sig kunna styrka godtagbar säkerhet och/eller effekt trots att vissa studier saknas.

3.4 I de detaljerade och kritiska sammanfattningarna om säkerhet och effekt ska det finnas en förklaring till att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som ska släppas ut på marknaden är relevanta. Det ska göras en bedömning av om den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses vara jämförbar med den produkt som ansökan om godkännande för försäljning gäller.

3.5 Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför sökandena ska ägna detta särskild uppmärksamhet.

4. **Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel**

Vid ansökningar på grundval av artikel 13b ska dokumentation som omfattar delarna 1, 2, 3 och 4 tillhandahållas för det veterinärmedicinska kombinationsläkemedlet. Det ska inte vara nödvändigt att tillhandahålla studier av säkerhet och effekt för varje enskild aktiv substans. Dock ska det vara möjligt att lämna

▼M2

information om de enskilda substanserna i ansökan för en fast kombination. Inlämning av uppgifter om varje enskild aktiv substans, tillsammans med erforderliga studier av användarsäkerheten, studier av reduktion av restsubstanser och kliniska studier av den fasta kombinationsprodukten, kan godtas som motivering för att utelämna uppgifter om kombinationsprodukten med hänvisning till djurskydd och för att undvika onödiga djurförsök, om det inte finns misstanke om interaktion som leder till ökad toxicitet. I tillämpliga fall ska information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

5. **Ansökningar med informerat samtycke**

Ansökningar på grundval av artikel 13c ska innehålla de uppgifter som beskrivs i avdelning I del 1 i denna bilaga, under förutsättning att innehavaren av godkännandet för försäljning av det ursprungliga veterinärmedicinska läkemedlet har samtyckt till att sökanden hänvisar till innehållet i delarna 2, 3 och 4 i dokumentationen om den produkten. I detta fall är det inte nödvändigt att lämna detaljerade och kritiska sammanfattningar om kvalitet, säkerhet och effekt.

6. **Dokumentation vid ansökningar i speciella fall**

Godkännande för försäljning får beviljas på villkor att sökanden inför särskilda förfaranden, särskilt i fråga om det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt, enligt artikel 26.3 i detta direktiv, när sökanden kan visa att man inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser.

De grundläggande kraven för alla ansökningar som nämns i detta avsnitt bör fastställas i riktlinjer som myndigheten ska anta.

7. **Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning**

Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning är ansökningar där del (arna) 3 och/eller 4 i ansökan innehåller studier av säkerhet och effekt som sökanden utfört samt litteraturhänvisningar. Alla övriga delar ska överensstämma med den struktur som beskrivs i avdelning I del 1 i denna bilaga. Den behöriga myndigheten ska från fall till fall bestämma om den uppläggning sökanden föreslår kan godtas.

AVDELNING IV

KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER

I denna del fastställs särskilda krav för vissa läkemedel beroende på de aktiva substanser som ingår i dem.

1. *IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL*

A. VACCINE ANTIGEN MASTER FILE

Begreppet Vaccine Antigen Master File (VAMF) införs för särskilda immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, genom undantag från bestämmelserna i avdelning II del 2 avsnitt C om aktiva substanser.

Med VAMF menas i denna bilaga en fristående del av ansökan om godkännande för försäljning av ett vaccin, som innehåller all relevant information om kvaliteten hos var och en av de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet. Den fristående delen kan vara gemensam för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en sökande eller en innehavare av godkännande för försäljning.

Myndigheten ska anta vetenskapliga riktlinjer för inlämning och utvärdering av VAMF. Förfarandet för inlämning och utvärdering av VAMF ska följa den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants (ej översatt till svenska).

B. DOKUMENTATION FÖR FLERA STAMMAR

Begreppet dokumentation för flera stammar införs för vissa immunologiska veterinärmedicinska läkemedel (mot mul- och klövsjuka, aviär influensa och blåtunga) genom undantag från bestämmelserna i avdelning II del 2 avsnitt C om aktiva substanser.

Med dokumentation för flera stammar avses en enda dokumentation som innehåller relevanta uppgifter för en unik och noggrann bedömning av olika tänkbara

▼M2

stammar och kombinationer av stammar som gör det möjligt att godkänna vacciner mot virus med varierande antigena egenskaper.

Myndigheten ska anta vetenskapliga riktlinjer för inlämning och utvärdering av dokumentation för flera stammar. Förfarandet för inlämning och utvärdering av dokumentation för flera stammar ska följa den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants (ej översatt till svenska).

2. *HOMEOPATIKA AVSEDDA FÖR DJUR*

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur avdelning I delarna 2 och 3 ska tillämpas på homeopatika avsedda för djur enligt definitionen i artikel 1.8.

Del 2

Bestämmelserna i del 2 ska gälla för dokument som lämnats in i enlighet med artikel 18 vid sådan förenklad registrering av homeopatika för djur som avses i artikel 17.1 liksom för dokument för godkännande av andra homeopatika avsedda för djur enligt artikel 19.1, med följande anpassningar.

a) *Termval*

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, med en officiell farmakopé i en medlemsstat. I förekommande fall ska traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

b) *Kontroll av startmaterial*

De uppgifter och den dokumentation, dvs. allt använt material inklusive råmaterial och intermediat fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i färdiga homeopatika avsedda för djur, som åtföljer ansökan ska kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

De allmänna kvalitetskraven ska gälla såväl alla start- och råmaterial som mellanliggande tillverkningssteg fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i den färdiga homeopatiska produkten. Vid förekomst av toxiska komponenter ska detta om möjligt kontrolleras i den slutliga utspädningsprodukten. Om detta är omöjligt p.g.a. för hög utspädning ska den toxiska komponenten normalt kontrolleras på ett tidigare stadium. Varje steg i tillverkningsprocessen, från startmaterialet till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i slutprodukten, ska beskrivas ingående.

Om spädningsmoment ingår ska dessa moment utföras enligt de homeopatiska tillverkningsmetoder som fastställs i den relevanta monografin i Europeiska farmakopén eller om sådan saknas, enligt en medlemsstats officiella farmakopé.

c) *Kontroll av det färdiga läkemedlet*

De allmänna kvalitetskraven ska gälla för färdiga homeopatika avsedda för djur. Alla undantag ska vara vederbörligen motiverade av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta beståndsdelar ska identifieras och haltbestämmas. Om det finns en rimlig motivering till att alla de toxikologiskt relevanta beståndsdelarna inte går att identifiera eller haltbestämma, t.ex. på grund av utspädningsgraden i det färdiga läkemedlet, ska kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och utspädningsförfarandet.

d) *Hållbarhetstester*

Slutproduktens hållbarhet ska styrkas. Hållbarhetsdata om homeopatiska stamprodukter gäller som regel även efter utspädning och potensering. Om det inte går att identifiera eller haltbestämma den aktiva substansen på grund av spädningsgraden kan hållbarhetsdata för läkemedelsformen beaktas.

Del 3

Bestämmelserna i del 3 ska gälla för den förenklade registrering av homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 17.1 i detta direktiv med följande specifikation, utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90 om substanser som ingår i stamberedningar avsedda att administreras till livsmedelsproducerande djurarter.

Om vissa uppgifter saknas ska detta motiveras. Det krävs t.ex. en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa studier saknas.

▼B

BILAGA II

DEL A

Upphävda direktiv och senare ändringar

(hänvisningar i artikel 96)

Rådets direktiv 81/851/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 1).

Rådets direktiv 90/676/EEG (EGT L 373, 31.12.1990, s. 15).

Rådets direktiv 90/677/EEG (EGT L 373, 31.12.1990, s. 26)

Rådets direktiv 92/74/EEG (EGT L 297, 13.10.1992, s. 12).

Rådets direktiv 93/40/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 31).

Kommissionens direktiv 2000/37/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 25).

Rådets direktiv 81/852/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 16).

Rådets direktiv 87/20/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 34).

Rådets direktiv 92/18/EEG (EGT L 97, 10.4.1992, s. 1).

Rådets direktiv 93/40/EEG.

Kommissionen direktiv 1999/104/EG (EGT L 3, 6.1.2000, s. 18).

DEL B

Tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning

(hänvisningar i artikel 96)

Direktiv	Tidsgräns för genomförande
Direktiv 81/851/EEG	9 oktober 1983
Direktiv 81/852/EEG	9 oktober 1983
Direktiv 87/20/EEG	1 juli 1987
Direktiv 90/676/EEG	1 januari 1992
Direktiv 90/677/EEG	20 mars 1993
Direktiv 92/18/EEG	1 april 1993
Direktiv 92/74/EEG	31 december 1993
Direktiv 93/40/EEG	1 januari 1995
	1 januari 1998 (artikel 1.7)
Direktiv 1999/104/EG	1 januari 2000
Direktiv 2000/37/EG	5 december 2001

▼B

BILAGA III

JÄMFÖRELSETABELL

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 1.1 och 1.2	artikel 1.1 och 1.2	artikel 1.1			
artikel 1.3		artikel 1.2 andra strecksatsen			
artikel 1.4	artikel 1.3	artikel 1.1			
artikel 1.5 och 1.6		artikel 1.2 tredje och fjärde strecksatserna			
artikel 1.7				artikel 1.2	
artikel 1.8					artikel 1
artikel 1.9		artikel 5 tredje stycket punkt 8			
artikel 1.10-1.16		artikel 42b första stycket			
artikel 1.17		artikel 50a.1 andra stycket			
artikel 1.18		artikel 16.1			
artikel 1.19		artikel 18.1 fotnot			
artikel 2		artikel 2.1			
artikel 3.1 första stycket		artikel 2.2 första strecksatsen			
artikel 3.1 andra stycket		artikel 2.3			
artikel 3.2				artikel 1.3	
artikel 3.3 och 3.4	artikel 1.4 och 1.5 och art 2.3	artikel 1.1			
artikel 3.5		artikel 2.2 tredje strecksatsen			
artikel 3.6		artikel 1.4			
artikel 4.1				artikel 1.4	
artikel 4.2		artikel 3			
artikel 5		artikel 4.1 första stycket			

▼B

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 6		artikel 4.2 första stycket			
artikel 7		artikel 4.1 andra stycket			
artikel 8		artikel 4.1 tredje stycket			
artikel 9		artikel 4.3 första stycket			
artikel 10.1 och 10.2 första och andra styckena		artikel 4.4 första och andra styckena			
artikel 10.2 tredje stycket					artikel 2.1 andra stycket
artikel 11		artikel 4.4 tredje stycket			
artikel 12.1		artikel 5 första stycket			
artikel 12.2		artikel 5 andra stycket			
artikel 12.3 a-12.3 i		artikel 5 tredje stycket punkt 1-9	artikel 1 första stycket		
artikel 12.3 j		artikel 5 tredje stycket punkt 10 första stycket			
artikel 12.3 k-12.3 n		artikel 5 tredje stycket punkt 11-14			
artikel 13.1		artikel 5 tredje stycket punkt 10 andra stycket			
artikel 13.2			artikel 1 andra stycket		
artikel 14		artikel 5a			
artikel 15.1		artikel 6			
artikel 15.2 och 15.3		artikel 7			
artikel 16					artikel 6
artikel 17.1					artikel 7.1
artikel 17.2					artikel 7.3
artikel 17.3					artikel 4 andra stycket
artikel 18					artikel 8

▼B

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 19					artikel 9
artikel 20 första stycket					artikel 2.3
artikel 20 andra stycket					artikel 9
artikel 21		artikel 8			
artikel 22		artikel 8a			
artikel 23		artikel 9			
artikel 24		artikel 10			
artikel 25		artikel 5b			
artikel 26.1 och 26.2		artikel 12			
artikel 26.3		artikel 15.2			
artikel 27.1		artikel 14.1 första stycket			
artikel 27.2		artikel 14.1 andra stycket			
artikel 27.3		artikel 14.2			
artikel 27.4 och 27.5		artikel 14.3 och 14.4			
artikel 28		artikel 15.1			
artikel 29		artikel 13			
artikel 30		artikel 11			
artikel 31.1		artikel 16.1			
artikel 31.2		artikel 16.2	Artikel 2		
artikel 31.3		artikel 16.3			
artikel 32.1		artikel 17.3			
artikel 32.2		artikel 17.1			
artikel 32.3		artikel 17.2			
artikel 32.4		artikel 17.4			
artikel 33		artikel 18			

▼B

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 34		artikel 19			
artikel 35		artikel 20			
artikel 36		artikel 21			
artikel 37		artikel 22.1			
artikel 38		artikel 22.2, 22.3 och 22.4			
artikel 39		artikel 23			
artikel 40		artikel 23a			
artikel 41		artikel 23b			
artikel 42		artikel 23c			
artikel 43		artikel 22.5			
artikel 44		artikel 24			
artikel 45		artikel 25			
artikel 46		artikel 26			
artikel 47		artikel 28.1			
artikel 48		artikel 28.2			
artikel 49		artikel 28.3			
artikel 50		artikel 27			
artikel 51		artikel 27a			
artikel 52		artikel 29			
artikel 53		artikel 31			
artikel 54		artikel 32			
artikel 55.1		artikel 30.1 första och andra stycket			
artikel 55.2		artikel 30.1 tredje stycket			
artikel 55.3		artikel 30.2			
artikel 56		artikel 33			

▼B

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 57					artikel 3
artikel 58.1-58.3		artikel 43			
artikel 58.4		artikel 47			
artikel 59.1		artikel 44			
artikel 59.2		artikel 45			
artikel 59.3		artikel 47			
artikel 60		artikel 46			
artikel 61.1		artikel 48 första stycket			
artikel 61.2		artikel 48 andra stycket			
artikel 61.3		artikel 48 tredje stycket			
artikel 62		artikel 49 första stycket			
artikel 63		artikel 50			
artikel 64.1					artikel 2.2
artikel 64.2					artikel 7.2
artikel 65.1		artikel 50a.1 första och tredje styckena			
artikel 65.2, 65.3 och 65.4		artikel 50a.2, 50a.3 och 50a.4			
artikel 66		artikel 50b			
artikel 67		artikel 4.3 tredje stycket			
artikel 68		artikel 1.5			
artikel 69		artikel 50c			
artikel 70		artikel 4.5			
artikel 71				artikel 4	
artikel 72		artikel 42e			
artikel 73		artikel 42a			
artikel 74		artikel 42c			

▼B

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 75		artikel 42d			
artikel 76		artikel 42f			
artikel 77.1		artikel 42g			
artikel 77.2		artikel 42b andra stycket			
artikel 78		artikel 42h			
artikel 79		artikel 42i			
artikel 80.1		artikel 34 första och andra styckena			
artikel 80.2				artikel 3.1	
artikel 80.3		artikel 34 tredje stycket			
artikel 81.1		artikel 35			
artikel 81.2				artikel 3.2	
artikel 82				artikel 3.3	
artikel 83		artikel 36			
artikel 84		artikel 37			
artikel 85		artikel 38			
artikel 86					artikel 4 första stycket
artikel 87		artikel 38a			
artikel 88			artikel 2a		
artikel 89		artikel 42j	artikel 2b		
artikel 90		artikel 39			
artikel 91		artikel 42			
artikel 92					artikel 5
artikel 93		artikel 24a			
artikel 94		artiklarna 40, 41 och 49 andra stycket			

▼B

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 95		artikel 4.2 andra stycket			
artikel 96	—	—	—	—	—
artikel 97	—	—	—	—	—
artikel 98	—	—	—	—	—
bilaga 1			bilaga		
bilaga 2	—	—	—	—	—
bilaga 3	—	—	—	—	—